



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-51744

TITULO PROCEDIMIENTOS PARA CONVERTIR CETONAS
HETEROCÍCLICAS EN COMPUESTOS HETEROCICLICOS MID -
SUSTITUIDOS

CIP C07D251/04, C12B43/00, A61K31/393, A61P25/00, 25/16

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

DIRECCIÓN Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E U A

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTÁ, Mayo 30 de 2006

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-02-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: PFIZER PRODUCTS INCDirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSELugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 797827478ta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: THOMAS ANDREW BRANDTDirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003815Fecha Noviembre 22, 2004Publicación Internacional No. WO 2005/054184Fecha Junio 16, 2005

4

Título (54) PROCEDIMIENTOS PARA CONVERTIR CETONAS HETEROCÍCLICAS
EN COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AMIDO-SUSTITUIDOS.Clasificación Internacional (51) C07D 205/04, C07B 43/08, A61K31/397
A61P25/00, 25/16

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 2, 2003

(31) Número de Solicitud

60/526,546

5

Comprobante de pago No. 06-39,465Fecha Mayo 25, 2006

2

2

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

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 12 x 12.

☐

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. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 39,465
FECHA : MAYO 25 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-051744-00000-0000
Fec: 2006-05-30 17:44:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trz: 11 PATENTESYH
Ere: 379 FASENACIONALII
Apl: 111 DEPOSITACION Folio: 40

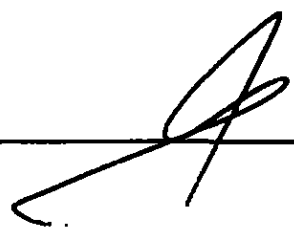
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52332390	24/05/2006	3,329,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTIC)	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-31	BOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

A A

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

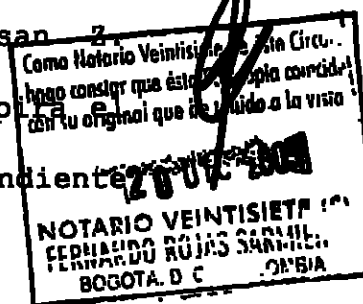
Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F. Fuller, Jr.** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía.

Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z. Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian




SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. G. 87 E
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo
oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del
Supremo del Estado de Nueva York.



SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 811.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0139 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

66

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DI FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

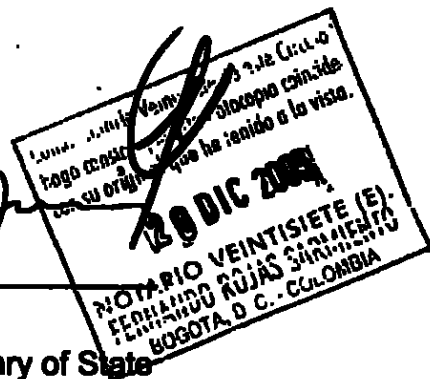
Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri

Special Deputy Secretary of State



Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonials, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

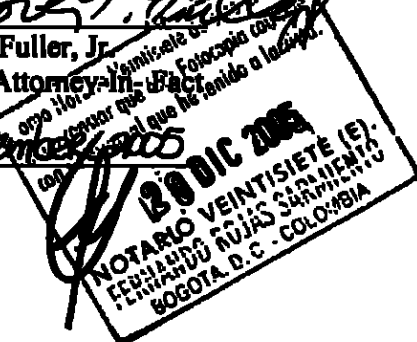
Signature/Firma:

By: 
Grover F. Fuller, Jr.
Vice President, Attorney-in-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad, País: New York, NY USA



4675189

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law been duly qualified, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or oath, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FEE PAID \$3.00

APR 22 2005

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

10 9

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.



NOTARY PUBLIC (Signature):

[Handwritten Signature]



GRANDE ALIANZA
Notary Public, State of New York
No. 0138116321
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
Subscribed and sworn to before me
this 11th day of Nov. 2005
[Handwritten Signature]

~~10~~
11

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
 2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes
 3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
 4. Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de
Columbia
Se certificó
 5. En Washington D.C.
 6. El 10 de abril de 2006
 7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
 8. Bajo el Número 155070
 9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
 10. Firmado por Patricia Elwood.
- /

H
12

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América. cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **PROCESO PARA CONVERTIR CETONAS HETEROCICLICAS EN COMPUESTOS HETEROCICLOS AMIDO-SUSTITUIDOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Thomas Andrew BRANDT -3 de abril de 2006 Groton, CT, USA.
Lugar, fecha y firma - Thomas Andrew BRANDT

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 7/abr/06

Suscrito y jurado ante mí, el 7 de abril de 2006.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)



12
13

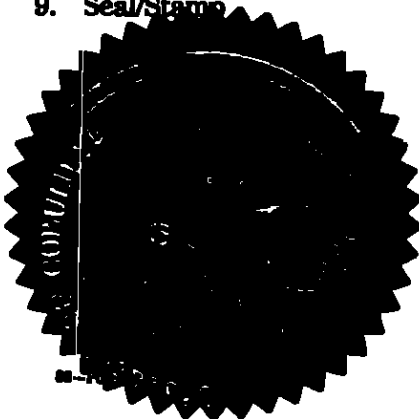
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 10 day of APRIL 2006
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 155070
9. Seal/Stamp



10. Signature
PATRICIA ELWOOD

Patricia Elwood

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PROCESS FOR CONVERTING HETEROCYCLIC KETONES TO AMIDO-SUBSTITUTED HETEROCYCLES** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this



Thomas Andrew Brandt

Place, date and signature - Thomas Andrew BRANDT

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWADEK
4.7.06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
7 day of April, 2006, a Notary Public
in and for the District of Columbia
Albert L. Themes
Notary Public
My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 June 2005 (16.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/054184 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 205/04, C07B 43/08

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/003815

(22) International Filing Date:
22 November 2004 (22.11.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/526,546 2 December 2003 (02.12.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BRANDT, Thomas, Andrew [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

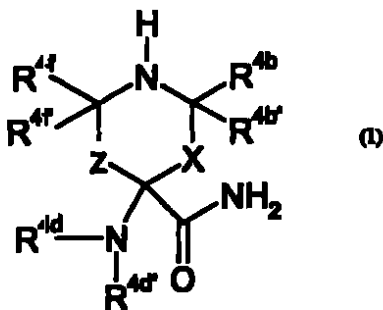
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, 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).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR CONVERTING HETEROCYCLIC KETONES TO AMIDO-SUBSTITUTED HETEROCYCLES



(57) Abstract: The present invention provides a safe and convenient process for preparing compounds of Formula (I) from the corresponding heterocyclic ketone.

~~15~~
16

PROCESS FOR CONVERTING HETEROCYCLIC KETONES TO AMIDO-SUBSTITUTED HETEROCYCLES

5 The present invention relates to an improved process for preparing amido-substituted 4- to 6-membered heterocyclic compounds from 4- to 6-membered heterocyclic ketones. The amido-substituted 4- to 6-membered heterocyclic compounds are useful intermediates in the synthesis of cannabinoid (CB-1) antagonists.

10

BACKGROUND

 The synthesis of α -amino acids by reaction of aldehydes with ammonia and hydrogen cyanide followed by hydrolysis of the resulting α -aminonitriles is known as the Strecker Amino-Acid Synthesis. See, A. Strecker, *Ann*, 75, 27 (1850); and A. Strecker, *Ann*, 91, 349 (1854). Over the years, safer, milder, and more selective reaction conditions have been developed, especially in regard to asymmetric synthesis. In addition, the scope of the reaction has been extended to include primary and secondary amines. See, e.g., J. P. Greenstein, M. Winitz, *Chemistry of the Amino Acids*, vol. 3 (New York, 1961) pp 698-700; G.C. Barrett, "Asymmetric synthesis using enantiopure sulfinimines", *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids* (Chapman and Hall, New York, 1985) pp 251, 261.; F.A. Davis, et al., "Review of Stereoselective Synthesis", *Tetrahedron Letters*, 35, 9351 (1994); R.O. Duthaler, *Tetrahedron*, 50, 1539-1650 *passim* (1994).

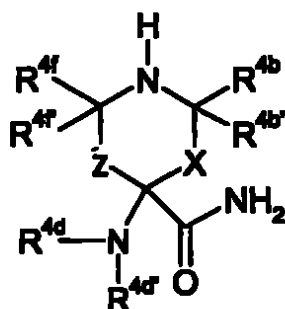
25

 Although the Strecker reaction provides a convenient means for making α -aminonitriles, the use of cyanide reagents raises safety issues due to the high toxicity of any residual cyanide in the reaction mixture. Therefore, there is a need for an efficient means for producing an α -aminoamide from the corresponding α -aminonitrile without the risk of exposure to residual cyanide from the preparation of the intermediate α -aminonitrile.

30

SUMMARY

The present invention provides a process for preparing a compound of Formula (I) having little or no risk of exposure to residual cyanide.



(I)

wherein

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

X is a bond, -CH₂CH₂- or -C(R^{4c})(R^{4c'})-, where R^{4c} and R^{4c'} are each independently hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

R^{4d} is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, or taken together with $R^{4d'}$ forms a 4- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected atom N, O, or S;

$R^{4d'}$ is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, or taken together with R^{4d} forms a 4- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from N, O or S;

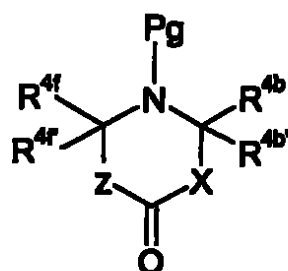
Z is a bond, -CH₂CH₂-, or -C(R^{4e})(R^{4e'})-, where R^{4e} and R^{4e'} are each independently hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

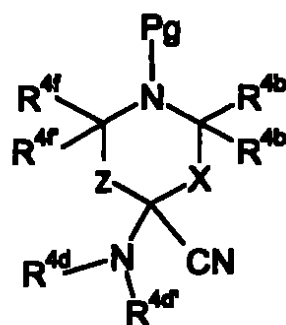
or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

comprising the steps of

(1) reacting a compound having a formula R^{4d} -NH- $R^{4d'}$ and a cyanide source with a compound of Formula (Ia) to form an intermediate of Formula (Ib)



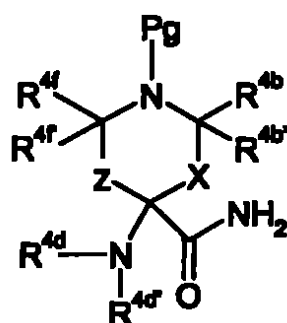
(Ia)



(Ib)

where Pg is a amino-protecting group and R^{4b} , $R^{4b'}$, X, Z, R^{4d} , $R^{4d'}$, R^{4f} and $R^{4f'}$ are as defined above;

- 5 (2) hydrolyzing the nitrile group of the compound of Formula (Ib) with alkaline hydrogen peroxide in the presence of dimethylsulfoxide to form a compound of Formula (Ic)



(Ic)

- 10 where Pg, R^{4b} , $R^{4b'}$, X, Z, R^{4d} , $R^{4d'}$, R^{4f} and $R^{4f'}$ are as defined above;

(3) removing the amino-protecting group to form the compound of Formula (I); and

(4) optionally forming a pharmaceutically acceptable salt of said compound of Formula (I).

- 15 Preferably, the compound of Formula (Ia) is converted to the compound of Formula (Ic) without isolating the compound of Formula (Ib). For the compounds of Formula (I) and corresponding intermediates, R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4f} , $R^{4f'}$ are preferably all hydrogens. X is preferably $-CH_2-$ or a bond. Z is preferably $-CH_2-$ or a bond (more preferably, X and Z are both a bond). R^{4d} is preferably (C_1-C_6) alkyl (more preferably, R^{4d} is ethyl) and $R^{4d'}$ is preferably hydrogen.
- 20

Definitions

As used herein, the term "alkyl" refers to a hydrocarbon radical of the general formula C_nH_{2n+1} . The alkane radical may be straight or branched. For example, the term "(C₁-C₆)alkyl" refers to a monovalent, straight, or branched aliphatic group containing 1 to 6 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, neopentyl, 3,3-dimethylpropyl, hexyl, 2-methylpentyl, and the like). Similarly, the alkyl portion (i.e., alkyl moiety) of an alkylamino group has the same definition as above. The term "di(C₁-C₆)alkyl" refers to two (C₁-C₆)alkyl groups which may be the same or different.

The term "cycloalkyl" refers to a carbocyclic ring system which may include alkyl substitutions. For example, (C₃-C₆)cycloalkyl includes cyclopropyl, methylcyclopropyl, cyclobutyl, methylcyclobutyl, dimethylcyclobutyl, cyclopentyl, methylcyclopentyl, and cyclohexyl.

The term "cyanide source" refers to any reagent that can provide a cyanide ion under the reaction conditions. For example, potassium cyanide, sodium cyanide, trimethylsilyl cyanide, hydrogen cyanide, and the like.

The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically, with the other ingredients.

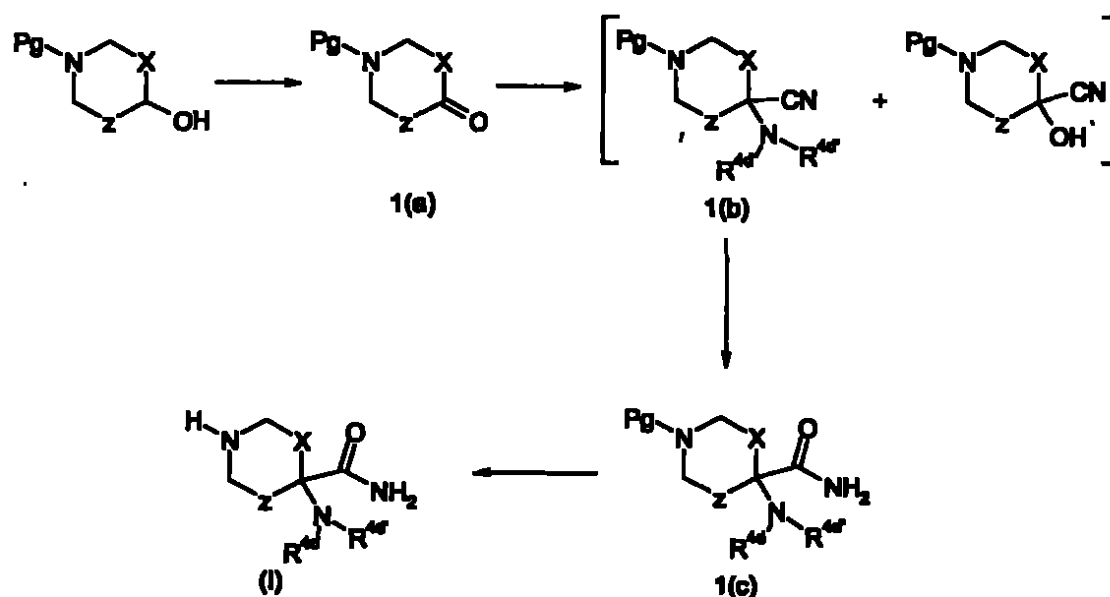
The term "protecting group" or "Pg" refers to a substituent that is commonly employed to block or protect a particular functionality while reacting other functional groups on the compound. For example, an "amino-protecting group" is a substituent attached to an amino group that blocks or protects the amino functionality in the compound. A preferred amino-protecting is benzhydryl.

DETAILED DESCRIPTION

The process of the present invention provides a convenient and efficient means for preparing intermediates that are useful in making compounds that have been found to be cannabinoid (CB-1) antagonists. The starting materials for the process described herein are generally

available from commercial sources such as Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) or are readily prepared using methods well known to those skilled in the art (e.g., prepared by methods generally described in Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (also available via the Beilstein online database)).

Scheme I below illustrates the general process of the present invention.



Scheme I

The amino group of the starting hydroxy compound is first protected prior to oxidation to the ketone intermediate 1(a). Alternatively when benzydryl is desired as the protecting group, the protected amino alcohol may be prepared directly by reacting benzhydryl amine with epichlorohydrin. Other amino-protecting groups may be used so long as the protecting group remains intact through out the process illustrated above. For example, it does not cleave under the acidic alcohol conditions of the Strecker reaction used to form the nitrile 1(b) and does not cleave under the basic aqueous conditions during the hydrolysis of the nitrile 1(b) to form the amide 1(d). The hydroxy group of the amino-protected starting material may be oxidized to the ketone using conventional oxidation procedures. For example, the hydroxy compound may be treated with oxalyl chloride and dimethyl sulfoxide in the presence of a base (e.g.,

triethylamine) to form the ketone 1(a) (also known as the Swern oxidation). The ketone 1(a) is reacted with the desired amino compound (R^{4d} -NH- $R^{4d'}$, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are as defined above) and a cyanide source in a protic solvent (e.g., methanol and/or water) to form the nitrile 1(b). Suitable amino compounds include alkylamines (e.g., methyl amine, ethyl amine, *n*-propylamine, *iso*-propyl amine, *n*-butylamine, *sec*-butylamine, *iso*-butylamine, and the like.), dialkylamines (e.g., dimethylamine, diethylamine, methylethylamine, and the like), cycloalkylamines (e.g., cyclopropylamine, methylcyclopropylamine, cyclobutylamine, methylcyclobutylamine, dimethylcyclobutylamine, cyclopentylamine, methylcyclopentylamine, cyclohexylamine, and the like), and heterocyclic amines (e.g., azetidine, pyrrolidine, imidazolidine, oxazolidine, thiazolidine, piperidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, and the like). When a cyanide salt is used for the cyanide source, then the reaction medium needs to be acidic for the generation of hydrogen cyanide. For example, acetic acid or hydrochloric acid is typically added with potassium cyanide. The nitrile intermediate 1(b) is then hydrolyzed to the amide 1(c) using procedures analogous to those described by Yasuhiko Sawaki and Yoshiro Ogata in Bull Chem Soc Jpn, 54, 793-799 (1981). For example, nitrile intermediate 1(b) is treated with about 1.1 equivalents of alkaline hydrogen peroxide (e.g., hydrogen peroxide in the presence of a strong base (e.g., sodium hydroxide or potassium hydroxide) in the presence of about 1.2 equivalents of dimethylsulfoxide (DMSO) in a protic solvent (e.g., methanol). Generally, the amount of sodium hydroxide added is about 3 mol% over the amount of total acid used in the Strecker reaction (e.g., mol acetic acid plus mol HCl from amine hydrochloride salt). The pH is about 13. Preferably, the hydrolysis to the amide 1(c) is performed with the crude reaction mixture from the previous step without isolating the α -aminonitrile intermediate 1(b). Finally, the protecting group may be removed using procedures appropriate for the particular protecting group utilized. For example, when benzhydryl is the protecting group, it may be removed by hydrogenation in the presence of a catalyst (e.g., Pd(OH)₂).

18
19

There are several advantages of the process of the present invention over other processes that could be used for this conversion. For example, the introduction of the nitrile group into the molecule and the subsequent hydrolysis to the amide can be done in a single pot reaction. When X and Z are both a bond and R^{4d} is ethylamino, the amide 1(c) was isolated directly from the crude reaction mixture in sufficient purity to be used in the next step without any further purification, thus providing an efficiency advantage in manufacturing. In addition, the oxidizing agent (basic hydrogen peroxide) likely decomposes any remaining cyanide, presumably to cyanate and then further to carbon dioxide and ammonia, thus eliminating the safety issue associated with cyanide exposure and waste stream management. The use of basic peroxide hydrolysis allowed the reaction to take place in the presence of amine functionality which under neutral or slightly acidic H₂O₂— would likely have oxidized the tertiary amine to an N-oxide and the secondary amine to an oxime. In the present invention, the rate of nitrile hydrolysis is essentially instantaneous such that oxidative side reactions are relatively slow if present at all.

EXAMPLES

Unless specified otherwise, starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), and AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England).

General Experimental Procedures

NMR spectra were recorded on a Varian Unity™ 400 or 500 (available from Varian Inc., Palo Alto, CA) at room temperature at 400 and 500 MHz ¹H, respectively. Chemical shifts are expressed in parts per million (δ) relative to residual solvent as an internal reference. The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br s, broad singlet; v br s, very broad singlet; br m, broad multiplet;

2s, two singlets. In some cases only representative ^1H NMR peaks are given.

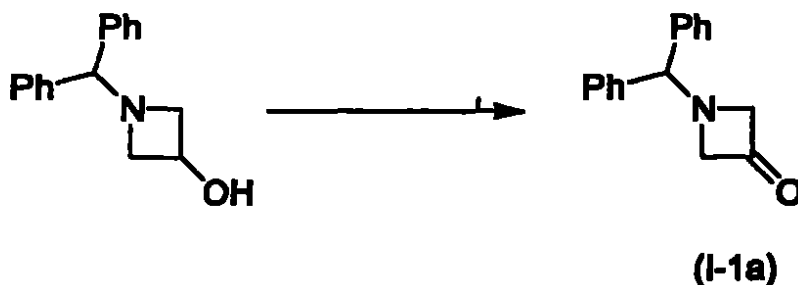
Mass spectra were recorded by direct flow analysis using positive and negative atmospheric pressure chemical ionization (APCI) scan modes. A Waters APCI/MS model ZMD mass spectrometer equipped with Gilson 215 liquid handling system was used to carry out the experiments.

Mass spectrometry analysis was also obtained by RP-HPLC gradient method for chromatographic separation. Molecular weight identification was recorded by positive and negative electrospray ionization (ESI) scan modes. A Waters/Micromass ESI/MS model ZMD or LCZ mass spectrometer equipped with Gilson 215 liquid handling system and HP 1100 DAD was used to carry out the experiments.

1-Benzhydryl-azetidin-3-ol is available from DCI Pharmtech, Inc. (Taiwan)

Example 1

Preparation of 1-Benzhydryl-azetidin-3-one (I-1a):



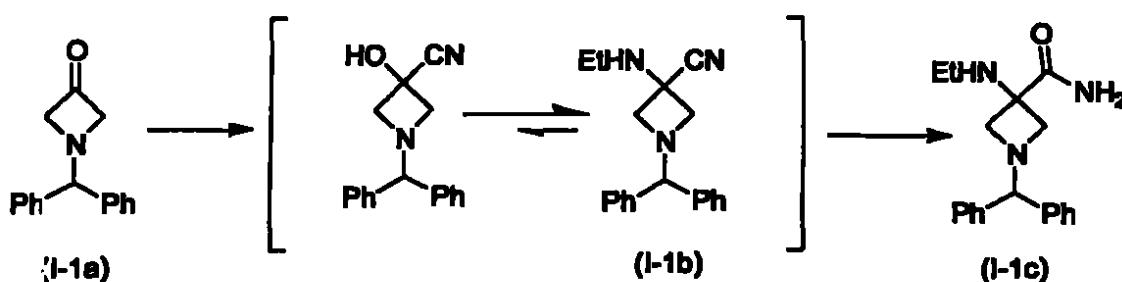
Oxalyl chloride (145.2 g, 1.121 mol) was added to dichloromethane (3.75 liters) and the resulting solution was cooled to -78°C . Methyl sulfoxide (179.1 g, 2.269 mol) was then added over a duration of 20 minutes (maintained internal temperature $<-70^{\circ}\text{C}$ during addition). 1-Benzhydryl-azetidin-3-ol (250.0 g, 1.045 mol) was then added as a solution in dichloromethane (1.25 liter) to -78°C solution over a duration of 40 minutes (maintained internal temperature $<-70^{\circ}\text{C}$ during addition). The solution was stirred for 1 hour at -78°C followed by the addition of triethylamine (427.1 g, 4.179 mol) over 30 minutes (maintained internal temperature $<-70^{\circ}\text{C}$ during addition). Reaction was then allowed to come to room temperature slowly and stir for 20 hours. 1.0 M hydrochloric acid

19
20

(3.2 liters, 3.2 mol) was added to the crude reaction solution over 30 minutes, followed by stirring for 10 minutes at room temperature. The heavy dichloromethane layer (clear yellow in color) was then separated and discarded. The remaining acidic aqueous phase (clear, colorless) was treated with 50% sodium hydroxide (150 ml, 2.1 mol) with stirring over a 30 minute period. The final aqueous solution had a pH=9. At this pH, the desired product precipitates from solution as a white solid. The pH=9 solution was stirred for 30 minutes and then the precipitated product was collected by filtration. The collected solid was washed with 1.0 liter of water and then air dried for 36 hr to give 1-benzhydryl-azetidin-3-one (**1-1a**) (134.1 g, 74%) as an off-white solid.

+ESI MS (M+1) 256.3 (M+1 of hydrated ketone); ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.47-7.49 (m, 4H), 7.27-7.30 (m, 4H), 7.18-7.22 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.97 (s, 4H).

Preparation of 1-Benzhydryl-3-ethylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide (1-1c):



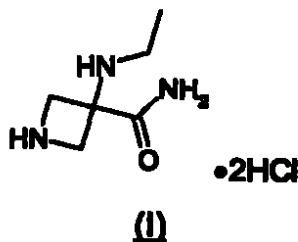
1-Benzhydryl-azetidin-3-one **1-1a** (53.43 g, 0.225 mol) was dissolved in methanol (750 ml) to give a clear pale yellow solution. Ethylamine hydrochloride (20.23 g, 0.243 mol) was added in one portion as a solid (reaction solution remains clear) followed by addition of potassium cyanide (15.38 g, 0.229 mol) in one portion as a solid (potassium cyanide not very methanol soluble – suspended as white flakes). Acetic acid (14.86 g, 0.246 mol) was added followed by stirring for 2.5 hours at room temperature to give a homogenous suspension (white crystalline solids of uniform small size). LCMS showed nearly complete consumption of azetidinone starting material and a mixture of 1-benzhydryl-3-hydroxy-azetidine-3-carbonitrile (cyanohydrin) and

1-benzhydryl-3-ethylamino-azetidine-3-carbonitrile (Strecker product). The reaction mixture was then warmed to 55°C and stirred for 15 hours and LCMS analysis showed a ~90:10 mixture of Strecker product:cyanohydrin (ratio appears to be an equilibrium ratio).

5 The crude reaction mixture was cooled to 50°C followed by the addition of dimethyl sulfoxide (21.10 g, 0.269 mol) and then addition of aqueous 2N sodium hydroxide (251 ml, 0.502 mol) over 10 minutes (maintained internal temperature >45°C). Re-analysis by LCMS shows all of the cyanohydrin was converted back to 1-benzhydryl-azetidin-3-one
10 starting material to show a ratio of Strecker product:azetidinone of ~90:10). Solution pH equaled 13. To the basic reaction solution at 50°C was added 11% aqueous hydrogen peroxide (80 ml, 0.247 mol) over 5 minutes while maintaining the internal temperature between 50 to 65°C. The product began to precipitate during peroxide addition, and after complete addition,
15 water was added (270 ml) to help facilitate stirring. The reaction mixture was held at 50°C for 30 minutes then cooled to room temperature over 1 hour, followed by stirring at room temperature for 1 hour. The precipitated product was collected by filtration and rinsed with 1.0 liter of water, followed by briefly air-drying on the filter for 1 hour. After further drying *in vacuo*, 1-benzhydryl-3-ethylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide (I-1c)
20 was isolated as an off-white solid (55.31 g, 79% over two steps).

+ESI MS (M+1) 310.5; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H),
25 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Preparation of 3-Ethylamino azetidine-3-carboxylic Acid Amide.
Hydrochloride Salt (I):



30 To a suspension of 1-benzhydryl-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-1c; 36.1 g, 117 mmol) in methanol (560 ml) at

20
21

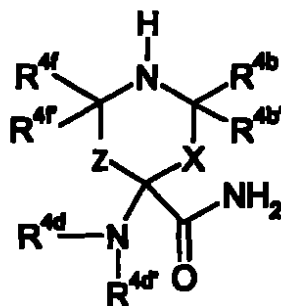
room temperature was added concentrated aqueous HCl (19.5 ml, 234 mmol), resulting in a clear solution. To 20% Pd(OH)₂ on carbon (3.75 g) was added methanol (85 ml), followed by the methanolic solution of 1-1c. The mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (50 psi H₂) at room temperature for 20 hours. The reaction was then filtered through Celite® and then concentrated to low volume under reduced pressure, at which point a precipitate forms. The suspension was diluted with 500 ml of methyl t-butyl ether (MTBE), stirred for an additional hour, and the precipitate collected by vacuum filtration. The solid was washed with MTBE and then dried, *in vacuo*, to afford (1) (24.8 g, 98%) as a colorless solid.

+APCI MS (M+1) 144.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 4.56 (br s, 4H), 3.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

CLAIMS

What is claimed is:

1. A process for preparing a compound of Formula (I)



(I)

wherein

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen or (C_1-C_6) alkyl;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen or (C_1-C_6) alkyl;

R^{4d} is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, or taken together with $R^{4d'}$ forms a 4- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected atom N, O, or S;

$R^{4d'}$ is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, or taken together with R^{4d} forms a 4- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from N, O or S;

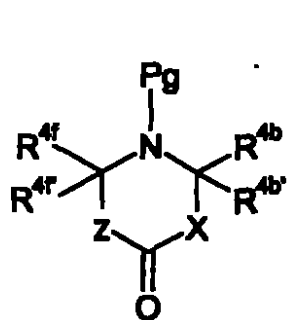
Z is a bond, $-CH_2CH_2-$, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen or (C_1-C_6) alkyl; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen or (C_1-C_6) alkyl;

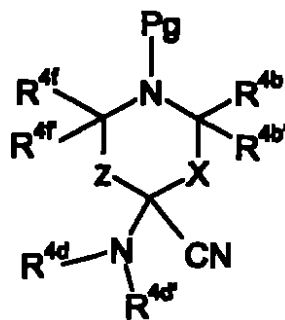
or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

comprising the steps of

(1) reacting a compound having a formula $R^{4d}-NH-R^{4d'}$ and a cyanide source with a compound of Formula (Ia) to form an intermediate of Formula (Ib)



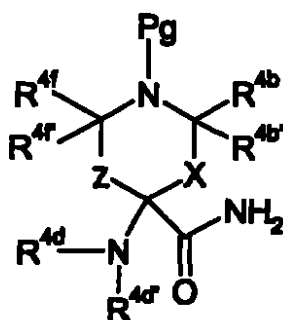
(Ia)



(Ib)

where Pg is a amino-protecting group and R^{4b} , $R^{4b'}$, X, Z, R^{4d} , $R^{4d'}$, R^{4f} and $R^{4f'}$ are as defined above;

- 5 (2) hydrolyzing the nitrile group of the compound of Formula (Ib) with alkaline hydrogen peroxide in the presence of dimethylsulfoxide to form a compound of Formula (Ic)



(Ic)

- 10 where Pg, R^{4b} , $R^{4b'}$, X, Z, R^{4d} , $R^{4d'}$, R^{4f} and $R^{4f'}$ are as defined above;

(3) removing the amino-protecting group to form the compound of Formula (I); and

(4) optionally forming a pharmaceutically acceptable salt of said compound of Formula (I).

15

2. The process of Claim 1 wherein said compound of Formula (Ia) is converted to said compound of Formula (Ic) without isolating said compound of Formula (Ib).

20

3. The process of Claim 2 wherein R^{4b} , $R^{4b'}$, R^{4f} , $R^{4f'}$ are all hydrogens.

4. The process of Claim 3 wherein X is -CH₂- or a bond; and Z is -CH₂- or a bond.

5. The process of Claim 4 wherein R^{4d} is (C₁-C₆)alkyl and R^{4e} is hydrogen.

6. The process of Claim 5 wherein X and Z are both a bond.

7. The process of Claim 5 or 6 wherein R^{4d} is ethyl.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/003815A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D205/04 C07B43/08

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07B

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, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 155 669 A (JANSSEN PAUL ADRIAAN JAN) 3 November 1964 (1964-11-03) column 1, lines 18-30 examples LXIV, LXXIII, LXXVIII, LXXXII, LXXXVI	1-7
Y	DE 44 05 178 A1 (HOECHST AG, 65929 FRANKFURT, DE) 24 August 1995 (1995-08-24) page 8, scheme 5 page 6; example 1 -/-	1-7

☒ 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 relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

15 February 2005

Date of mailing of the international search report

01/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Bérillon, L

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MARCO J L ET AL: "The CSIC 'Carbanion Mediated Sulfonate (Sulfonamido) Intramolecular Cyclization' Reaction: Scope and Limitations" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 55, no. 24, 11 June 1999 (1999-06-11), pages 7625-7644, XP004167542 ISSN: 0040-4020 preparation of (16b), (16c) and (16d) on page 7638 and preparation of (19a) on page 7640	1-7
Y	MAVUNKEL ET AL.: "Synthesis and Characterisation of Pseudopeptide Bradykinin B2 Receptor Antagonists Containing the 1,3,8-Triazaspiro'4.5'decan-4-one Ring System" J. MED. CHEM., vol. 39, 1996, pages 3169-3173, XP002317646 page 3170, scheme 1, steps a and b	1-7
Y	METWALLY ET AL.: "Spiperone: Influence of Spiro Ring Substituents on 5-HT _{2A} Serotonin Receptor Binding" J. MED. CHEM., vol. 41, 1998, pages 5084-5093, XP002317647 page 5086, scheme 1, steps a and b	1-7
Y	WICHMANN J ET AL: "8-Acenaphthen-1-yl-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro'4.5'decan-4-one derivatives as orphanin FQ receptor agonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 16, 16 August 1999 (1999-08-16), pages 2343-2348, XP004174188 ISSN: 0960-894X Page 2344, scheme 1, step c	1-7
Y	SAWAKI ET AL.: BULL. CHEM. SOC. JPN., vol. 54, 1981, pages 793-799, XP009044094 cited in the application the whole document	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In
national Application No
PCT/JP04/003815

24 23

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3155669	A	03-11-1964	NONE
DE 4405178	A1	24-08-1995	WO EP
		9522544 A2 0745082 A1	24-08-1995 04-12-1996

24
25

PROCEDIMIENTO PARA CONVERTIR CETONAS HETEROCÍCLICAS EN COMPUESTOS HETEROCICLOS AMIDO-SUSTITUIDOS

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar compuestos heterocíclicos de 4 a 6 miembros amido-sustituidos a partir de cetonas heterocíclicas de 4 a 6 miembros. Los compuestos heterocíclicos de 4 a 6 miembros amido-sustituidos son intermedios útiles en la síntesis de los antagonistas cannabinol-
des (CB-1).

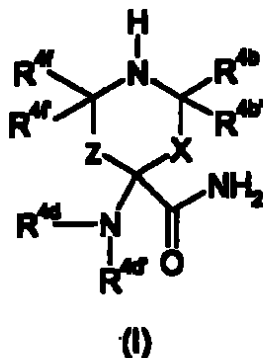
ANTECEDENTES

La síntesis de α -aminoácidos mediante la reacción de aldehídos con amoníaco y cianuro de hidrógeno seguida por la hidrólisis de los α -aminonitrilos resultantes es conocida como la síntesis de aminoácidos de Strecker. Véase, A. Strecker, *Ann*, 75, 27 (1850); y A. Strecker, *Ann*, 91, 349 (1854). A lo largo de los años, se han desarrollado condiciones de reacción más seguras, más suaves y más selectivas, especialmente en relación con la síntesis asimétrica. Además, el alcance de la reacción se ha extendido para incluir a las aminas primarias y secundarias. Véase, por ejemplo, J. P. Greenstein, M. Winitz, *Chemistry of the Amino Acids*, vol. 3 (New York, 1961) pp 698-700; G. C. Barrett, "Asymmetric synthesis using enantiopure sulfinimines", *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids* (Chapman and Hall, New York, 1985) pp 251, 261; F. A. Davis *et al.*, "Review of Stereoselective Synthesis", *Tetrahedron Letters*, 35, 9351 (1994); R. O. Duthaler, *Tetrahedron*, 50, 1539-1650 *passim* (1994).

Aunque la reacción de Strecker proporciona un medio conveniente para preparar α -aminonitrilos, el uso de reactivos de cianuro suscita problemas de seguridad debido a la alta toxicidad de cualquier cianuro residual en la mezcla de reacción. Por tanto, existe la necesidad de un medio eficaz para producir un α -aminoácido a partir del correspondiente α -aminonitrilo sin el riesgo de exposición al cianuro residual procedente de la preparación del α -aminonitrilo intermedio.

SUMARIO

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I), que tiene poco o ningún riesgo de exposición a cianuro residual,



en la que

R^{4b} y $R^{4b'}$ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_8);

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})R^{4c'}$ -, donde R^{4c} y $R^{4c'}$ son cada uno inde-
5 pendienteamente hidrógeno o alquilo (C_1-C_8);

R^{4d} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), o tomado junto con $R^{4d'}$ forma un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene un hete-
roátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

R^{4e} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), o tomado junto con $R^{4e'}$ forma un anillo hete-
10 rocíclico de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;

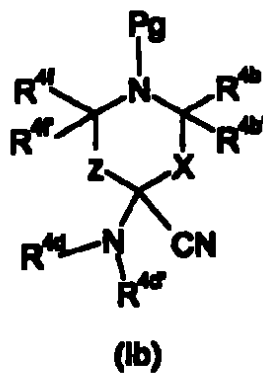
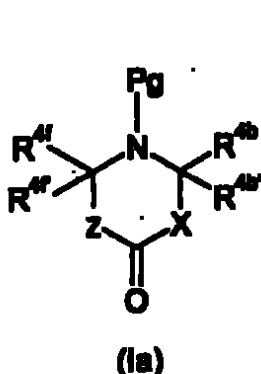
Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})R^{4e'}$ -, donde R^{4e} y $R^{4e'}$ son cada uno inde-
pendientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_8); y

R^{4f} y $R^{4f'}$ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_8);

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

que comprende las etapas de

(1) hacer reaccionar un compuesto que tiene una fórmula $R^{4d}-NH-R^{4d'}$ y una
fuente de cianuro con un compuesto de la fórmula (Ia) para formar un intermedio de la
fórmula (Ib)

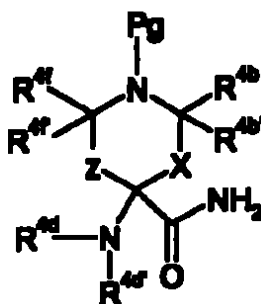


20

donde Pg es un grupo protector de amino y R^{4b} , $R^{4b'}$, X, Z, R^{4d} , $R^{4d'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son como
se han definido antes;

36
27

(2) hidrolizar el grupo nitrilo del compuesto de la fórmula (lb) con peróxido de hidrógeno alcalino en presencia de dimetilsulfóxido para formar un compuesto de la fórmula (lc)



(lc)

- 5 donde Pg, R^{4b}, R^{4b'}, X, Z, R^{4d}, R^{4d'}, R^{4f} y R^{4f'} son como se han definido antes;
- (3) separar el grupo protector de amino para formar el compuesto de la fórmula (l); y
- (4) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de la fórmula (l).
- 10 Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (la) se convierte en el compuesto de la fórmula (lc) sin aislar el compuesto de la fórmula (lb). Para los compuestos de la fórmula (l) y los correspondientes intermedios, R^{4b}, R^{4b'}, R^{4f}, R^{4f'} son preferiblemente todos hidrógeno. X es preferiblemente -CH₂- o un enlace, Z es preferiblemente -CH₂- o un enlace (más preferiblemente, X y Z son ambos un enlace). R^{4d} es preferiblemente
- 15 alquilo (C₁-C₆) (más preferiblemente, R^{4d} es etilo) y R^{4d'} es preferiblemente hidrógeno.

Definiciones

Como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de la fórmula general C_nH_{2n+1}. El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo el término "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a un grupo alifático monovalente lineal o ramificado

20 que contiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neo-pentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, y similares). Similarmente, la porción alquilo (esto es, resto alquilo) de un grupo alquilamino tiene la misma definición anterior. El término "di-alquilo (C₁-C₆)" se refiere a dos grupos alquilo (C₁-C₆) que pueden

25 ser el mismo o diferentes.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos que pueden incluir sustituciones con alquilo. Por ejemplo, cicloalquilo (C₃-C₆) incluye ciclo-propilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, ciclopentilo, metilciclopentilo y ciclohexilo.

30 El término "fuente de clanuro" se refiere a cualquier reactivo que pueda propor-

28

clonar un ion cianuro en las condiciones de reacción. Por ejemplo, cianuro de potasio, cianuro de sodio, cianuro de trimetilsililo, cianuro de hidrógeno, y similares.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes.

5 El término "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger un grupo funcional particular mientras que reaccionan otros grupos funcionales del compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege el grupo funcional amino en el compuesto. Un grupo protector de amino preferido es el bencidrilo.

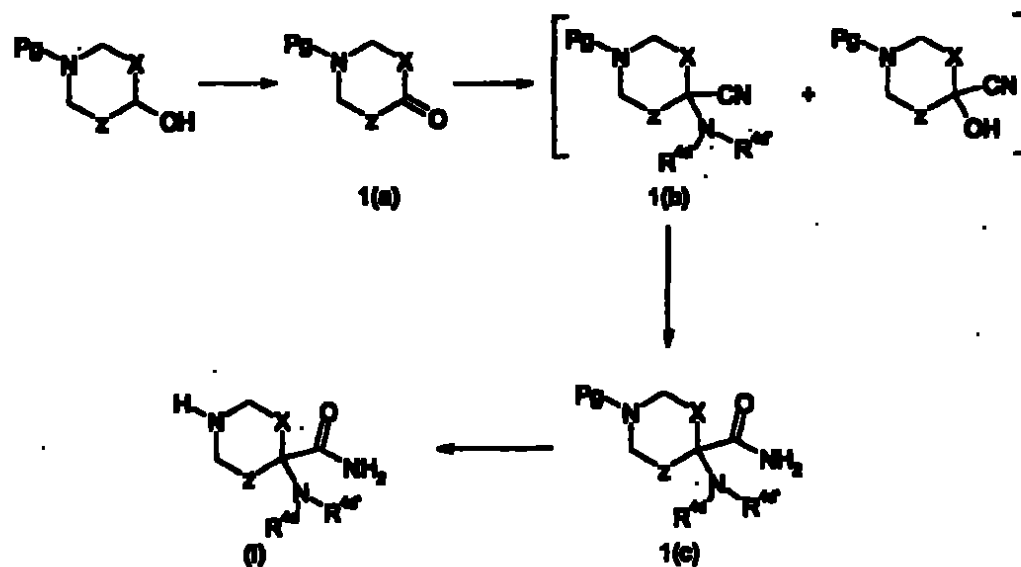
10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

El procedimiento de la presente invención proporciona un medio conveniente y eficaz para preparar intermedios que son útiles para preparar compuestos que han demostrado ser antagonistas cannabinoides (CB-1). Los materiales de partida para el procedimiento descrito aquí están generalmente disponibles de fuentes comerciales

15 tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se pueden preparar fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, se pueden preparar por métodos descritos de forma general por Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles en la base de datos Beilstein online)).

20

El Esquema I que sigue ilustra el procedimiento general de la presente invención



Esquema I

25 El grupo amino del compuesto hidroxilo de partida se protege en primer lugar antes de la oxidación hasta el intermedio cetona 1(a). Alternativamente, cuando se desea

28
29

el bencidrilo como grupo protector, el amino-alcohol protegido se puede preparar directamente haciendo reaccionar la bencidrilo-amina con epiclorhidrina. Se pueden usar otros grupos amino-protectores siempre que el grupo protector permanezca intacto a lo largo del procedimiento ilustrado antes. Por ejemplo, no se separa en condiciones ácidas del alcohol de la reacción Strecker usadas para formar el nitrilo 1(b) y no se separa en las condiciones acuosas básicas durante la hidrólisis del nitrilo 1(b) para formar la amida 1 (c). El grupo hidroxilo del material de partida amino-protégido se puede oxidar hasta la cetona usando procedimientos convencionales de oxidación. Por ejemplo, se puede tratar el compuesto hidroxilo con cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) para formar la cetona 1(a) (conocida también como la oxidación de Swern). Se hace reaccionar la cetona 1(a) con el compuesto amino deseado (R^{4d} -NH- $R^{4d'}$, donde R^{4d} y $R^{4d'}$ son como se han definido antes) y una fuente de cianuro en un disolvente prótico (por ejemplo, metanol y/o agua) para formar el nitrilo 1(b). Los compuestos amino adecuados incluyen alquilaminas (por ejemplo, metilamina, etilamina, *n*-propilamina, *iso*-propilamina, *n*-butilamina, *sec*-butilamina, *iso*-butilamina y similares), dialquilaminas (por ejemplo, dimetilamina, dietilamina, metiletilamina, y similares), cicloalquilaminas (por ejemplo, ciclopropilamina, metilciclopropilamina, ciclobutilamina, metilciclobutilamina, dimetilciclobutilamina, ciclopentilamina, metilciclopentilamina, ciclohexilamina, y similares), y aminas heterocíclicas (por ejemplo, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiamorfolina, y similares). Cuando se usa una sal cianuro como fuente de cianuro, entonces el medio de reacción necesita ser ácido para la generación de cianuro de hidrógeno. Por ejemplo, típicamente se añaden ácido acético o ácido clorhídrico con cianuro de potasio. Después el nitrilo intermedio 1(b) se hidroliza hasta la amida 1(c) usando procedimientos análogos a los descritos por Yasuhiko Sawaki y Yoshiro Ogata en Bull Chem Soc Jpn, 54, 793-799 (1981). Por ejemplo, se trata el nitrilo intermedio 1(b) con aproximadamente 1,1 equivalentes de peróxido de hidrógeno alcalino (por ejemplo, peróxido de hidrógeno en presencia de una base fuerte (por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio) en presencia de aproximadamente 1,2 equivalentes de dimetilsulfóxido (DMSO) en un disolvente prótico (por ejemplo, metanol). Generalmente, la cantidad de hidróxido de sodio añadido es aproximadamente 3 mol % sobre la cantidad total de ácido usado en la reacción de Strecker (por ejemplo, moles de ácido acético más moles de HCl procedente de la sal hidrocloreto de la amina). El pH es aproximadamente 13. Preferiblemente, la hidrólisis hasta la amida 1(c) se lleva a cabo con la mezcla de reacción cruda a partir de la etapa previa sin aislar el intermedio α -aminonitrilo 1(b). Finalmente, el grupo protector se

puede separar usando procedimientos adecuados para el particular grupo protector utilizado. Por ejemplo, cuando el grupo protector es bencidrilo, se puede separar por hidrogenación en presencia de un catalizador (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{OH})_2$).

El procedimiento de la presente invención tiene varias ventajas en relación con otros procedimientos que se podrían usar para esta conversión. Por ejemplo, la introducción del grupo nitrilo en la molécula y la subsiguiente hidrólisis hasta la amida, se puede hacer en una reacción de un único recipiente. Cuando X y Z son ambos un enlace y R^{4d} es etilamino, la amida 1(c) se aísla directamente de la mezcla de reacción cruda con una pureza suficiente para ser usada en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional, proporcionando de este modo una ventaja de eficiencia en la fabricación. Además, el agente oxidante (peróxido de hidrógeno básico) probablemente descompone cualquier remanente de cianuro, presumiblemente hasta cianato y después hasta dióxido de carbono y amoníaco, eliminando de este modo el problema de seguridad asociado con la exposición a cianuro y con el tratamiento de los desechos.

El uso de la hidrólisis con peróxido básico permite que la reacción tenga lugar en presencia de la funcionalidad amina, que bajo H_2O_2^- neutro o ligeramente ácido probablemente podría tener oxidada la amina terciaria hasta un N-óxido y la amina secundaria hasta una oxima. En la presente invención, la velocidad de hidrólisis del nitrilo es esencialmente instantánea de tal modo que las reacciones oxidativas secundarias son relativamente lentas si es que se producen.

EJEMPLOS

A menos que se especifique otra cosa, los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), y AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England).

Procedimientos experimentales generales

Los espectros NMR se registraron en un Varian Unity™ 400 o 500 (disponible de Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente y a 400 y 500 MHz ^1H , respectivamente. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) con relación al disolvente residual como referencia interna. Las formas de los picos se indican como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br s, singlete ancho; v br s, singlete muy ancho; br m, multiplete ancho; 2s, dos singletes. En algunos casos sólo se dan los picos representativos de la ^1H NMR.

Los espectros de masas se registraron por análisis directo del caudal usando modos de barrido de ionización química positiva y negativa a presión atmosférica (Ap-

cl). Para realizar los experimentos se usó un espectrómetro de masas Waters Apcl/MS modelo ZMD equipado con un sistema Gilson 215 de manejo de líquidos.

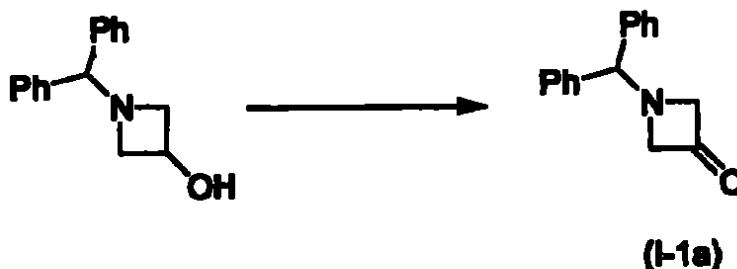
El análisis de espectrometría de masas se obtuvo también por el método de RP-HPLC en gradiente para la separación cromatográfica. La identificación del peso molecular se registró mediante modos de barrido de ionización positiva y negativa por electronebulización (ESI). Para realizar los experimentos se usó un espectrómetro de masas Waters/Micromass ESI/MS modelo ZMD o LCZ equipado con un sistema Gilson 215 de manejo de líquidos y HP 1100 DAD.

El 1-bencilil-azetidín-3-ol está disponible de DCI Pharmatech, Inc. (Taiwan).

10

Ejemplo 1

Preparación de 1-bencilil-azetidín-3-ona (I-1a):



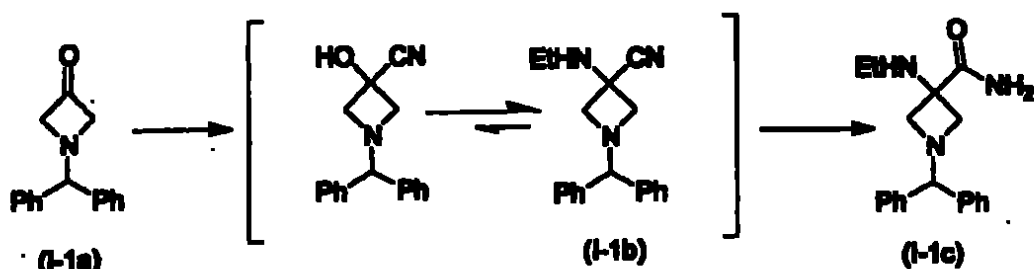
Se añadió cloruro de oxalilo (145,2 g, 1,121 mol) a diclorometano (3,75 litros) y se enfrió la solución resultante a -78°C . Se añadió después metilsulfóxido (179,1 g, 2,269 mol) durante un periodo de 20 minutos (manteniendo la temperatura interna $< -70^{\circ}\text{C}$ durante la adición). Se añadió después a la solución a -78°C , 1-bencilil-azetidín-3-ol (250,0 g, 1,045 mol) como una solución en diclorometano (1,25 litros) durante un periodo de 40 minutos (manteniendo la temperatura interna $< -70^{\circ}\text{C}$ durante la adición). Se agitó la solución durante 1 hora a -78°C seguido por la adición de trietilamina (427,1 g, 4,179 mol) a lo largo de 30 minutos (manteniendo la temperatura interna $< -70^{\circ}\text{C}$ durante la adición). Se dejó entonces que la reacción alcanzara lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1,0 M (3,2 litros, 3,2 mol) a la solución de reacción cruda a lo largo de 30 minutos, seguido por agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se separó entonces la capa pesada de diclorometano (transparente, de color amarillo) y se eliminó. La fase acuosa ácida restante (transparente, incolora) se trató con hidróxido de sodio al 50 % (150 ml, 21, mol) con agitación a lo largo de un periodo de 30 minutos. La solución acuosa final tenía un pH = 9. A este pH, el producto deseado precipita de la solución como un sólido blanco. Se agitó la solución de pH = 9 durante 30 minutos y después se recogió por filtración el producto precipitado. El sólido recogido se lavó con 1,0

31
32

1,0 litros de agua y después se secó con alre durante 36 horas para dar 1-bencidril-azetidín-3-ona (**1-1a**) (184,1 g, 74 %) como un sólido casi blanco.

+ESI MS (M+1) 256,3 (M+1 de cetona hidratada); ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,47-7,49 (m, 4H), 7,27-7,30 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 3,97 (s, 4H).

5 Preparación de la amida del ácido 1-bencidril-3-etilamino-azetidín-3-carboxílico (**1-1c**):



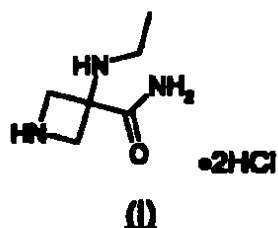
Se disolvió 1-bencidril-azetidín-3-ona **1-1a** (53,43 g, 0,225 mol) en metanol (750 ml) para dar una solución transparente de color amarillo pálido. Se añadió hidrocloreto de etilamina (20,23 g, 0,243 mol) en una porción como un sólido (la solución de reacción permanece transparente) seguido por la adición de cianuro de potasio (15,38 g, 0,229 mol) en una porción como un sólido (el cianuro de potasio no es muy soluble en metanol, se suspende como escamas blancas). Se añadió ácido acético (14,86 g, 0,246 mol) seguido por agitación durante 2,5 horas a temperatura ambiente para dar una suspensión homogénea (sólidos cristalinos blancos de pequeño tamaño uniforme). Por LCMS se demostró el consumo casi completo del material de partida azetidín-ona y una mezcla de 1-bencidril-3-hidroxi-azetidín-3-carbonitrilo (cianhidrina) y 1-bencidril-3-etilamino-azetidín-3-carbonitrilo (producto de Strecker). Se calentó después la mezcla de reacción a 55 °C y se agitó durante 15 horas, y el análisis por LCMS demostró una mezcla ~90:10 de producto de Strecker:cianhidrina (la relación parece ser una relación de equilibrio).

La mezcla de reacción cruda se enfrió a 50 °C seguido por la adición de dimetilsulfóxido (21,10 g, 0,269 mol) y después la adición de hidróxido de sodio 2 N (251 ml, 0,502 mol) a lo largo de 10 minutos (manteniendo la temperatura interna > 45 °C). Un nuevo análisis por LCMS demuestra que toda la cianhidrina se había convertido de nuevo en el material de partida 1-bencidril-azetidín-3-ona para mostrar una relación de producto de Strecker:cianhidrina de ~90:10). El pH de la solución fue igual a 13. A la solución de reacción básica a 50 °C se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 11 % (80 ml, 0,247 mol) a lo largo de 5 minutos mientras se mantenía la temperatura interna entre 50 y 65 °C. El producto empezó a precipitar durante la adición del peróxido, y una vez completada la adición, se añadió agua (270 ml) para ayudar a facilitar la agitación. Se mantuvo la mezcla de reacción a 50 °C durante 30 minutos y después se

enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con 1,0 litros de agua, seguido por un breve secado con aire sobre el filtro durante 1 hora. Después de un secado adicional en vacío, se aisló la amida del ácido 1-bencilil-3-etilamino-azetidín-3-carboxílico (I-1c) como un sólido casi blanco (55,31 g, 79 % en dos etapas).

+ESI MS (M+1) 310,5; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,41 (d, J=7,1 Hz, 4H), 7,25 (d, J=7,5 Hz, 4H), 7,16 (d, J=7,5 Hz, 4H), 4,49 (s, 1H), 3,44 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,11 (d, J=8,3 Hz, 2H), 2,47 (d, J=7,1 Hz, 2H), 1,10 (d, J=7,3 Hz, 3H).

10 Preparación de la sal hidrocloreto de la amida del ácido 1-bencilil-3-etilamino-azetidín-3-carboxílico (I):

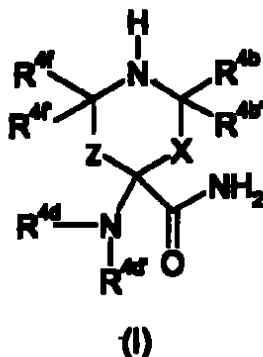


A una suspensión de la amida del ácido 1-bencilil-3-etilamino-azetidín-3-carboxílico (I-1c; 36,1 g, 117 mol) en metanol (560 ml) a temperatura ambiente, se añadió HCl acuoso concentrado (19,5 ml, 234 mmol), dando como resultado una solución transparente. A Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono (3,75 g), se añadió metanol (85 ml) seguido por la solución metanólica de I-1c. Se puso la mezcla en un agitador Parr® y después se redujo (H₂ a presión de 344,8 kPa) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtró después la reacción a través de Celite® y después se concentró hasta bajo volumen a presión reducida, en cuyo punto se forma un precipitado. Se diluyó la suspensión con 500 ml de metil-*t*-butil-éter (MTBE), se agitó durante una hora más, y el precipitado se recogió por filtración en vacío. Se lavó el sólido con MTBE y después se secó, en vacío, para obtener (I) (24,8 g, 98 %) como un sólido incoloro.

+APCI MS (M+1) 144,1; ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 4,56 (br s, 4H), 3,00 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,36 (t, J=7,1 Hz, 3H).

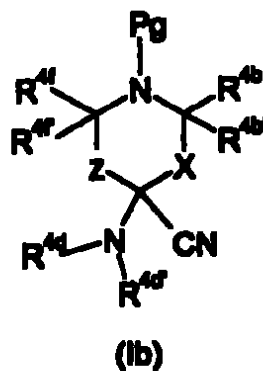
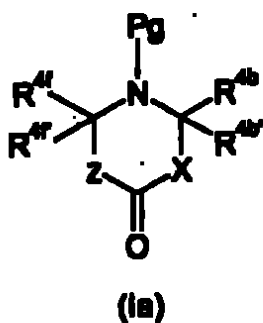
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I)



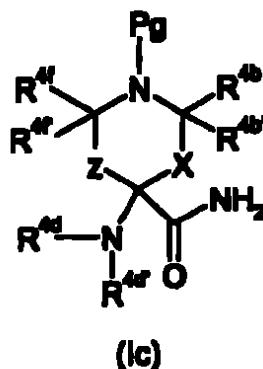
en la que

- 5 R^{4b} y R^{4c} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);
X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4d})R^{4e}$, donde R^{4d} y R^{4e} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);
 R^{4d} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), o tomado junto con R^{4e} forma un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;
- 10 R^{4e} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), o tomado junto con R^{4d} forma un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O o S;
Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4f})R^{4g}$, donde R^{4f} y R^{4g} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6); y
- 15 R^{4f} y R^{4g} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
que comprende las etapas de
- (1) hacer reaccionar un compuesto que tiene una fórmula $R^{4d}-NH-R^{4e}$ y una
- 20 fuente de cianuro con un compuesto de la fórmula (Ia) para formar un intermedio de la fórmula (Ib)



donde Pg es un grupo protector de amino y R^{4b}, R^{4b'}, X, Z, R^{4d}, R^{4d'}, R^{4f} y R^{4f'} son como se han definido antes;

- (2) hidrolizar el grupo nitrilo del compuesto de la fórmula (lb) con peróxido de hidrógeno alcalino en presencia de dimetilsulfóxido para formar un compuesto de la fórmula (lc)

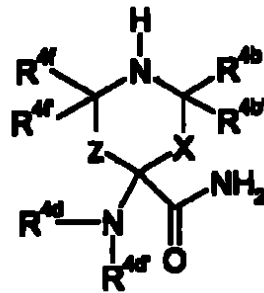


donde Pg, R^{4b}, R^{4b'}, X, Z, R^{4d}, R^{4d'}, R^{4f} y R^{4f'} son como se han definido antes;

- (3) separar el grupo protector de amino para formar el compuesto de la fórmula (l); y
- (4) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de la fórmula (l).
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de la fórmula (la) se convierte en dicho compuesto de la fórmula (lc) sin aislar dicho compuesto de la fórmula (lb).
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que R^{4b}, R^{4b'}, R^{4f}, R^{4f'} son todos hidrógeno.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que X es -CH₂- o un enlace; y Z es -CH₂- o un enlace.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que R^{4d} es alquilo (C₁-C₆) y R^{4d'} es hidrógeno.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que X y Z son ambos un enlace.
7. El procedimiento de las reivindicaciones 5 o 6, en el que R^{4d} es etilo.

RESUMEN

La presente invención proporciona un procedimiento seguro y conveniente para preparar compuestos de la fórmula (I) a partir de la correspondiente cetona heterocíclica.



(I)

36
37

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F. Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América.

Sello de Recibido 28 de octubre de 2005, MOPS IP GLBL SRVS.

Fecha de expedición: 25.10.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC26214A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003815
Fecha de presentación internacional: 22.11.2004
Fecha de prioridad: 02.12.2003
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 - Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Ambroa, J.R.

Tel: + 49 89 2399-8012

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC26214A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003815
Fecha de presentación internacional: 22.11.2004
Fecha de prioridad: 02.12.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 205/04, C07B 43/08
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

~~39~~
40

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 17.12.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 25.10.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Bérillon, L
Tel: + 49 89 2399-

~~40~~
41

☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:

- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

Descripción, Páginas

1 - 11

tal como se presentaron inicialmente

1 - 7 tal como se presentaron inicialmente

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/fig.

☐ la lista de secuencias (especificar):

☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

42 41

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-7
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-7
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-7
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

SECCIÓN V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones para soportar dicha declaración

1. Antecedentes

Se ha referencia a los siguientes documentos:

- D1: US-A-3 155 669
- D2: DE 44 05 178
- D3: TETRAHEDRON vol. 55, no. 24, páginas 7625-7644
- D4: J. MED. CHEM., vol. 39, 1996, páginas 3169-3173
- D5: J. MED. CHEM., vol. 41, 1998, páginas 5084-5093
- D6: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS vol. 9, no. 16, páginas 2343-2348
- D7: BULL. CHEM. SOC. JPN., vol. 54, 1981, páginas 793-799

2. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

El presente proceso consta de los siguientes pasos:

- paso 1 (IA proporciona IB): formación de un grupo alfa amino ciano
- paso 2 (IB proporciona IC): hidrólisis del grupo ciano con peróxido de hidrógeno alcalino en DMSO
- paso 3 (IC proporciona I): paso de desprotección

Aunque D1-D6 divulgan dicho primer paso o reacciones estrechamente relacionadas, no mencionan dicho segundo paso.

D7 divulga la hidrólisis de un grupo ciano con peróxido de hidrógeno alcalino en DMSO pero no menciona dicho primer paso.

Por ende, se reconoce la novedad para la presente solicitud.

3. Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT)

El problema técnico de la presente solicitud es proporcionar un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I) (ver la presente reivindicación 1). El proceso reivindicado se relaciona con una modificación de la síntesis Strecker (conversión de aldehídos o cetonas en los correspondientes derivados de alfa aminoácidos). La síntesis Strecker es utilizada por ejemplo en D2, D4 y D5 usando un material de inicio similar a aquel de la presente solicitud (ver D2, página 8, esquema 5; D4, página 3170, esquema 1, pasos a y b; D5, página 5086, esquema 1, pasos a y b). El proceso reivindicado parece diferir de aquellos en D2, D4 y D5 en vista de la hidrólisis del grupo ciano (paso 2) la cual es llevada a cabo con peróxido de hidrógeno alcalino en DMSO (los antecedentes citados D2, D4 y D5 utilizan un ácido mineral como el H_2SO_4 en su lugar). Sin embargo, se observa que tal hidrólisis de un grupo ciano ya era conocido en el estado de la técnica (ver D7) y por lo tanto no puede establecerse un

nivel inventivo para el presente proceso. No parece establecerse un nivel inventivo tampoco para ninguna característica técnica del paso 1.

SECCIÓN VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

En la reivindicación 1 se menciona como reactivo una amina ($R^{4d}-NH-R^{4d'}$) mientras que en el ejemplo 1 se utiliza una sal de amina (hidrocloruro de etilamina). Esta inconsistencia crea dudas con respecto al preciso alcance reivindicado.

PATENT COOPERATION TREATY

44
45

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
OCT 28 2005

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

25.10.2005

Applicant's or agent's file reference
PC28214A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/003815

International filing date (day/month/year)
22.11.2004

Priority date (day/month/year)
02.12.2003

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Ambroa, J.R.

Tel. +49 89 2369-8012



Applicant's or agent's file reference PC26214A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/B2004/003815	International filing date (day/month/year) 22.11.2004	Priority date (day/month/year) 02.12.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D205/04, C07B43/08		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 17.12.2004	Date of completion of this report 25.10.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Bérillon, L Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/003815

46
47

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-11 as originally filed

Claims, Numbers

1-7 as originally filed

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

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **48**
PCT/IB2004/003815

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-7
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-7
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

48
49

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Prior art

Reference is made to the following documents:

D1: US-A-3 155 669

D2: DE 44 05 178

D3: TETRAHEDRON vol. 55, no. 24, p. 7625-7644

D4: J. MED. CHEM., vol. 39, 1996, p. 3169-3173

D5: J. MED. CHEM., vol. 41, 1998, p. 5084-5093

D6: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS vol. 9, no.16, p. 2343-2348

D7: BULL. CHEM. SOC. JPN., vol. 54, 1981, pages 793-799

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

The present process consists of the following steps:

step 1 (IA gives IB): formation of an alpha amino cyano group

step 2 (IB gives IC): hydrolysis of the cyano group with alkaline hydrogen peroxide in DMSO

step 3 (IC gives I): deprotection step

Although D1-D6 disclose said step 1 or closely related reactions, they miss present step 2.

D7 discloses the hydrolysis of a cyano group with alkaline hydrogen peroxide in DMSO but misses present step 1.

Hence, novelty is acknowledged for the present application.

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

The technical problem underlying the present application is regarded as the provision of a process for the preparation of compounds of formula (I) (see present claim 1). The claimed process relates to a modification of the Strecker synthesis (conversion of aldehydes or ketones into the corresponding alpha amino acid derivatives). The Strecker synthesis is used for example in D2, D4 and D5 using a starting material similar to that of the present application (see D2, page 8, scheme 5; D4, page 3170, scheme 1, steps a and b; D5, page 5086, scheme 1, steps a and b). The claimed process appears to differ from D2, D4 and D5 in view of the hydrolysis of the cyano group (step 2) which is performed with alkaline hydrogen peroxide in DMSO (cited prior art D2, D4 and D5 use a mineral acid such as H₂SO₄ instead). It is noted however that such a hydrolysis of a cyano group is already known in the prior art (see D7) and therefore cannot establish inventive step for the present process. No technical feature of step 1 appear to establish inventive step either.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

In claim 1 an amine is mentioned as reagent (R^{4d}-NH-R^{4d}) whereas in example 1 an amine salt is used (ethylamine hydrochloride). This inconsistency raises doubts as to the exact claimed scope.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

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

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

52

Folio 50

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2026
Bogotá D.C.,

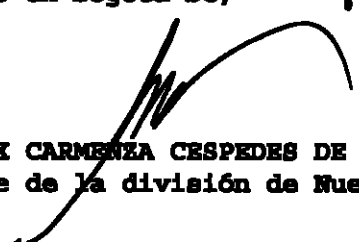
Doctor(a)
OLAPTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 51744
	Solicitud internacional	IB2004/003815
	Fecha inicio fase nacional	03/07/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1058
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

10 AGO. 2006


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

adpal