

# CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO S  
CARRERA 4 No  
BOGOTÁ 8, COI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-031843-00010 0000

Señora Jefe de la  
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

RECEIVED 06-03-2006 10:02 AM  
C/07D 209/000, C/07D 209/008, C/07D 209/086, C/07D 401/000, C/07D 401/004, C/07D 401/012  
SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Trámite : 011  
Evento : 379  
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06.031.843  
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:  
"PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS  
HETEROCÍCLICOS N-AMINO SUSTITUIDOS"  
Solicitante : AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.  
Clase : A61K 031/404, A61K 031/4427, A61K 031/4439, C07D 209/000, C07D  
209/008, C07D 209/086, C07D 401/000, C07D 401/004, C07D 401/012  
Fecha de solicitud : Marzo 31 de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al Oficio No. 11638 notificado por fijación en lista del 16 de Octubre de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 11638 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

### 3. Claridad del capítulo reivindicatorio:

3.1 Con el fin de atender las observaciones realizadas en cuanto a la claridad del capítulo reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, en el cual se corrigieron los errores de traducción y se tuvieron en cuenta las objeciones hechas por su Despacho, realizando los siguientes cambios:

3.1.1 Se especifica el grupo de selección para el disolvente orgánico y la base en el capítulo reivindicatorio de acuerdo con el contenido de las páginas 11 y 12 del capítulo descriptivo.

3.1.2 Se especifica el rango de temperatura de reacción a "-5°C a 40°C".

3.1.3. Se borra la anterior reivindicación 53 del nuevo capítulo reivindicatorio.

#### 4. NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que los documentos D1 (J. MED. CHEM. Vol. 35, n°26), D2 (J. MED. CHEM. Vol. 39, n°2) y D3 (DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, Abstr. N° 164705 1976) afectan la novedad de las reivindicaciones 1 a 24. Además, dice que el documento D4 (J. GEN. CHEM of USSR, Vol. 27, 1957) afecta la novedad de la reivindicación 53 y que el documento D3 también afecta la novedad de las reivindicaciones 25 a 38. Por último concluye su Despacho que no se demuestran resultados inesperados del procedimiento de síntesis de la presente solicitud en comparación con los encontrados en los documentos citados.

De acuerdo a lo anterior, queremos mostrar nuestro desacuerdo al respecto, pues una característica esencial de la presente invención son los pasos que se llevan a cabo en los procesos presentados en las reivindicaciones 1 y 18. En la nueva reivindicación 1, en el paso (d) las soluciones de los pasos (a) y (b) se dan de forma "simultanea" con una solución del paso (c) en una reacción en un recipiente a una temperatura de reacción de -5°C a 40°C. De forma similar, en la nueva reivindicación 18, dicho contacto "simultaneo" de las soluciones se hacen con una solución del paso (a) y una solución del paso (b). Ninguna de las referencias citadas enseña o sugiere dicha característica. Además, el proceso de la presente solicitud provee un producto con al menos una pureza del 90% y un rendimiento de al menos 60%. Ninguno de los documentos citados enseña o sugiere que el proceso provea dicho resultado. Por ejemplo, en la página 4830 de D1 en la columna derecha, se dice que el 60% del material de partida se recupera con sólo un 27% del producto aminado. Lo anterior es por el hecho en que se realizan las adiciones de varios reactantes y reactivos. Al respecto, es importante mencionar que una pérdida significativa en el rendimiento se da por el hecho de que los reactivos son adicionados en una manera que conlleva a la descomposición de dimetilformamida a dimetilamina y ácido fórmico, lo cual se evita totalmente por el proceso descrito en la presente invención, obteniendo altos rendimientos con unos compuestos amino indol de alta pureza y de forma específica siguiendo los pasos en las reivindicaciones 1 y 18 y de forma similar en las reivindicaciones 19 y 28.

# CAVELIER

## ABOGADOS

De acuerdo con lo anteriormente expuesto y con la modificación realizada al capítulo reivindicatorio, las objeciones por novedad y nivel inventivo que hizo su Despacho quedan subsanadas, ya que al realizar una comparación elemento por elemento de la invención con las anterioridades citadas, se puede concluir que las mismas no contienen todas las características técnicas reivindicadas en la presente solicitud.

### 5. Conclusión:

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en el pliego reivindicatorio, se puede concluir que la presente invención sí cumple con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

Por otro lado, gracias a los argumentos mencionados a favor de la novedad y nivel inventivo de la presente solicitud, queda claro que los documentos citados por su Despacho no son anterioridades validas para que se afecten dichos requisitos.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

### 6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por cuarenta (40) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Copia auténtica de la sustitución de poder efectuada a mi favor por el Doctor Emilio FERRERO.

Señora Directora,

*Luz Clemencia de Páez*  
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ  
T.P.A. No. 23.555

COLO-15896-841-001-5  
LMAILMAID-164014WPC15896  
No. M-2010-164014LMA

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                         | <b>SOLICITUD DE:</b><br><input type="checkbox"/> Corrección de Error Material <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una solicitud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                             |
| <b>2</b><br><b>SOLICITANTE</b>                   | <b>Nombre:</b> AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.<br>Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.<br><b>Dirección:</b> 300 Somerset Corporate Boulevard,<br>Bridgewater,<br>New Jersey 08807,<br>Estados Unidos de América<br><b>Domicilio:</b> Bridgewater,<br>New Jersey,<br>Estados Unidos de América<br><b>Teléfono:</b> 546 09 70 <b>Fax:</b> 249 40 70<br><b>E-mail:</b> <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a> | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número: _____                                         |
| <b>3</b><br><b>REPRESENTANTE<br/>O APODERADO</b> | <b>Nombre:</b> Luz Clemencia de PAEZ<br><b>Dirección:</b> Carrera 4ª No. 72-35<br><b>Teléfono:</b> 347 36 11 <b>Fax:</b> 217 92 11<br><b>E-mail:</b> <a href="mailto:cavelier@cavelier.com">cavelier@cavelier.com</a>                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número: <u>35.456.344</u> TP <u>23.555</u> |
| <b>4</b>                                         | <b>Número de expediente:</b> <u>06.031.843</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                             |
| <b>5</b>                                         | <b>Descripción de la corrección o modificación solicitada:</b><br>Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 40 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                             |
| <b>6</b>                                         | <b>Comprobante de pago No.</b> _____ <b>Fecha:</b> _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                             |
| <b>7</b>                                         | <b>Anexos</b><br><input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.<br><input type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso<br><input type="checkbox"/> Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.<br><input checked="" type="checkbox"/> Copia auténtica de la Sustitución de poder realizada por el Doctor EMILIO FERRERO a la Doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ.               |                                                                                                                                                                                                             |
| <b>8</b>                                         | <b>NOMBRE:</b> LUZ CLEMENCIA DE PAEZ <b>FIRMA:</b> <br>C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                             |

# CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com  
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611  
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

Poderdante : **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.**

Poder conferido el : 27/02/2007

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

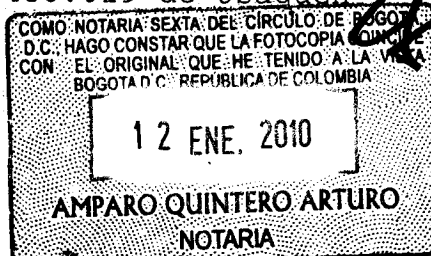
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



5

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTA**  
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL  
Bogotá, D.C.  
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO **22 OCT 2009**  
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE  
BOGOTA, D.C.  
Comparecido(eron) *Emilio Jarama*  
*Williamson y Luz Clemencia*  
*Suarez de Paez*  
Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.  
*CC 438012 TP 31929*  
*CC 35416341 TP 28555*  
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se reco(n)  
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y  
que el contenido del mismo es cierto.  
En constancia se firma esta diligencia.

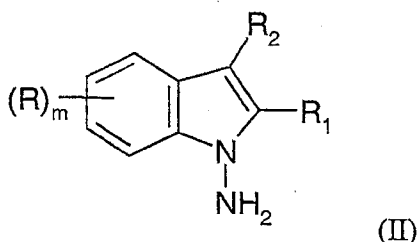
*Emilio Jarama*  
*Luz Clemencia Suarez de Paez*



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA  
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE  
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA  
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA  
**12 ENE. 2010**  
**AMPARO QUINTERO ARTURO**  
NOTARIA

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II:

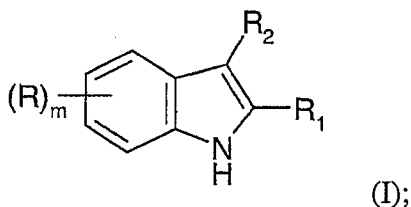


que comprende las etapas de:

(a) preparar una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil sulfóxido (DMSO) y hexametil fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos;

(b) preparar una disolución de una base seleccionada entre metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, terc-butóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio y terc-butóxido de cesio y una mezcla de estas, en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil sulfóxido (DMSO) y hexametil fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos;

(c) preparar una disolución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil sulfóxido (DMSO) y hexametil fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos;



(d) poner en contacto simultáneamente dicha disolución de dicha etapa (a) y dicha disolución de dicha etapa (b) con dicha disolución de la etapa (c) contenida en un recipiente de reacción a una temperatura de reacción de -5°C a 40°C para proporcionar dicho compuesto de fórmula -(II) con al menos 90% de pureza y un rendimiento de al menos 60% ;

en el que

R es hidrógeno, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> o OC<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un

211  
260

número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es  $2n+1$ ;

$R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo- $C_1-C_4$ , alcoxi- $C_1-C_4$ , benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula  $C_nH_xF_y$  o  $OC_nH_xF_y$  en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es  $2n+1$  o

$R_1$  y  $R_2$  conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico  $C_5-C_8$ ; y

m es 1 ó 2.

2. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente en dichas etapas (a) y (b) se selecciona entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil sulfóxido (DMSO) y hexametil fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos.

3. El proceso según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente es N-metilpirrolidinona.

4. El proceso según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente es N,N-dimetilformamida.

5. El proceso según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente es N, N-dimetilacetamida.

6. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicha base es terc-butóxido de potasio.

7. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente en dicha etapa (c) es N-metilpirrolidinona.

8. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente en dicha etapa (c) es N,N-dimetilformamida.

9. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente en dicha etapa (c) es dimetil acetamida.

10. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicha temperatura de reacción es de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $25^{\circ}\text{C}$ .

272  
76

11. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicha base está presente en una cantidad de 1 mol a 10 moles respecto a dicho compuesto de fórmula I.

12. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicha base está presente en una cantidad de 3 moles a 6 moles respecto a dicho compuesto de fórmula I.

13. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho contacto en dicha etapa (d) se realiza mediante una mezcla estática.

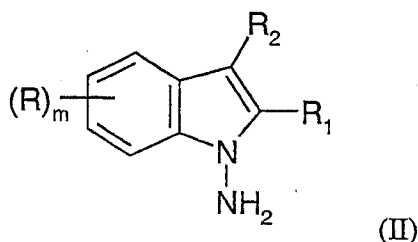
14. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho contacto en dicha etapa (d) se realiza mediante un reactor continuo.

15. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho contacto en dicha etapa (d) se realiza en un reactor discontinuo.

16. El proceso según la reivindicación 1, en el que R y R<sub>1</sub> son hidrógeno y R<sub>2</sub> es metilo.

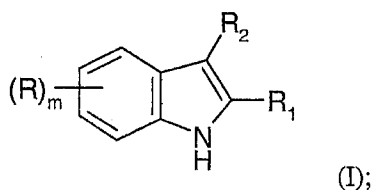
17. El proceso según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benceno.

18. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula II:



que comprende las etapas de:

(a) preparar una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico y un compuesto de la fórmula I:



en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil sulfóxido (DMSO) y hexametil fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos;

(b) preparar una disolución de una base seleccionada entre metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, terc-butóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de

potasio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio y terc-butóxido de cesio y una mezcla de estas, en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil sulfóxido (DMSO) y hexametil fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos;

(c) poner en contacto simultáneamente dicha disolución de dicha etapa (a) con dicha disolución de dicha etapa (b) a una temperatura de reacción de  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $40^{\circ}\text{C}$  a para proporcionar dicho compuesto de fórmula (II) con al menos 90% de pureza y un rendimiento de al menos 60%;

en el que

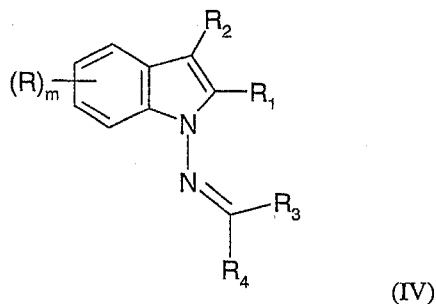
R es hidrógeno, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ , benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula  $\text{C}_n\text{H}_x\text{F}_y$  o  $\text{OC}_n\text{H}_x\text{F}_y$  en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es  $2n+1$ ;

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ , benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula  $\text{C}_n\text{H}_x\text{F}_y$  o  $\text{OC}_n\text{H}_x\text{F}_y$  en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es  $2n+1$ ; o

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico  $\text{C}_5\text{-C}_8$ ; y

m es 1 ó 2

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

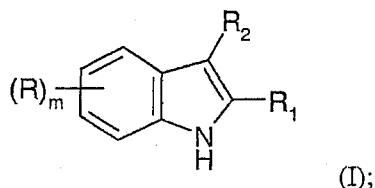


que comprende:

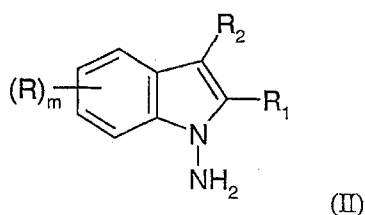
añadir simultáneamente una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil sulfóxido (DMSO) y hexametil fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos y una disolución de una base seleccionada entre metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, terc-butóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio y terc-butóxido de cesio y una mezcla de estas, en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil sulfóxido (DMSO) y hexametil

271

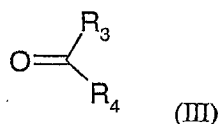
fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos, a una disolución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil sulfóxido (DMSO) y hexametil fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos, a una temperatura de reacción de -5°C a 40°C en la que dicho compuesto de la fórmula (I) está contenido en un recipiente de reacción,



para proporcionar un compuesto de la fórmula (II):



y hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) en dicho recipiente de reacción con un compuesto de la fórmula (III):



para proporcionar el compuesto de fórmula (IV):

en el que

R es hidrógeno, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> o OC<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> o OC<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y;

m es 1 ó 2.

20. El proceso según la reivindicación 19, en el que dicho disolvente orgánico es N-metilpirrolidinona.

21. El proceso según la reivindicación 19, en el que dicho disolvente orgánico es N,N-dimetilformamida.

275  
m

22. El proceso según la reivindicación 19, en el que dicho disolvente orgánico es N,N-dimetilacetamida.

23. El proceso según la reivindicación 19, en el que dicha base es terc-butóxido de potasio.

24. El proceso según la reivindicación 19, en el que dicha temperatura de reacción es de 0°C a 25°C.

10

25. El proceso según la reivindicación 19, en el que dicha base está presente en una cantidad de 1 mol a 10 moles respecto a dicho compuesto de fórmula I.

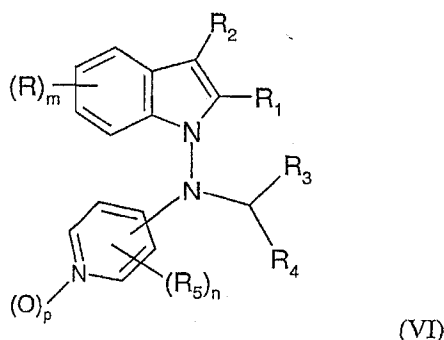
15

26. El proceso según la reivindicación 19, en el que dicha base está presente en una cantidad de 3 moles a 6 moles respecto a dicho compuesto de fórmula I.

27. El proceso según la reivindicación 19, en el que R, R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, R<sub>2</sub> es metilo y R<sub>3</sub> es etilo.

20

28. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula VI o una sal de éste:

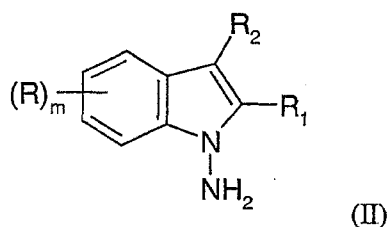


que comprende las etapas de:

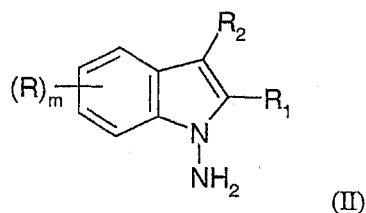
(a) añadir simultáneamente una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil sulfóxido (DMSO) y hexametil fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos y una disolución de una base seleccionada entre metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, terc-butóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, metóxido de cesio, etóxido de cesio, isopropóxido de cesio y terc-butóxido de cesio y una mezcla de estas, en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil

756

- 5 sulfóxido (DMSO) y hexametil fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos, a una  
 disolución de un compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico seleccionado entre  
 N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc),  
 dimetil sulfóxido (DMSO) y hexametil fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos, a una  
 temperatura de reacción de  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $40^{\circ}\text{C}$  en la que dicho compuesto de la fórmula (I) está  
 contenido en un recipiente de reacción,

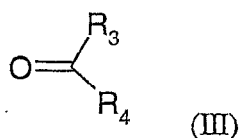


para proporcionar un compuesto de la fórmula (II):



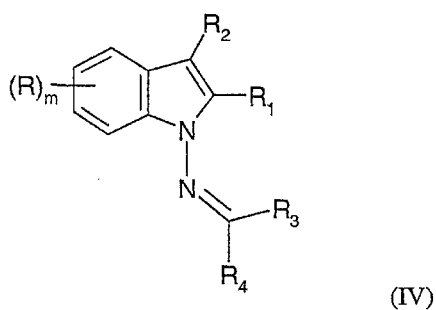
10

y hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) en dicho recipiente de reacción  
 con un compuesto de la fórmula (III):

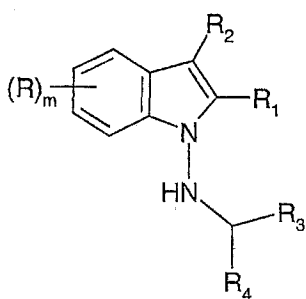


15

para proporcionar un compuesto de fórmula (IV):

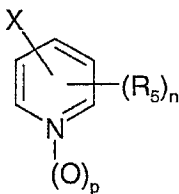


(b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor para  
 proporcionar un compuesto de fórmula (V):



(V);

(c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

en presencia de una base en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), dimetil sulfóxido (DMSO) y hexametil fosforamida (HMPA) y mezclas de los mismos, para proporcionar el compuesto de fórmula (VI), que opcionalmente se hace reaccionar con un ácido inorgánico para proporcionar una sal del compuesto de fórmula (VI);

en el que

R es hidrógeno, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> o OC<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benciloxi o fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> o OC<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1; o

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de manera independiente de hidrógeno o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y m es 1 ó 2;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, nitro, amino, halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub>, alcanoilamino-C<sub>1-4</sub>, fenil-alcanoilamino-C<sub>1-4</sub>, fenilcarbonilamino, alquilamino o fenil-alquilamino-C<sub>1-4</sub>;

X es halógeno;

m y n son 1 ó 2 y p es 0 ó 1.

29. El proceso según la reivindicación 28, en el que dicho agente reductor en dicha etapa (b) es borohidruro de sodio.

278  
27

30. El proceso según la reivindicación 28, en el que dicha reacción en dicha etapa (b) se lleva a cabo en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metilpirrolidinona (NMP), N, N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMAc), tetrahidrofurano (THF), heptano, hesano, tolueno y éter de petróleo y mezclas de los mismos.

5

31. El proceso según la reivindicación 30, en el que dicho disolvente es N-metilpirrolidinona o una mezcla de N-metilpirrolidinona y n-heptano.

10

32. El proceso según la reivindicación 28, en el que dicha temperatura de reacción en dicha etapa (a) está en el intervalo de -20°C a 15°C.

33. El proceso según la reivindicación 28, en el que dicha base en dicha etapa (c) es terc-butóxido de potasio.

15

34. El proceso según la reivindicación 28, en el que dicha etapa (c) se lleva a cabo mediante un mezclador estático.

35. El proceso según la reivindicación 28, en el que dicha etapa (c) se lleva a cabo en un reactor continuo de tanque agitado.

20

36. El proceso según la reivindicación 28, en el que dicha etapa (c) se lleva a cabo en un reactor discontinuo.

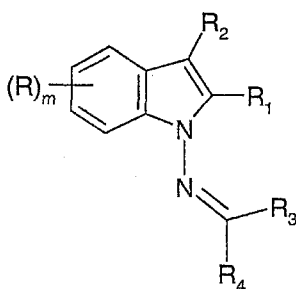
37. El proceso según la reivindicación 28, en el que dicha etapa (c) se lleva a cabo en un micro-reactor.

25

38. El proceso según la reivindicación 28, en el que dicha etapa (c) se lleva a cabo en un reactor continuo de tanque agitado combinado con mezcladores estáticos en un sistema de bucle.

30

39. Un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

en el que

279  
276

R es hidrógeno, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ó benciloxi;

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno;

R<sub>2</sub> es metilo o hidrógeno; y

R<sub>4</sub> es alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y m es 1 ó 2; o

- 5 un enantiómero, un estereoisómero o una mezcla de éstos, un tautómero de éste, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un solvato o un derivado de éste.

40. El compuesto según la reivindicación 39, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 3-metil-N-(propiliden)-1H-indol-1-amina;  
N-(propiliden)-1H-indol-1-amina;  
5-benciloxi-N-(propiliden)-1H-indol-1-amina; y  
5-metoxi-N-(propiliden)-1 H-indol-1-amina.

15

LMALMAID-164017WPC15896

277

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

**Radicación No. 06 31843**

**Clasificación Internacional (IPC): A 61K 31/404**

**Concepto Técnico No. 0724**

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/US2004/032086

Fecha de Presentación Internal.

01/10/2004

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

**1. Documentos estudiados**

- 1.1. Descripción: Folios 76 – 139
- 1.2. Rta. Solicitante: Folios 265 - 267
- 1.3. Reivindicaciones: Folios 270 – 279
- 1.4. Prioridad: Presentada en Estados Unidos el 03.10.03, bajo el número 60/508335

**2. Objeto de la invención**

- Título de la solicitud: "Proceso para la preparación de compuestos heterocíclicos N-amino sustituidos".

Según las reivindicaciones 1-40 se refiere a un procedimiento de síntesis de compuestos heterocíclicos de fórmula (II) que comprende poner en contacto de manera simultánea una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico, una disolución de una base adecuada y un compuesto de fórmula (I). También se revelan compuestos intermediarios de síntesis.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un procedimiento alternativo para la síntesis de aminoindoles.

281  
278

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento para la síntesis de aminoindoles y se proporcionan compuestos intermediarios de síntesis.

Clasificación Internacional de Patentes A 61K 31/404

### **3. De la solicitud de Patente**

#### **3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)**

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

#### **3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)**

- Las reivindicaciones 1-40 son claras y concisas y están enteramente sustentadas por la descripción y sí cumplen con el requisito de claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

### **4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)**

- La presente solicitud de patente sólo comprende una invención y, por lo tanto, sí cumple con el requisito de unidad de invención.

### **5. Es una invención (artículo 15 D 486)**

- El objeto de la presente solicitud sí puede ser considerado una invención, de acuerdo al art. 15 de la Decisión 486.

### **6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486)**

- El contenido de las reivindicaciones 1 a 40 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del art. 20 de la Decisión 486.

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

- El contenido de las reivindicaciones 1-40, no comprende usos, ni segundos usos de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

## 8. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 03.10.03, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

| Nº | Documento                                                                                        | Título                                                                                                                                                                                  | Fecha de Publicación |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | J. MED. CHEM.,<br>Vol. 35, n° 26, 1992,<br>pp 4823-4831                                          | "Antagonistas selectivos de acción central que actúan sobre la serotonina 5HT-2. 2-sustituidos-3-(4-fluorofenil)-1H-indoles"                                                            | 1992                 |
| D2 | J. MED. CHEM.,<br>Vol. 39, n° 2, 1996,<br>pp. 570-581                                            | "Síntesis y relación estructura actividad de N-propil-N-(4-piridinil)-1H-indol-1-amina (Besipiridina) y análogos como potenciales agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer" | 1996                 |
| D3 | DATABASE<br>CAPLUS<br>CHEMICAL<br>ABSTRACTS<br>SERVICE, Abstr. n°<br>164705 1976,<br>XP002314891 | "Preparación de N-aminoheterociclos y sus reacciones"                                                                                                                                   | 1976                 |
| D4 | J.GEN. CHEM Of<br>USSR, Vol. 27,<br>1957, pp.2401-2407                                           | "Síntesis de compuestos heterocíclicos basadas en la reacción de Fischer"                                                                                                               | 1957                 |

## 9. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

### 9.1. Novedad (artículo 16 D486)

- Las reivindicaciones 1-40 se refieren a un procedimiento de síntesis de compuestos heterocíclicos de fórmula (II) que comprende poner en contacto de manera simultánea una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico, una disolución de una base adecuada y un compuesto de fórmula (I). También se revelan compuestos intermediarios de síntesis.

Teniendo en cuenta la respuesta del solicitante, se realizó el estudio de novedad y comparando elemento por elemento de la presente solicitud, no se encontraron procedimientos, ni compuestos intermediarios iguales a los de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 40 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el art. 16 de la decisión 486.

### 9.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Las reivindicaciones 1-40 se refieren a un procedimiento de síntesis de compuestos heterocíclicos de fórmula (II) que comprende poner en contacto de manera simultánea una disolución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico, una disolución de una base adecuada y un compuesto de fórmula (I). También se

280

revelan compuestos intermediarios de síntesis.

Teniendo en cuenta la respuesta del solicitante, se realizó el estudio de nivel inventivo y se concluye que el estado de la técnica revela procedimientos para la síntesis de indoles, pero no el procedimiento de la presente solicitud que es selectivo para cierto tipo de indoles, así como su mayor rendimiento y pureza del producto, lo cual constituye una solución inesperada y nada obvia para una persona versada en esta clase de compuestos.

9.3. Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

- Las reivindicaciones 1-40 cumplen con el requisito de aplicación industrial, debido a que pueden ser producidos o utilizados en cualquier tipo de industria.

10. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 - 40 (folios 270-279).

|                              |                                        |
|------------------------------|----------------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO No.<br>0724 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código No.202024 |
|------------------------------|----------------------------------------|

**NOTA:** *Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se cambia el título a "Procedimiento mejorado para la síntesis de N-amino-indoles y sus compuestos intermediarios de síntesis"*