



**Industria y Comercio**

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

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

**PCT**  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

**06 96293**

54. TÍTULO

" PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACIÓN DE  
COMPUUESTOS DE AMINOACIDO MODADOS "

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C 209/74, 211/52

71. SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO

ALVARO PORREA ORDOÑEZ  
T.P. 20202

22. BOGOTÁ, D. C.,

SEPTIEMBRE 28, 2006

SS

  
**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-096293- -00000-0000  
Fee: 2006-08-25 15:49:06 Dep. 2020 NUECREACIONES radicación  
Tra. 11 PATENTE(IY)  
Eve: 378 FASENACIONALI  
- 444 NUECREACIONES Fecha: 20

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**  
**PCT**  
**ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: MICHALAK, Ronald S.

Dirección: 28 Corners Road, Congers, NY 10920

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/009746

Fecha 24/03/2005

Publicación Internacional No. WO 2005/097727 A1

Fecha 20/10/2005

⑥

Título (54)

PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE AMINOACILLO YODADOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07C 209/74, 211/52

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

26/03/2004

(31) Número de Solicitud

60/557,014

⑨

Comprobante de pago No.

6-84884

Fecha 24-AGO-2006

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

10

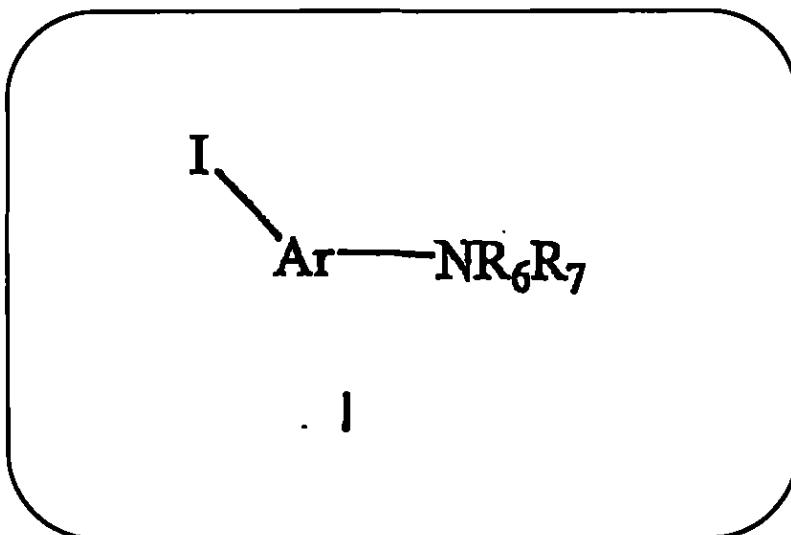
ANEXOS

66032

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite 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: Reporte de Búsqueda Internacional, Opinión Escrita, Extractos

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: [Firma]

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
 Rad: 06-096283-00000-0000  
 Fee: 2006-09-25 16:49:08 Dep. 2020 NUECREACIONES  
 Tra. 11 PATENTE(Y)  
 Eve: 378 FASENACIONAL  
 4 de 414 DEPOSITARIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

BO OFICIAL DE CAJA : 06 - 64,864  
 FECHA : AGOSTO 24 DE 2006

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE                 | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-----------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| ANTONIO BECK LARA RODRIGUEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 49367693 | 24/08/2006 | 65,767,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 463,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE PAGO DE PATENTE DE INVENTO

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 220906 del inglés al español realizada por Jaime Armando Garavito Burgos, cédula de ciudadanía No. 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución No. 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

---

(Aparece gráfica)  
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

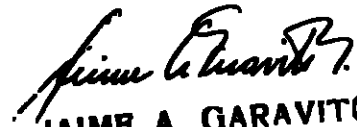
A TODOS AQUELLOS A QUIENES LOS PRESENTES LLEGAREN

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Julio 10, 2006

EL PRESENTE CON EL FIN DE CERTIFICAR QUE ANEXO SE ENCUENTRA UNA COPIA AUTÉNTICA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 07 DE JUNIO DE 2004.

  
JAIME A. GARAVITO B.  
TRADUCTOR E INTERPRETE  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

Por autoridad del

Secretario de Comercio para Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

(Firmado) E. BORNETT, Funcionario que certifica

(Aparece adherido sello dorado de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos)

---

WYTH0007-001 (AM101059L1)

PÁGINA DE FORMATO DE REGISTRO  
PATENTES SOLAMENTE

Archivo del apoderado: 01997.032500

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas. Favor registrar los documentos originales anexos o una copia de los mismos

1. Nombre de la(s) parte(s) involucradas en la cesión:

00035

Ronald S. Michalak / Junio 2, 2204  
 Primer Cedente / Fecha de Suscripción

\_\_\_\_\_  
 Segundo Cedente / Fecha de Suscripción

\_\_\_\_\_  
 Tercer Cedente / Fecha de Suscripción

\_\_\_\_\_  
 Cuarto Cedente / Fecha de Suscripción

\_\_\_\_\_  
 Quinto Cedente / Fecha de Suscripción

Nombre(s) adicional(es) de la(s) parte(s) que efectúan la cesión anexo?  
 \_\_ Sí ☒ No

2. Nombre y dirección de la(s) parte(s) que recibe(n):

Nombre: Wyeth

Dirección doméstica: Five Giralda Farms

Ciudad: Madison Estado: NJ ZIP 07940

Nombre(s) adicional(es) & dirección(es) anexos? \_\_ Sí ☒ No

3. Naturaleza del traspaso:

- ☒ Nueva Cesión ☐ Fusión  
☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Acuerdo de Licencia  
☐ Cambio de Nombre ☐ Otro  
☐ Referencia cruzada de la Cesión presentada en la Solicitud de los Estados Unidos No.

4. Identificación del(de los) número(s) de la(s) solicitud(es) O fecha de firma de la solicitud a la cual se refiere la cesión:

Número de Solicitud de Patente:

60/557.014 presentada marzo 26, 2004

Patente(s) No.:

*Jaime A. Garavito B.*  
**JAIME A. GARAVITO B**  
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
 Dec 034 de Enero 11 de 1983  
 MINISTERIO DE JUSTICIA

00006

Fecha en la que el primer inventor firmó la solicitud:

(Llenar esta fecha solamente si la cesión se presenta junto con una nueva solicitud)

5. Nombre y dirección de la parte a quien debe enviarse correspondencia concerniente al documento:

Nombre: Michael P. Straher

COZEN O'CONNOR

1900 Market Street

Philadelphia, Pensilvania 19103-3508

215.626.2000

6. Número de solicitudes y patentes involucradas:

Una

7. Tarifa total (37 CFR 3.41): US\$40.00

☐ Anexo

☒ Se autoriza el cargo a la cuenta de depósito número 50-1275

8. Favor cargar faltante o acreditar cualquier sobrante a la Cuenta de Depósito

Número 50-1275

(Anexar duplicado de esta página si efectúa el pago mediante cuenta de depósito)

NO USAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma

*Según mi leal saber y entender, la anterior información es verdadera y el documento anexo es el original o una copia auténtica del original.*

Janet J. Julianti  
Nombre de la persona que firma/Reg. No.

(Firma ilegible)  
Firma

Junio 7, 2004  
Fecha

*Janet J. Julianti*  
JUL 17 2004  
MINISTERIO DEL JULIO 17  
1969

Número total de páginas incluyendo la portada, anexos y documentos: 3

Enviar los documentos que se van a registrar con la información requerida de la portada a:

Comisionado de Patentes y Marcas, P.O. Box 1450, Alexandria VA 22313-1450

70089590

**PATENTE**  
**CARRETE: 014701 MARCO: 0426**

Archivo No. WYTH0007-001 (AM101059L1)  
Patente

### Cesión de la Invención

En consideración del pago por el CESIONARIO al CEDENTE de una contraprestación válida y suficiente, cuyo recibo se acusa por medio del presente,

El CEDENTE:

(1) Nombre completo del inventor: Ronald S. MICHALAK

Residencia: 28 Corners Road, Congers, New York 10920

Ciudadanía: Estados Unidos de América

por medio del presente cede y transfiere al CESIONARIO:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940

**JAIME A. GARAVITO B**

TRABAJADOR E IPD 11/11/12 OFICIAL  
E-3 034 11 de 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de su derecho, título e intereses para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos de invocar prioridad, en y a su invención titulada:

**PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS AMINO-ARYL IODINADOS**

e inventada por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si los hubiere: y que se encuentra en la Solicitud de los Estados Unidos No. 60/557.014 presentada el 26 de marzo de 2004.

[Verificar si también se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

☒ y cualquier equivalente de la misma en un país extranjero,

se debe insertar arriba la fecha de presentación y número de la solicitud de la mencionada solicitud de los Estados Unidos cuando se conozcan, incluyendo el derecho a invocar prioridad, así como todas y cada una de las mejoras divulgadas en ella y todas y cada una de las patentes que se hayan de obtener para la mencionada invención por medio de la anterior solicitud o cualquier solicitud provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación, prórroga o sustitución de la misma y en cuanto a patentes, cualquier reexpedición o reexamen de las mismas.

El CEDENTE por medio del presente declara que no se ha hecho ni se hará o suscribirá ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que esté o pudiera estar en conflicto con esta cesión.

  
JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Don 034 de Enero 11 de 1983

El CEDENTE autoriza al CESIONARIO a presentar solicitudes de patente de ~~patente de~~ JUSTICIA recibir títulos de patente para la mencionada invención en cualquiera de los mencionados países en su propio nombre, o en el nombre de la CEDENTE, según por lo que pueda optar.

**PATENTE**  
**CARRETE: 014701 MARCO: 0427**

---

El CEDENTE declara y acuerda suscribir o tramitar cualquier documento de transferencia del título a dicha invención y cualquier patente que se pueda expedir; también a entregar en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO, cualquier testimonio con respecto a cualesquier derechos preexistentes que impidan el patentamiento, litigio o procedimiento relacionado con la misma y a suscribir todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título a la mencionada invención o cualesquier patentes que puedan ser otorgadas al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y a suscribir en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO todas las continuaciones, continuaciones parciales,

divisional, renovación o sustitución de la misma y en cuanto a patentes para la mencionada invención o cualquier parte(s) de la misma, por medio del presente se ceden al CESIONARIO y se harán todos los juramentos o declaraciones al igual que todos los demás actos legales que se requieran para obtenerlas, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes para que expida a su CESIONARIO todas y cada una de las patentes de los Estados Unidos para la mencionada invención que resulte de cualquiera de las solicitudes anteriores a su CESIONARIO.

(Firmado)  
Ronald S. MICHALAK

Junio 2, 2004  
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York       )  
                                          ) Declaración juramentada  
Condado de Rockland       )

*Jaime A. Garavito B.*  
**JAIME A. GARAVITO B.**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Del 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

El 02 de junio de 2004, Ronald S. MICHALAK, compareció personalmente ante mí, a quien conozco y de quien doy fe se trata de la persona descrita en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo en forma libre y espontánea para los fines consignados en él.

(Firmado)  
Janice A. White, Notario  
Comisión vitalicia

(Sello en tinta que dice: "Janice A. White. Notario Público. Estado de Nueva York. No.: 01-WH6062604. Calificado en el Condado de Rockland. Mi comisión vence el 26 de diciembre de 2006")

**REGISTRADA JUNIO 07, 2004** **PATENTE**  
**CARRETE: 014701 MARCO: 0428**

APOSTILLA

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. Ha sido firmado por E. Bornett

3. Quien actúa en calidad de Funcionario que certifica

4. Lleva el sello de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU.,  
Departamento de Comercio

**Certificado**

5. En Washington, D.C.

6. El once de julio de 2006

7. Por el Funcionario Asistente de Autenticaciones

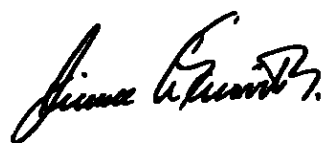
8. N° 06026807-2

9. Sello (Aparece adherido sello dorado)

10. Firma (Firmado) Patrick O. Hatchett

(Sello realizado del Departamento de Estado de los Estados Unidos de América)

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina  
para su confrontación.

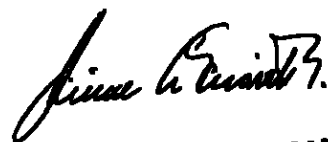


Jaime Armando Garavito Burgos

c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983  
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 59756



JAIME A. GARAVITO B.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Ses 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

**APOSTILLE**

*(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)*

.. 00011

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by E. Bornett

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

**Certified**

5. at Washington, D.C.

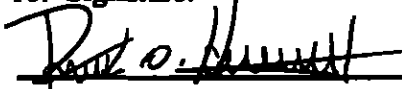
6. the eleventh of July, 2006

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 06026807-2

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett

00012

A 1487639

# THE UNITED STATES OF AMERICA

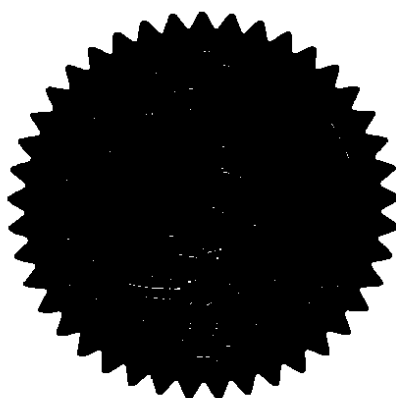
**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:**

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE  
United States Patent and Trademark Office**

**July 10, 2006**

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE  
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON  
June 07, 2004.**

**By Authority of the  
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property  
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



  
**E. BORNETT**  
**Certifying Officer**



Docket No: WYTH0007-001(AM101059L1)  
Patent

### Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,  
ASSIGNOR:

- (1) Full Name of Inventor: **Ronald S. MICHALAK**  
Residence: **28 Corners Road, Congers, New York 10920**  
Citizenship: **United States of America**

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

**Wyeth**  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:  
**PROCESSES FOR THE PREPARATION OF IODINATED AMINO-ARYL COMPOUNDS**

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/557,014 filed on: **March 26, 2004**

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

Docket No: WYTH0007-001(AM101059L1)  
Patent

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Ronald S. Michalak  
Ronald S. MICHALAK

June 2 2004  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK )  
County of ROCKLAND ) ss:

On the 2 day of June 2004, Ronald S. MICHALAK personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Janice A. White  
Notary Public

JANICE A. WHITE  
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK  
NO. 01-WH6062604  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

RECORDED: 06/07/2004

PATENT  
REEL: 014701 FRAME: 0428

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
20 October 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2005/097727 A1**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07C 209/74, 211/52

(21) International Application Number:  
PCT/US2005/009746

(22) International Filing Date: 24 March 2005 (24.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/557,014 26 March 2004 (26.03.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): MICHALAK, Ronald, S. [US/US]; 28 Corners Road, Congers, NY 10920 (US).

(74) Agent: BUCK, Margaret, M.; Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (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, SM, 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, LT, 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: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF IODINATED AMINO-ARYL COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention provides processes for the preparation of amino-aryl iodides wherein a micronized amino-aryl compounds is reacted with an iodinating reagent.

WO 2005/097727 A1

## PROCESSES FOR THE PREPARATION OF IODINATED AMINO-ARYL COMPOUNDS

### FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to processes for the high yielding production of iodinated aryl amines wherein an aryl amine of reduced particle size is reacted with an iodinating agent.

### BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Iodinated amino-aryl compounds have considerable value as synthetic intermediates for a wide range of substances useful in various industrial settings including the pharmaceutical industry. For example, 2-iodoanilines are known precursors useful in the synthesis of a large number of indoles, including 2,3-disubstituted indoles, some with reported utility as potential migraine headache  
15 drugs. Laröck, R.C., Yum, E. K., Refvik, M.D., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 7652, and references cited therein. A number of methods for the iodination of amino-aryl compounds have been reported in the literature but they either result in low to moderate yields or require the use of expensive reagents that require separate preparation. For example, the mono-iodination of 4-chloro aniline shown in Scheme I  
20 has been described in the literature, but the most commonly reported methods of adding molecular iodine to an aqueous solution of sodium bicarbonate, Xiao, W.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 9646-9652; Callaghan, P.D.; Gibson, M.S.; *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 2106-2111, or calcium carbonate, Dains, F.B.; Vaughn, T.H.; Janney, W.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1918, 40, 932; Breukink, K.W.; Krol, L.H.;  
25 Verkade, P.E.; Wepster, B.M., *Rec. Trav Chim. Pay-Bas*, 1957, 76, 401; Rosowsky, A.; Marini, J.L.; Nadel, M.E.; Modesi, E.J. *J. Med. Chem.*, 1970, 13, 882, result in only moderate reported yields of 53% to 69%. Higher yields have been achieved with specially developed reagents such as benzyltrimethylammonium dichloriodate (BnNMe<sub>3</sub>ICl<sub>2</sub>, 86%), Kajigaeshi, S., Kakinami, T.; Yamasaki, H.; Fujisaki, S.;  
30 Okamoto, T. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1988, 61, 600-602 and bis(pyridine)iodonium(I)tetrafluoroborate (Ipy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>, 99%). Ezquerro, J.; Concepcion, L.; Barluenga, J.; Perez, M. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 5804-5812.



Scheme 1

Iodination of 4-chloroaniline to render 4-chloro-2-iodoaniline

5

Accordingly, improved synthetic routes to iodinated aryl amines such as 4-chloro-2-iodoaniline are needed.

## 10 SUMMARY OF THE INVENTION

In some embodiments, the present invention provides processes for the preparation of a compound of Formula I:



15

I

wherein:

Ar is a mono-, bi- or tricyclic aryl or heteroaryl ring system optionally containing up to four substituents independently selected from the group consisting of halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, COC<sub>1-6</sub> alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, phenyl and C<sub>1-6</sub> thioalkyl, wherein the phenyl can be optionally substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C<sub>1-3</sub> alkyl, halogen, C<sub>1-3</sub> alkoxy, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, and phenyl;

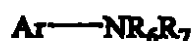
20

R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are each independently selected from the group consisting of H, C<sub>1-6</sub> alkyl and a nitrogen protecting group;

25

comprising:

reacting an amino aryl compound of Formula II:



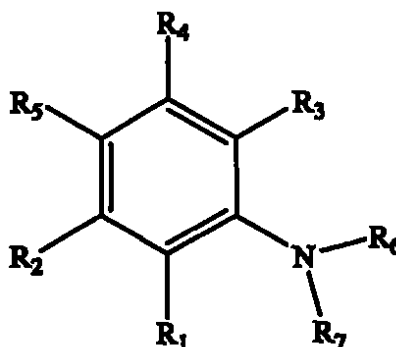
II

00018

18

with an iodinating agent, wherein the amino aryl compound of Formula II has an average particle size of about 100  $\mu\text{m}$  or less.

In some preferred embodiments, the compound of Formula II is an aniline of Formula III:



III

wherein  $R_6$  is selected from the group consisting of halogen,  $C_{1-6}$  alkyl, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $\text{COC}_{1-3}$  alkyl,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, phenyl and  $C_{1-6}$  thioalkyl, wherein the phenyl can be optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of  $C_{1-3}$  alkyl, halogen,  $C_{1-3}$  alkoxy, CN,  $\text{NO}_2$ , CHO, and phenyl; and

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen,  $C_{1-6}$  alkyl, CN,  $\text{NO}_2$ , CHO,  $\text{COC}_{1-3}$  alkyl,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy,  $C_{1-6}$  thioalkyl and phenyl, wherein the phenyl can be optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of  $C_{1-3}$  alkyl, halogen,  $C_{1-3}$  alkoxy, CN,  $\text{NO}_2$ , CHO and phenyl;

provided that at least one of  $R_1$  and  $R_3$  is H.

In some embodiments,  $R_6$  is halogen or  $C_{1-6}$  alkyl, preferably halogen, and  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  and  $R_7$  are each hydrogen.

In some preferred embodiments, the compound of Formula II is 4-chloroaniline, and the reaction of the 4-chloroaniline with an iodinating agent is performed under conditions effective to form 2-iodo-4-chloroaniline.

In some embodiments of the foregoing, the compound of Formula II has an average particle size of less than about 80  $\mu\text{m}$ , or an average particle size of less than about 60  $\mu\text{m}$ , or an average particle size of less than or equal to about 50  $\mu\text{m}$ ,

or an average particle size of less than or equal to about 40  $\mu\text{m}$ . A typical lower limit is about 30  $\mu\text{m}$  or less, e.g., 10  $\mu\text{m}$ . In some preferred embodiments, the compound of Formula II has an average particle size of between about 30  $\mu\text{m}$  and about 60  $\mu\text{m}$ , or between about 40  $\mu\text{m}$  and about 50  $\mu\text{m}$ .

5 In some embodiments, the iodinating agent is molecular iodine. In further embodiments, the reaction of the amino aryl compound of Formula II and the iodinating agent is performed in the presence of a group I or group II metal iodide, preferably potassium iodide.

10 In some embodiments, the reaction of the amino aryl compound of Formula II and the iodinating agent is performed in an aqueous solution, preferably buffered with a weak base, preferably buffered with  $\text{NaHCO}_3$ .

15 In some embodiments, the reaction of the amino aryl compound of Formula II and the iodinating agent is performed in an aqueous solution comprising molecular iodine, or a group I or group II metal iodide, or both molecular iodine and a group I or group II metal iodide. Preferably, the metal iodide is potassium iodide. Preferably, the aqueous solution is buffered with a weak base, preferably  $\text{NaHCO}_3$ .

20 In some embodiments, the potassium iodide, molecular iodine, or both are added to a mixture of the amino aryl compound of Formula II,  $\text{NaHCO}_3$  and water. In further embodiments, the potassium iodide and molecular iodine are added as an aqueous solution to a mixture of the amino aryl compound of Formula II,  $\text{NaHCO}_3$  and water.

25 In some embodiments, the molecular iodine is employed in an amount of from about 1 to about 1.5 equivalents relative to the amino aryl compound of Formula II. In further embodiments, the processes further comprise the step of adding an inorganic reducing agent to the mixture subsequent to iodine addition and prior to product isolation. Preferably, the inorganic reducing agent is a group I or II thiosulfate, a group I or II metal sulfite or a group I or II metal bisulfite, preferably sodium thiosulfate.

30 In some embodiments, the compound of Formula I is isolated by filtration. In further embodiments, the filtered compound of Formula I is washed with a solvent, preferably water.

00021

19

**DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

The present invention provides methods for the highly efficient production of iodinated amino-aryl compounds. The processes described herein utilize micronized amino-aryl compounds as efficient iodination substrates for the preparation of iodinated amino-aryl compounds. The term micronized as used herein refers to the use of amino-aryl compounds having an average particle size of less than 1 mm, preferably less than about 100  $\mu\text{m}$ , more preferably less than about 80  $\mu\text{m}$ , more preferably less than about 60  $\mu\text{m}$ , more preferably less than or equal to about 50  $\mu\text{m}$ , or less than or equal to about 40  $\mu\text{m}$ . In some preferred embodiments, the amino-aryl compounds have an average particle size of between about 30  $\mu\text{m}$  and about 60  $\mu\text{m}$ , or between about 40  $\mu\text{m}$  and about 50  $\mu\text{m}$ .

It has been found in accordance with the present invention that use of such micronized amino-aryl compounds confers significant advantages in the iodination reaction in terms of providing a product of high purity and yield, without the use of more expensive reagents.

Micronization of the amino-aryl derivatives may be accomplished by a variety of physical techniques well known to those of skill in the art, including but not limited to milling (ball milling, attrition milling, and variants of these processes), microfluidization, spray drying or extrusion followed by exposure to a supercritical fluid. As used herein, the term "average particle size" means the average size of the particles of the amino-aryl starting materials as determined by any of the standard techniques known in the art. In some preferred embodiments, the particle size is determined by microscopic observation, sieving, or by light scattering, using standard instrumentation, for example and without limitation, a Mastersizer S Particle Size Analyzer, available from Malvern Instruments (Southborough, MA).

The iodination reactions described herein are preferably performed on aryl substrates possessing an amine functionality directly connected to an aryl group. As will be recognized by those of skill in the art, the regiochemistry and stoichiometry of the iodination is determined by several factors, including the positions available for substitution, the particular aryl ring being iodinated, the presence of other activating/deactivating groups, the solvent, reaction time and temperature, the number of iodinating equivalents used, etc. The overall reaction is shown below in Scheme II.

00022



Scheme II

Reaction of amino-aryl compound with iodinating reagent.

As used herein, the term "aryl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein, unless otherwise stated, as an aromatic hydrocarbon of up to 14 carbon atoms, e.g., 6-14 carbon atoms, which can be a single ring (monocyclic) or multiple rings (bicyclic, up to three rings) fused together or linked covalently. Examples of aryl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, biphenyl, anthryl, phenanthryl, fluorenyl, indanyl, biphenylenyl, acenaphthenyl, acenaphthylenyl, and the like. In some embodiments, the aryl moiety can be optionally substituted with from 1 to 4 substituents selected from the group consisting of halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, COC<sub>1-6</sub> alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> thioalkyl and phenyl optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected from C<sub>1-3</sub> alkyl, halogen, C<sub>1-3</sub> alkoxy, CN, NO<sub>2</sub>, CHO and unsubstituted phenyl.

As used herein, the term "heteroaryl" denotes an aryl group as defined above, i.e., of up to 14 ring atoms, e.g., 5-14 ring atoms, that contains at least one non-carbon ("hetero") ring atom. Preferably, heteroaryl groups contain from one to four such heteroatoms, preferably selected from one or more of O, N and S.

The micronized amino-aryl compounds can be reacted with a number of different iodinating reagents in accordance with the present methods to achieve the desired results. In general, iodinating reagents are reagents that are capable of donating an iodine atom to a target substrate. Useful iodination reagents or procedures include molecular iodine with or without the addition of an oxidant, a metallic salt or alumina; metal iodide salts together with oxidants; iodomercuration; electrochemical iodination; iodoamides; iodonium salts or transiodination procedures. In some preferred embodiments, micronized amino-aryl compounds are reacted with molecular iodine to form iodinated amino-aryl compounds. In some such embodiments, micronized amino-aryl compounds react with molecular iodine in the

00033

10

presence of a group I or group II metal iodide salt such as LiI, NaI, KI,  $\text{CaI}_2$ , and the like. In some preferred embodiments, the metal iodide salt is KI.

The reaction between the amino-aryl compound and the iodinating reagent can be performed by any of a variety of protocols known in the art, for example, by  
5 introducing the iodinating reagent to a mixture of the amino-aryl compound in an appropriate solvent, or by adding the amino-aryl compound to the iodinating reagent in such a solvent.

It is not necessary that the amino-aryl compound or the iodinating reagent be completely soluble in the solvent. Thus, in some embodiments, the amino-aryl  
10 compound will possess limited solubility in the solvent, and in other embodiments the iodinating reagent will possess limited solubility in the reacting solvent.

The solvent used for reacting the amino-aryl compound and the iodinating reagent can consist of a single solvent, or can be a mixture of two or more solvents. Where the reaction mixture includes two or more solvents, the mixture can be  
15 homogenous or heterogeneous.

The reactions of the processes described herein can be carried out in suitable solvents, which can be readily selected by one of skill in the art of organic synthesis. Suitable solvents include organic solvents, aqueous solvents, and combinations thereof. Suitable solvents are preferably substantially nonreactive with the starting  
20 materials (reactants), the intermediates, and/or products of the reaction at the temperatures at which the reactions are carried out, which can be any suitable temperature from the solvent's freezing temperature to the solvent's boiling temperature. Suitable organic solvents include, but are not limited to, hydrocarbons and halohydrocarbons, including pentanes, hexanes, heptanes, benzene, methylene  
25 chloride, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, toluene, mesitylene, chlorobenzene, polychlorobenzenes, bromobenzene, and the like; alcohols, including methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, and the like; amides, including dimethylformamide, diethylformamide, acetamide, dimethylacetamide, and the like; ketones, including acetone, methyl ethyl ketone, 3-pentanone, and the like;  
30 esters, including methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, methyl formate, ethyl formate, and the like; carboxylic acids, including formic acid, acetic acid, propionic acid, and the like; and ethers, including diethyl ether, dipropyl ether, dibutyl

ether, diphenyl ether, diisopropyl ether, anisole, and the like. Aqueous solvents include water, or water with inorganic salts dissolved therein.

As used herein, the term "reacting" or "reaction" refers to the bringing together of designated chemical reactants such that a chemical transformation takes place  
5 generating a compound different from any initially introduced into the system.

In some embodiments, prior to product isolation, a reducing agent can be added to the reaction mixture to quench any remaining molecular iodine or any other source capable of iodine atom transfer. Those of skill in the art will recognize that the particular reducing reagent used will depend on the particular iodinating reagent  
10 used, the solvents used for reaction and product isolation, and the product of the reaction to be isolated. Preferred reducing agents include inorganic sulfur containing reagents such as group I or group II metal sulfites, bisulfites, and thiosulfates. In some preferred embodiments, the reducing agent is sodium thiosulfate and/or  $\text{SO}_2(\text{gas})$ .

It will be appreciated by those of skill in the art that the reaction between the  
15 micronized amino-aryl compound and the iodinating reagent, depending on the identity of the iodinating reagent, can generate highly acidic byproducts such as hydrogen iodide. In some cases, it is possible that such by-products can be reactive with the reaction starting material, reaction product or both, and can result in a  
20 reduced yield of the desired product. Therefore, it is sometimes preferable to include a weak base to buffer any strongly acidic reaction byproducts, such as hydrogen iodide. Preferred bases include weak inorganic bases such as group I or II carbonates, bicarbonates, phosphates, hydrogen phosphates, and the like. Some preferred weak bases include  $\text{NaHCO}_3$  and  $\text{CaCO}_3$ .

As used herein, the term "alkyl" or "alkylene" is meant to refer to a saturated hydrocarbon group that is straight-chained or branched. Example alkyl groups  
25 include methyl (Me), ethyl (Et), propyl (e.g., n-propyl and isopropyl), butyl (e.g., n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl), pentyl (e.g., n-pentyl, isopentyl, neopentyl) and the like. In some preferred embodiments, alkyl groups can contain from 1 to about 20,  
30 from 2 to about 20, from 1 to about 10, from 1 to about 8, from 1 to about 6, from 1 to about 4, or from 1 to about 3 carbon atoms.

As used herein, "halo" or "halogen" refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo.

As used herein, "alkoxy" refers to an -O-alkyl group. Example alkoxy groups

include methoxy, ethoxy, propoxy (e.g., n-propoxy and isopropoxy), t-butoxy, and the like.

In some embodiments, the compounds of Formula I can contain a nitrogen protecting group at position R<sub>6</sub> or R<sub>7</sub>. Representative protecting groups can be found  
5 In, for example, Greene, T.W., and Wuts, P.G.M, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley & Sons, NY, 1999, incorporated herein by reference.

At various places in the present specification substituents of compounds of the invention are disclosed in groups or in ranges. It is specifically intended that the invention include each and every individual subcombination of the members of such  
10 groups and ranges. For example, the term "C<sub>1-6</sub> alkyl" is specifically intended to individually disclose methyl, ethyl, C<sub>3</sub> alkyl, C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>5</sub> alkyl and C<sub>6</sub> alkyl.

The reactants or products of the present invention can contain an asymmetric atom, and some of the compounds can contain one or more asymmetric atoms or centers, which can thus give rise to optical isomers (enantiomers) and  
15 diastereomers. The present invention includes such optical isomers (enantiomers) and diastereomers (geometric isomers); as well as the racemic and resolved, enantiomerically pure R and S stereoisomers; as well as other mixtures of the R and S stereoisomers and salts, including pharmaceutically acceptable salts, thereof. Optical isomers can be obtained in pure form by standard procedures known to those  
20 skilled in the art, including but not limited to diastereomeric salt formation, kinetic resolution, and asymmetric synthesis. It is also understood that this invention encompasses all possible regioisomers, and mixtures thereof, which can be obtained in pure form by standard separation procedures known to those skilled in the art, including but not limited to column chromatography, thin-layer chromatography, and  
25 high-performance liquid chromatography.

The processes described herein can be monitored according to any suitable method known in the art. For example, product formation can be monitored by spectroscopic means, such as nuclear magnetic resonance spectroscopy (e.g., <sup>1</sup>H or <sup>13</sup>C), infrared spectroscopy, spectrophotometry (e.g., UV-visible), or mass  
30 spectrometry, or by chromatography such as high performance liquid chromatography (HPLC) or thin layer chromatography.

The reactions of the processes described herein can be carried out at appropriate temperatures, which can be readily determined by the skilled artisan.

Reaction temperatures will depend on, for example, the melting and boiling points of the reagents and solvent, if present; the thermodynamics of the reaction (e.g., vigorously exothermic reactions are typically carried out at reduced temperatures); and the kinetics of the reaction (e.g., a high activation energy barrier typically necessitates elevated temperatures). "Elevated temperature" refers to temperatures above room temperature (about 20 °C) and "reduced temperature" refers to temperatures below room temperature.

The reactions of the processes described herein can be carried out in air or under an inert atmosphere. Typically, reactions containing reagents or products that are substantially reactive with air can be carried out using air-sensitive synthetic techniques that are well known to the skilled artisan.

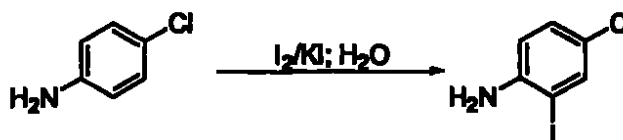
It is appreciated that certain features of the invention, which are, for clarity, described in the context of separate embodiments, can also be provided in combination in a single embodiment. Conversely, various features of the invention which are, for brevity, described in the context of a single embodiment, can also be provided separately or in any suitable subcombination.

The processes of this invention are suitable for the preparation of compounds of Formula I on any convenient scale, for example, greater than about 0.01 mg, 0.10 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 1g, 10g, 100g, 1kg, 10 kg or more. The processes are particularly advantageous for the large scale (e.g., greater than about ten gram) preparation of iodinated amino-aromatics.

The invention will be described in greater detail by way of a specific example. The following example is offered for illustrative purposes, and is not intended to limit the invention in any manner. Those of skill in the art will readily recognize a variety of noncritical parameters that can be changed or modified to yield essentially the same results.

30

EXAMPLE 1  
PREPARATION OF 4-CHLORO-2-iodoANILINE



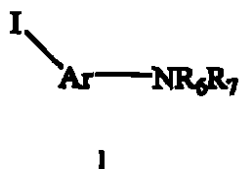
5        An aqueous solution of potassium iodide (50 g, 0.301 mol), iodine (76 g, 0.299 mol), and water (100 mL) is added over 45 min. to a stirred suspension of 4-chloroaniline (35 g, 0.276 mol, 50  $\mu$ m average particle size), sodium hydrogen carbonate (37 g, 0.440 mol) and water (210 mL). The mixture is stirred for 3-5 hours. The solid is collected by filtration and washed with water, then dried to provide 4-chloro-2-iodoaniline (69.6 g, 100% yield, 98.5% purity).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.58 (d, 1 H,  $J = 2.4$  Hz), 7.12 (dd, 1 H,  $J = 2.4$  Hz, 8.6 Hz), 6.75 (d, 1 H,  $J = 8.6$  Hz), 5.37 (br s, 2 H).

15        As those skilled in the art will appreciate, numerous changes and modifications may be made to the preferred embodiments of the invention without departing from the spirit of the invention. It is intended that all such variations fall within the scope of the invention.

20        This application claims priority benefit of U.S. Provisional Application Ser. No. 60/557,014 filed 03/26/04, which is incorporated by reference herein in its entirety. It is intended that each of the patents, applications, and printed publications, including books, mentioned in this patent document be hereby incorporated by reference in their entirety.

**WHAT IS CLAIMED IS:**

1. A process for the preparation of a compound of Formula I:



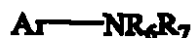
wherein:

Ar is a mono-, bi- or tricyclic aryl or heteroaryl ring system optionally containing up to four substituents independently selected from the group consisting of halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, COC<sub>1-6</sub> alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, phenyl and C<sub>1-6</sub> thioalkyl, wherein the phenyl can be optionally substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C<sub>1-3</sub> alkyl, halogen, C<sub>1-3</sub> alkoxy, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, and phenyl;

R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are each independently selected from the group consisting of H, C<sub>1-6</sub> alkyl and a nitrogen protecting group;

comprising:

reacting an amino aryl compound of Formula II:

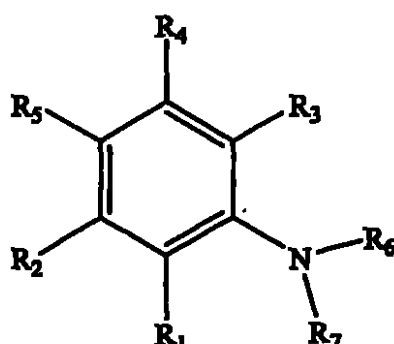


II

wherein Ar, R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are as defined above, with an iodinating agent;

wherein the amino aryl compound of Formula II has an average particle size of about 100 μm or less.

2. The process of claim 1 wherein the amino aryl compound of Formula II is an aniline of Formula III:



## III

wherein R<sub>6</sub> is selected from the group consisting of halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, COC<sub>1-6</sub> alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, phenyl and C<sub>1-6</sub> thioalkyl, wherein the phenyl can be optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C<sub>1-3</sub> alkyl, halogen, C<sub>1-3</sub> alkoxy, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, and phenyl; and

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, COC<sub>1-6</sub> alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> thioalkyl and phenyl, wherein the phenyl can be optionally substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C<sub>1-3</sub> alkyl, halogen, C<sub>1-3</sub> alkoxy, CN, NO<sub>2</sub>, CHO and phenyl;

provided that at least one of R<sub>1</sub> and R<sub>3</sub> is H.

3. The process of claim 2 wherein R<sub>6</sub> is halogen or C<sub>1-6</sub> alkyl; and R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> and R<sub>7</sub> are each hydrogen.

4. The process of claim 3 wherein R<sub>6</sub> is halogen.

5. The process of any one of claims 1 to 4 wherein the compound of Formula II or III has an average particle size of less than about 80 μm.

6. The process of any one of claims 1 to 4 wherein the compound of Formula II or III has an average particle size of less than about 60 μm.

00030

7. The process of any one of claims 1 to 4 wherein the compound of Formula II or III has an average particle size of less than or equal to about 50  $\mu\text{m}$ .
8. The process of any one of claims 1 to 4 wherein the compound of Formula II or III has an average particle size of less than or equal to about 40  $\mu\text{m}$ .
9. The process of any one of claims 1 to 4 wherein the compound of Formula II or III has an average particle size of between about 30  $\mu\text{m}$  and about 60  $\mu\text{m}$ .
10. The process of any one of claims 1 to 4 wherein the compound of Formula II or III has an average particle size of between about 40  $\mu\text{m}$  and about 50  $\mu\text{m}$ .
11. The process of claims 1 to 10 wherein the reaction of the amino aryl compound of Formula II or III and the iodinating agent is performed in an aqueous solution.
12. The process of any one of claims 1 to 11 wherein the reaction of the amino aryl compound of Formula II or III and the iodinating agent is performed in the presence of a group I or group II metal iodide.
13. The process of any one of claims 1 to 12 wherein the reaction of the amino aryl compound of Formula II or III and the iodinating agent is performed in an aqueous solution comprising molecular iodine, or a group I or group II metal iodide, or both molecular iodine and a group I or group II metal iodide.
14. The process of claim 12 or claim 13 wherein the metal iodide is potassium iodide.
15. The process of any one of claims 11 to 14 wherein the aqueous solution is buffered with a weak base.

A

16. The process of claim 15 wherein the aqueous solution is buffered with  $\text{NaHCO}_3$ .

17. The process of any one of claims 1 to 16 wherein the iodinating agent is molecular iodine.

18. The process of claim 17 wherein the molecular iodine is employed in an amount of from about 1 to about 1.5 equivalents relative to the amino aryl compound of Formula II.

19. The process of claim 18 wherein potassium iodide, molecular iodine, or both are added to a mixture of the amino aryl compound of Formula II,  $\text{NaHCO}_3$  and water.

20. The process of claim 18 wherein potassium iodide and molecular iodine are added as an aqueous solution to a mixture of the amino aryl compound of Formula II,  $\text{NaHCO}_3$  and water.

21. The process of any one of claims 17 to 20 further comprising the step of adding an inorganic reducing agent to the mixture subsequent to iodine addition and prior to product isolation.

22. The process of claim 21 wherein the inorganic reducing agent is a group I or II thiosulfate, a group I or II metal sulfite or a group I or II metal bisulfite.

23. The process of claim 22 wherein the inorganic reducing agent is sodium thiosulfate.

24. The process of any one of claims 1 to 23 wherein the compound of Formula I is isolated by filtration.

25. The process of claim 24 wherein the filtered compound of Formula I is washed with a solvent.

26. The process of claim 24 wherein the filtered compound of Formula I is washed with water.

27. A process comprising the steps of:

(a) providing 4-chloroaniline in the form of particles having an average size of about 100  $\mu\text{m}$  or less; and

(b) reacting the 4-chloroaniline with an iodinating agent under conditions effective to form 2-iodo-4-chloroaniline.

28. The process of claim 27 wherein the 4-chloroaniline particles have an average size of about 60  $\mu\text{m}$  or less.

29. The process of claim 27 wherein the 4-chloroaniline particles have an average size of about 50  $\mu\text{m}$  or less.

30. The process of any one of claims 27 to 29 wherein the iodinating agent is molecular iodine.

31. The process of claim 30 wherein the reaction of the 4-chloroaniline and the molecular iodine is performed in an aqueous solution that further comprises a group I or group II metal iodide and a weak base buffer.

32. The process of claim 31 wherein the metal iodide is potassium iodide, and the weak base buffer is  $\text{NaHCO}_3$ .

33. The process of claim 32 wherein the potassium iodide and molecular iodine are added to a mixture of the 4-chloroaniline and the  $\text{NaHCO}_3$  in water.

5

34. The process of claim 32 wherein the potassium iodide and molecular iodine are added as an aqueous solution to a mixture of the 4-chloroaniline and the  $\text{NaHCO}_3$  in water.

35. The process of any one of claims 30 to 34 wherein the molecular iodine is employed in an amount of from about 1 to about 1.5 equivalents relative to the amount of 4-chloroaniline.

36. The process of any one of claims 30 to 35 further comprising the step of adding an inorganic reducing agent to the mixture subsequent to iodine addition and prior to product isolation.

37. The process of claim 36 wherein the inorganic reducing agent is sodium thiosulfate.

38. The process of any one of claims 30 to 37 further comprising isolating the 2-iodo-4-chloroaniline by filtration.

**PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE**  
**AMINOARILLO YODADOS**

**CAMPO DE LA INVENCION**

5

La presente invención se refiere a procedimientos para la producción de alto rendimiento de arilaminas yodadas en donde una arilamina de tamaño de partícula reducido se hace reaccionar con un agente de yodación.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los compuestos de aminoarilo yodados tienen valor considerable como intermediarios sintéticos para una amplia gama de sustancias útiles en  
15 varios establecimientos industriales incluyendo la industria farmacéutica. Por ejemplo, 2-yodoanilinas son precursores conocidos útiles en la síntesis de un gran número de indoles, incluyendo indoles 2,3-disustituidos, algunos con utilidad reportada como fármacos potenciales contra dolor de cabeza por migraña. Larock, R.C., Yum, E. K., Refvik, M. D., *J. Org. Chem.*, 1998, 63,  
20 7652, y referencias citadas en la mismas. Un número de métodos para la yodación de compuestos de aminoarilo se han reportado en la literatura, pero dan por resultado rendimientos ya sea bajos a moderados o requieren el uso de reactivos costosos que requieren preparación separada. Por ejemplo, la mono-yodación de 4-cloroanilina mostrada en el esquema I se ha descrito en  
25 la literatura, pero los métodos reportados más comunes de añadir yodo molecular a una solución acuosa de bicarbonato de sodio, Xiao, W.; Alper, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 9646-9652; Callaghan, P.D.; Gibson, M.S.; *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 2106-2111, o carbonato de calcio, Dains, F.B.; Vaughn, T.H.; Janney, W.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1918, 40, 932; Breukink, K.W.; Krol, L.H.;

Verkade, P.E.; Wepster, B.M., *Rec. Trav. Chim. Pay-Bas*, 1957, 76, 401;  
 Rosowsky, A.; Marini, J. L.; Nadel, M. E.; Modesi, E.J. *J. Med. Chem.*, 1970,  
 13, 882, dan por resultado sólo rendimientos reportados moderados de 53% a  
 69%. Se han logrado rendimientos más altos con reactivos especialmente  
 5 desarrollados tales como dicloroyodato de benciltrimetilamonio ( $\text{BnNMe}_3\text{ICl}_2$ ,  
 86%), Kajigaeshi, S., Kakinami, T.; Yamasaki, H.; Fujisaki, S.; Okamoto, T.  
*Bull. Chem. Soc. Japan* 1988, 61, 600-602 y tetrafluoroborato de  
 bis(piridino)yodonio(I) ( $\text{lpy}_2\text{BF}_4$ , 99%). Ezquerro, J.; Concepcion, L.;  
 Barluenga, J.; Perez, M. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 5804-5812.

10

### ESQUEMA I

#### Yodación de 4-cloroanilina para hacer 4-cloro-2-yodoanilina

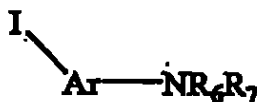


15

Por consiguiente, son necesarias vías de síntesis mejoradas  
 para aminas yodadas tales como 4-cloro-2-yodoanilina.

### BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

20 En algunas modalidades, la presente invención provee  
 procedimientos para la preparación de un compuesto de la fórmula I:



I.

25

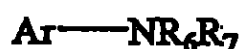
en donde:

Ar es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo mono-, bi- o  
 tricíclico que contiene opcionalmente hasta cuatro sustituyentes  
 independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno,  
 alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CO}$ -alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2$ -alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ ,

alcoxi de C<sub>1-6</sub>, fenilo y tioalquilo de C<sub>1-6</sub>, en donde el fenilo puede ser opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C<sub>1-3</sub>, halógeno, alcoxi de C<sub>1-3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, y fenilo;

5                    R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste de H, alquilo de C<sub>1-6</sub> y un grupo protector de nitrógeno; que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de aminoarilo de la fórmula II:

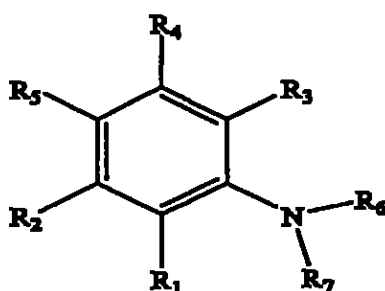


10

II

con un agente de yodación, en donde el compuesto de aminoarilo de la fórmula II tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 100 μm o menos.

15                    En algunas modalidades preferidas, el compuesto de la fórmula II es una anilina de la fórmula III:



20

III

en donde R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -CHO, CO-alquilo de C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>,  
25                    alcoxi de C<sub>1-6</sub>, fenilo y tioalquilo de C<sub>1-6</sub>, en donde el fenilo puede ser opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C<sub>1-3</sub>, halógeno, alcoxi de C<sub>1-3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CHO y fenilo; y

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente cada uno del

grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, CO-alquilo de C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, tioalquilo de C<sub>1-6</sub> y fenilo, en donde el fenilo puede ser opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C<sub>1-3</sub>,  
5 halógeno, alcoxi de C<sub>1-3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CHO y fenilo;

siempre que por lo menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> sea H.

En algunas modalidades, R<sub>5</sub> es halógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>, preferiblemente halógeno, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno hidrógeno.

En algunas modalidades preferidas, el compuesto de la fórmula II  
10 es 4-cloroanilina, y la reacción de la 4-cloroanilina con un agente de yodación se realiza bajo condiciones efectivas para formar 2-yodo-4-cloroanilina.

En algunas modalidades de lo anterior, el compuesto de la fórmula II tiene un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 80  $\mu\text{m}$ , o un tamaño de partícula promedio de menos de  
15 aproximadamente 60  $\mu\text{m}$ , o un tamaño de partícula promedio de menos de o igual a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , o un tamaño de partícula promedio de menos de o igual a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ . Un límite inferior típico es aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  o menos, v.gr., 10  $\mu\text{m}$ . En algunas modalidades preferidas, el compuesto de la fórmula II tiene un tamaño de partícula  
20 promedio de entre aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 60  $\mu\text{m}$ , o entre aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ .

En algunas modalidades, el agente de yodación es yodo molecular. En modalidades adicionales, la reacción del compuesto de aminoarilo de la fórmula II y el agente de yodación se realiza en presencia de  
25 un yoduro de metal del grupo grupo I o grupo II, preferiblemente yoduro de potasio.

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de aminoarilo de la fórmula II y el agente de yodación se realiza en una solución acuosa, preferiblemente regulada en su pH con una base débil,

preferiblemente regulada en su pH con  $\text{NaHCO}_3$ .

En algunas modalidades, la reacción del compuesto de aminoarilo de la fórmula II y el agente de yodación se realiza en una solución acuosa que comprende yodo molecular, o un yoduro de metal del grupo I o grupo II, o tanto yodo molecular como un yoduro de metal del grupo I o grupo II. Preferiblemente, el yoduro de metal es yoduro de potasio. Preferiblemente, la solución acuosa es regulada en su pH con una base débil, preferiblemente  $\text{NaHCO}_3$ .

En algunas modalidades, el yoduro de potasio, yodo molecular, o ambos se añaden a una mezcla del compuesto de aminoarilo de la fórmula II,  $\text{NaHCO}_3$  y agua. En modalidades adicionales, el yoduro de potasio y yodo molecular se añaden como una solución acuosa a una mezcla del compuesto de aminoarilo de la fórmula II,  $\text{NaHCO}_3$  y agua.

En algunas modalidades, el yodo molecular se utiliza en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.5 equivalentes en relación con el compuesto de aminoarilo de la fórmula II. En modalidades adicionales, los procedimientos además comprenden el paso de añadir un agente reductor inorgánico a la mezcla después de la adición de yodo y antes del aislamiento del producto. Preferiblemente, el agente reductor inorgánico es un tiosulfato de metal del grupo I o II, un sulfito de metal del grupo I o II o un bisulfito de metal del grupo I o II, preferiblemente tiosulfato de sodio.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula I es aislado por filtración. En modalidades adicionales, el compuesto filtrado de la fórmula I se lava con un solvente, preferiblemente agua.

25

### **DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención provee métodos para la producción altamente eficiente de compuestos yodados de aminoarilo. Los

procedimientos aquí descritos utilizan compuestos micronizados de aminoarilo como sustratos de yodación eficientes para la preparación de compuestos yodados de aminoarilo. El término micronizado como se usa aquí se refiere al uso de compuestos de aminoarilo que tienen un tamaño de partícula promedio

5 de menos de 1 mm, preferiblemente menos de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , muy preferiblemente menos de aproximadamente 80  $\mu\text{m}$ , muy preferiblemente menos de aproximadamente 60  $\mu\text{m}$ , muy preferiblemente menos de o igual a aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , o menos de o igual a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ . En algunas modalidades preferidas, los compuestos de aminoarilo tienen un

10 tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 60  $\mu\text{m}$ , o entre aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ .

Se ha encontrado, de conformidad con la presente invención, que el uso de dichos compuestos micronizados de aminoarilo confiere

15 ventajas significativas en la reacción de yodación en cuanto a proveer un producto de alta pureza y rendimiento, sin el uso de reactivos más costosos.

La micronización de los derivados de aminoarilo se puede lograr mediante una variedad de técnicas físicas bien conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a molienda (molienda en molino de

20 bolas, molienda por fricción, y variantes de estos procedimientos), microfluidización, secado por aspersión o extrusión seguida por exposición a un fluido supercrítico. Como se usa aquí, el término "tamaño de partícula promedio" significa el tamaño promedio de las partículas de los materiales de partida de aminoarilo como se determina por cualquiera de las técnicas

25 estándares conocidas en la técnica. En algunas modalidades preferidas, el tamaño de partícula se determina por observación microscópica, tamizado, o por dispersión de luz, usando instrumentación estándar, por ejemplo y sin limitación, un analizador de tamaño de partícula de Mastersizer S, disponible de Malvern Instruments (Southborough, MA).

Las reacciones de yodación aquí descritas se realizan preferiblemente sobre sustratos de arilo que poseen una funcionalidad amina directamente conectada a un grupo arilo. Como lo reconocerán los expertos en la técnica, la regioquímica y estequiometría de la yodación es determinada por varios factores, incluyendo las posiciones disponibles para sustitución, el anillo de arilo particular siendo yodado, la presencia de otros grupos de activación/desactivación, el solvente, tiempo y temperatura de reacción, el número de equivalentes yodación usados, etc. La reacción global se muestra más adelante en el esquema II.

**ESQUEMA II****Reacción de compuesto de aminoarilo con reactivo de yodación**

5

Como se usa aquí, el término "arilo", utilizado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique de otra manera, como un hidrocarburo aromático de hasta 14 átomos de carbono, v.gr., 6-14 átomos de carbono, que puede ser un solo anillo (monocíclico) o anillos múltiples (bicíclico, hasta tres anillos) fusionados entre sí o covalentemente enlazados. Ejemplos de porciones arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, antrilo, fenantrilo, fluorenilo, indanilo, bifenilenilo, acenaftenilo, acenaftilenilo, y similares. En algunas modalidades, la porción arilo puede ser opcionalmente sustituida con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, CO-alquilo de C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, tioalquilo de C<sub>1-6</sub> y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C<sub>1-3</sub>, halógeno, alcoxi de C<sub>1-3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CHO y fenilo no sustituido.

Como se usa aquí, el término "heteroarilo" denota un grupo arilo como se definió antes, es decir, de hasta 14 átomos de anillo, v.gr., 5-14 átomos de anillo, que contiene por lo menos un átomo de anillo que no es carbono ("hetero"). Preferiblemente, los grupos heteroarilo contienen de uno a cuatro de esos heteroátomos, preferiblemente seleccionados de uno o más de O, N y S.

Los compuestos micronizados de aminoarilo se pueden hacer reaccionar con un número de diferentes reactivos de yodación de conformidad con los presentes métodos para lograr los resultados deseados. En general,

los reactivos de yodación son reactivos que son capaces de donar un átomo de yodo a un sustrato objetivo. Los reactivos o procedimientos de yodación útiles incluyen yodo molecular con o sin la adición de un oxidante, una sal metálica o alúmina; sales de yoduro de metal junto con oxidantes; yodomercuración; yodación electroquímica; yodoamidas; sales de yodonio o procedimiento de transyodación. En algunas modalidades preferidas, los compuestos micronizados de aminoarilo se hacen reaccionar con yodo molecular para formar compuestos yodados de aminoarilo. En algunas modalidades, los compuestos micronizados de aminoarilo reaccionan con yodo molecular en presencia de una sal de yoduro de metal del grupo I o grupo II tal como LiI, NaI, KI, CaI<sub>2</sub>, y similares. En algunas modalidades preferidas, la sal de yoduro de metal es KI.

La reacción entre el compuesto de aminoarilo y el reactivo de yodación se puede realizar por cualquiera de una variedad de protocolos conocidos en la técnica, por ejemplo, al introducir el reactivo de yodación a una mezcla del compuesto de aminoarilo en un solvente apropiado, o añadiendo el compuesto de aminoarilo al reactivo de yodación en dicho solvente.

No es necesario que el compuesto de aminoarilo o el reactivo de yodación sea completamente soluble en el solvente. Por lo tanto, en algunas modalidades, el compuesto de aminoarilo poseerá solubilidad limitada en el solvente, y en otras modalidades el reactivo de yodación poseerá solubilidad limitada en el solvente de reacción.

El solvente usado para hacer reaccionar el compuesto de aminoarilo y el reactivo de yodación puede consistir de un solo solvente, o puede ser una mezcla de dos o más solventes. En donde la mezcla de reacción incluye dos o más solventes, la mezcla puede ser homogénea o heterogénea.

Las reacciones de los procedimientos aquí descritos se pueden

llevara cabo en solventes adecuados, que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Solventes adecuados incluyen solventes orgánicos, solventes acuosos, y combinaciones de los mismos. Los solventes adecuados son preferiblemente sustancialmente

5 no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, y/o productos de la reacción a las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, que pueden ser cualquier temperatura adecuada desde la temperatura de congelamiento del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Los solventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a,

10 hidrocarburos y halogenohidrocarburos, incluyendo pentanos, hexanos, heptanos, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tolueno, mesitileno, clorobenceno, policlorobencenos, bromobenceno, y similares; alcoholes, incluyendo metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol, y similares; amidas, incluyendo

15 dimetilformamida, dietilformamida, acetamida, dimetilacetamida, y similares; cetonas, incluyendo acetona, metiletilcetona, 3-pentanona, y similares; ésteres, incluyendo acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, formiato de metilo, formiato de etilo, y similares; ácidos carboxílicos, incluyendo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, y similares; y éteres,

20 incluyendo éter dietílico, éter dipropílico, éter dibutílico, éter difenílico, éter diisopropílico, anisol y similares. Solventes acuosos incluyen agua, o agua con sales inorgánicas disueltas en la misma.

Como se usa aquí, el término "hacer reaccionar" o "reacción" se refiere a juntar reactivos químicos designados de tal manera que tenga lugar

25 una transformación química generando un compuesto diferente de cualquiera inicialmente introducido en el sistema.

En algunas modalidades, antes del aislamiento del producto, un agente reductor se puede añadir a la mezcla de reacción para extinguir cualquier yodo molecular restante o cualquier otra fuente capaz de sufrir

transferencia de átomos de yodo. Los expertos en la técnica reconocerán que el reactivo reductor particular usado dependerá del reactivo de yodación particular usado, los solventes usados para el aislamiento de reacción y producción, y el producto de la reacción que ha de ser aislada. Los agentes reductores preferidos incluyen reactivos que contienen azufre inorgánico tales como sulfitos, bisulfitos y tiosulfatos de metal del grupo I o grupo II. En algunas modalidades preferidas, el agente reductor es tiosulfato de sodio y/o  $\text{SO}_2$  (gas).

Los expertos en la técnica apreciarán que la reacción entre el compuesto de aminoarilo micronizado y el reactivo de yodación, dependiendo de la identidad del reactivo de yodación, pueden generar subproductos altamente ácidos tales como yoduro de hidrógeno. En algunos casos, es posible que dichos subproductos puedan ser reactivos con el material de partida de la reacción, producto de reacción o ambos, y pueden dar por resultado un rendimiento reducido del producto deseado. Por lo tanto, algunas veces es preferible incluir una base débil para regular el pH de cualesquiera subproductos de reacción fuertemente ácidos, tales como yoduro de hidrógeno. Las bases preferidas incluyen bases inorgánicas débiles tales como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, fosfatos ácidos y similares de metales del grupo I o II. Algunas bases débiles preferidas incluyen  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{CaCO}_3$ .

Como se usa aquí, el término "alquilo" o "alquilenos" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que es de cadena recta o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (v.gr., n-propilo e isopropilo), butilo (v.gr., n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo), pentilo (v.gr., n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. En algunas modalidades preferidas, los grupos alquilo pueden contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o

de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

Como se usa aquí, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa aquí, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo.

- 5 Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (v.gr., n-propoxi y isopropoxi), t-butoxi, y similares.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula I pueden contener un grupo protector de nitrógeno en la posición Re o R<sub>7</sub>. Grupos protectores representativos se pueden encontrar, por ejemplo, en Greene,  
10 T.W., y Wuts, P. G. M, Protective Groups In Organic Synthesis, 3a ed., John Wiley & Sons, NY, 1999, incorporada aquí por referencia.

En varios lugares en la presente especificación, los sustituyentes de compuestos de la invención se describen en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya cada y toda  
15 subcombinación individual de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término "alquilo de C<sub>1-6</sub>" incluya individualmente metilo, etilo, alquilo de C<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>4</sub>, alquilo de C<sub>5</sub> y alquilo de C<sub>6</sub>.

Los reactivos o productos de la presente invención pueden  
20 contener un átomo asimétrico, y algunos de los compuestos pueden contener uno o más átomos o centros asimétricos, que por lo tanto pueden dar origen a isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. La presente invención incluye dichos isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros (isómeros geométricos); así como los estereoisómeros racémicos y resueltos,  
25 enantioméricamente puros R y S; así como otras mezclas de estereoisómeros R y S y sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los isómeros ópticos se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos estándares conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a formación de sal diastereomérica, resolución

cinética, y síntesis asimétrica. También se entiende que esta invención abarca todos los regioisómeros posibles, y mezclas de los mismos, que se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos de separación estándares conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a  
5 cromatografía en columna, cromatografía de capa delgada, y cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

Los procedimientos aquí descritos pueden ser monitoreados de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede ser monitoreada por medios  
10 espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (v.gr.,  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia de infrarrojo, espectrofotometría (v.gr., UV-visible), o espectrometría de masa, o por cromatografía tal como cromatografía de líquidos de alto rendimiento (CLAR) o cromatografía de capa delgada.

15 Las reacciones de los procedimientos aquí descritos se pueden llevar a cabo a temperaturas apropiadas, que pueden ser fácilmente determinadas por el experto en la técnica. Las temperaturas de reacción dependerán, por ejemplo, de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y solvente, si está presente; la termodinámica de la reacción (v.gr., reacciones  
20 vigorosamente exotérmicas se llevan a cabo típicamente a temperaturas reducidas); y la cinética de la reacción (v.gr., una barrera de energía de activación alta típicamente necesita temperaturas elevadas). La "temperatura elevada" se refiere a temperaturas por arriba de temperatura ambiente (aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ ) y "temperatura reducida" se refiere a temperaturas  
25 por abajo de temperatura ambiente.

Las reacciones de los procedimientos aquí descritos se pueden llevar a cabo en aire o bajo una atmósfera inerte. Típicamente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con aire se pueden llevar a cabo usando técnicas de síntesis sensibles al aire que

son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Se aprecia que ciertas características de la invención que, para fines de claridad, se describen en el contexto de modalidades separadas, también se pueden proveer en combinación en una sola modalidad. Por el contrario, varias características de la invención que, para fines de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también se pueden proveer por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

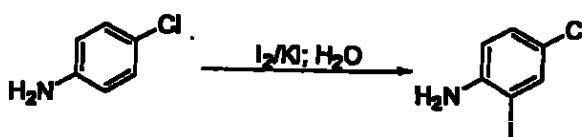
Los procedimientos de esta invención son adecuados para la preparación de compuestos de la fórmula I en cualquier escala conveniente, por ejemplo, mayor que aproximadamente 0.01 mg, 0.10 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 1 g, 10 g, 100 g, 1 kg, 10 kg o más. Los procedimientos son particularmente ventajosos para la preparación a gran escala (v.gr., mayor que aproximadamente diez gramos) de amino-aromáticos yodados.

La invención se describirá con mayor detalle por medio de un ejemplo específico. El siguiente ejemplo se ofrece para propósitos ilustrativos, y no se pretende que limite la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden ser cambiados o modificados para dar esencialmente los mismos resultados.

20

### EJEMPLO 1

#### Preparación de 2-cloro-yodoanilina



25

Una solución acuosa de yoduro de potasio (50 g, 0.301 moles), yodo (76 g, 0.299 moles) y agua (100 ml) se añade durante 45 minutos a una suspensión agitada de 4-cloroanilina (35 g, 0.276 moles, tamaño de partícula promedio de 50  $\mu$ m), bicarbonato de sodio (37 g, 0.440 moles) y agua (210

ml). La mezcla se agita durante 3-5 horas. El sólido se recoge por filtración y se lava con agua, después se seca para dar 4-cloro-2-yodoanilina (69.6 g, 100% de rendimiento, 98.5% de pureza).

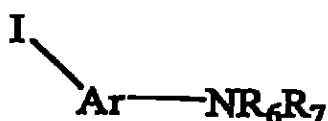
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 7.12 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz), 6.75 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 5.37 (br s, 2 H).

Como lo apreciarán los expertos en la técnica, numerosos cambios y modificaciones se pueden hacer a las modalidades preferidas de la invención sin apartarse del espíritu de la invención. Se pretende que todas esas variaciones caigan dentro del alcance de la invención.

10            Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de E.U.A. con número de serie 60/557,014 presentada del 26/03/04, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Se pretende que cada una de las patentes, solicitudes y publicaciones impresas, incluyendo libros, mencionados en este documento de patente sean  
15    incorporados aquí por referencia en su totalidad.

**NOVEDAD DE LA INVENCION****REIVINDICACIONES**

1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la  
 5 fórmula I:



I

en donde: Ar es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo mono-, bi- o  
 10 tricíclico que contiene opcionalmente hasta cuatro sustituyentes  
 independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno,  
 alquilo de C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, CO-alquilo de C<sub>1-6</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>,  
 alcoxi de C<sub>1-6</sub>, fenilo y tioalquilo de C<sub>1-6</sub>, en donde el fenilo puede ser  
 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente  
 15 seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C<sub>1-3</sub>, halógeno, alcoxi de  
 C<sub>1-3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, y fenilo; R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente  
 cada uno del grupo que consiste de H, alquilo de C<sub>1-6</sub> y un grupo protector de  
 nitrógeno; que comprende: hacer reaccionar un compuesto de aminoarilo de  
 la fórmula II:

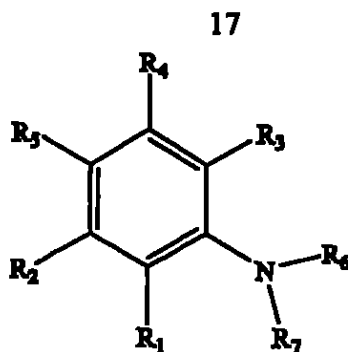
20



II

en donde Ar NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> son como se definió antes, en donde el compuesto de  
 aminoarilo de la fórmula II tiene un tamaño de partícula promedio de  
 25 aproximadamente 100 μm o menos.

2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1,  
 caracterizado además porque el compuesto de aminoarilo de la fórmula II es  
 una anilina de la fórmula III:



00050 R

5

III

en donde  $R_5$  se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $-CHO$ ,  $CO$ -alquilo de  $C_{1-6}$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , fenilo y tioalquilo de  $C_{1-6}$ , en donde el fenilo puede ser opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de  $C_{1-3}$ , halógeno, alcoxi de  $C_{1-3}$ , CN,  $NO_2$ ,  $CHO$  y fenilo; y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $CHO$ ,  $CO$ -alquilo de  $C_{1-6}$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , tioalquilo de  $C_{1-6}$  y fenilo, en donde el fenilo puede ser opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de  $C_{1-3}$ , halógeno, alcoxi de  $C_{1-3}$ , CN,  $NO_2$ ,  $CHO$  y fenilo; siempre que por lo menos uno de  $R_1$  y  $R_3$  sea H.

3.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque  $R_5$  es halógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ ; y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son cada uno hidrógeno.

4.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque  $R_5$  es halógeno.

5.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el compuesto de la fórmula II o III tiene un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente  $80 \mu m$ .

6.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el compuesto de la fórmula II o III tiene un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente  $60 \mu m$ .

7.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el compuesto de la fórmula II o III tiene un tamaño de partícula promedio de menos de o igual a aproximadamente  $50\ \mu\text{m}$ .

5                    8.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el compuesto de la fórmula II o III tiene un tamaño de partícula promedio de menos de o igual a aproximadamente  $40\ \mu\text{m}$ .

9.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las  
10 reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el compuesto de la fórmula II o III tiene un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente  $30\ \mu\text{m}$  y aproximadamente  $60\ \mu\text{m}$ .

10.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el compuesto de la  
15 fórmula II o III tiene un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente  $40\ \mu\text{m}$  y aproximadamente  $50\ \mu\text{m}$ .

11.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado además porque la reacción del compuesto de aminoarilo de la fórmula II o III y el agente de yodación se realiza en una solución  
20 acuosa.

12.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque la reacción del compuesto de aminoarilo de la fórmula II o III y el agente de yodación se realiza en presencia de un yoduro de metal del grupo I o grupo II.

25                    13.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque la reacción del compuesto de aminoarilo de la fórmula II o III y el agente de yodación se realiza en una solución acuosa que comprende yodo molecular, o un yoduro de metal del grupo I o grupo II, o tanto yodo molecular como un yoduro de

metal del grupo I o grupo II.

14.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, caracterizado además porque el yoduro de metal es yoduro de potasio.

5           15.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado además porque la solución acuosa es regulada en su pH con una base débil.

16.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque la solución acuosa es regulada en su pH con  
10    $\text{NaHCO}_3$ .

17.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado además porque el agente de yodación es yodo molecular.

18.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque el yodo molecular se utiliza en una cantidad de  
15   aproximadamente 1 a aproximadamente 1.5 equivalentes en relación con el compuesto de aminoarilo de la fórmula II.

19.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque yoduro de potasio, yodo molecular o ambos se  
20   añaden a una mezcla del compuesto de aminoarilo de la fórmula II,  $\text{NaHCO}_3$  y agua.

20.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque yoduro de potasio y yodo molecular se añaden como una solución acuosa a una mezcla del compuesto de aminoarilo de la  
25   fórmula II,  $\text{NaHCO}_3$  y agua.

21.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, caracterizado además porque comprende el paso de añadir un agente reductor inorgánico a la mezcla después de la adición de yodo y antes del aislamiento del producto.

22.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque el agente reductor inorgánico es un tiosulfato de metal del grupo I o II, un sulfito de metal del grupo I o II o un bisulfito de metal del grupo I o II.

5                    23.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado además porque el agente reductor inorgánico es tiosulfato de sodio.

24.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado además porque el compuesto de la  
10 fórmula I es aislado por filtración.

25. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque el compuesto filtrado de la fórmula I se lava con un solvente.

26.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24,  
15 caracterizado además porque el compuesto filtrado de la fórmula I se lava con agua.

27.- Un procedimiento que comprende los pasos de: (a) proveer 4-cloroanilina en forma de partículas que tienen un tamaño promedio de aproximadamente 100 o menos; y (b) hacer reaccionar la 4-cloroanilina con un  
20 agente de yodación bajo condiciones efectivas para formar 2-yodo-4-cloroanilina.

28.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque las partículas de 4-cloroanilina tienen un tamaño promedio de aproximadamente 60 o menos.

25                    29.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque las partículas de 4-cloroanilina tienen un tamaño promedio de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  o menos.

30.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, caracterizado además porque el agente de yodación

es yodo molecular.

31.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque la reacción de la 4-cloroanilina y el yodo molecular se realiza en una solución acuosa que comprende además un yoduro de metal del grupo I o grupo II y un regulador de pH de base débil.

32.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque el yoduro de metal es yoduro de potasio, y el regulador de pH de base débil es  $\text{NaHCO}_3$ .

33.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque el yoduro de potasio y yodo molecular se añaden a una mezcla de la 4-cloroanilina y el  $\text{NaHCO}_3$  en agua.

34.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque el yoduro de potasio y yodo molecular se añaden como una solución acuosa a una mezcla de la 4-cloroanilina y el  $\text{NaHCO}_3$  en agua.

35.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, caracterizado además porque el yodo molecular se utiliza en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.5 equivalentes en relación con la cantidad de 4-cloroanilina.

36.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 35, caracterizado además porque además comprende el paso de añadir un agente reductor inorgánico a la mezcla después de la adición de yodo y antes de aislamiento de producto.

37.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque el agente reductor inorgánico es tiosulfato de sodio.

38.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 37, caracterizado además porque además comprende aislar la 2-yodo-4-cloroanilina por filtración.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

La presente invención provee procedimientos para la  
preparación de yoduros de aminoarilo en donde un compuesto de aminoarilo  
5 micronizado se hace reaccionar con un reactivo de yodación.

10

15

JJ

P06/1553F

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

COZEN O'CONNOR  
Attn. Buck, Margaret M.  
1900 Market Street  
Philadelphia, Pennsylvania 19103  
UNITED STATES OF AMERICA

**RECEIVED**  
COZEN IP DEPT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND  
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL  
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

AUG 09 2005

DUE DATE

9-3-05

MAX DATE

10-3-05

DOCKETED

BY 11-3-05

(PCT Rule 44.1)

(158683)

Date of filing

(day/month/year)

05 supp-max

A.T 03/08/2005

Applicant's or agent's file reference

AM101059 PCT NY440007-500

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2005/009746

International filing date

(day/month/year)

24/03/2005

Applicant

WYETH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.  
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

## 4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.9, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an International preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Angela Lopez Navarro

To: Master/Docking/Lisa-2005  
Date: 03/08/2005  
Copy sent to Client

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

## INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

### What documents must/ may accompany the amendments?

#### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:  
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:  
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:  
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or  
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:  
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

**"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)**

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

**Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed**

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

**Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase**

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

## PCT

00039 5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                              |                                                                                                  |                                                                |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>AM101059 PCT</b> | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                                |
| International application No.<br><b>PCT/US2005/009746</b>    | International filing date (day/month/year)<br><b>24/03/2005</b>                                  | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><b>26/03/2004</b> |
| Applicant<br><b>WYETH</b>                                    |                                                                                                  |                                                                |

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).



- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.



2. Certain claims were found unsearchable (See Box II).



3. Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.



- b. none of the figures is to be published with the abstract.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2005/009746

000000

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C209/74 C07C211/52

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ, INSPEC

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y          | ADIMURTHY S ET AL: "A new, environment friendly protocol for iodination of electron-rich aromatic compounds" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 44, no. 27, 30 June 2003 (2003-06-30), pages 5099-5101, XP004430920 ISSN: 0040-4039 table I, entries 8, 9 and 11 the whole document<br>-----<br>-/- | 1-38                  |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

21 July 2005

Date of mailing of the international search report

03/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2005/009746

00031

3

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y          | J.ESQUERRA ET AL.: "Efficient reagents for the synthesis of 5-, 7- and 5,7-substituted indoles starting from aromatic amines: scope and limitations." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 61, 1996, pages 5804-5812, XP002336746<br>cited in the application<br>scheme 1, page 5805<br>page 5805 - page 5806, left-hand column, paragraph 1; tables 1,2<br>page 5809, left-hand column, paragraph 3 | 1-38                  |
| Y          | A. R. HAJIPOUR ET AL.: "Tetramethylammonium dichloroiodate: an efficient and environmentally friendly iodination reagent for iodination of aromatic compounds under mild and solvent-free conditions." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 67, 2002, pages 8622-8624, XP002336747<br>table 1, entries 2-4 and 17-18<br>the whole document                                                           | 1-38                  |
| Y          | J.-G. PARMENTIER ET AL.: "Practical syntheses of 5-trifluoromethyl-1H-indoles" HETEROCYCLES, vol. 56, no. 3, 2002, pages 465-476, XP001207136<br>scheme 1, page 456; synthesis of compound 5, page 472                                                                                                                                                                                             | 1-38                  |
| Y          | S.KAJIGAESHI ET AL.: "Halogenation using quaternary ammonium polyhalides. VII Iodination of aromatic amines by use of benzyltrimethylammonium dichloroiodate" BULL.CHEM.SOC.JPN, vol. 61, 1988, pages 600-602, XP009050859<br>cited in the application<br>the whole document                                                                                                                       | 1-38                  |

# PATENT COOPERATION TREATY

00082 SA

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

To:

see form PCT/ISA/220

### WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/US2005/009748

International filing date (day/month/year)  
24.03.2005

Priority date (day/month/year)  
26.03.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
C07C209/74, C07C211/52

Applicant  
WYETH

#### 1. This opinion 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

#### 2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

#### 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523856 epmu d  
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Seelmann, M

Telephone No. +49 89 2369-8335



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2005/009746

00093

**Box No. I Basis of the opinion**

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.  
☐ This opinion has been established on the basis of a translation 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)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material:  
☐ a sequence listing  
☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material:  
☐ in written format  
☐ in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing:  
☐ contained in the international application as filed.  
☐ filed together with the international application in computer readable form.  
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **PCT/US2005/009746**

00014

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1. Statement**

|                               |             |      |
|-------------------------------|-------------|------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-38 |
|                               | No: Claims  |      |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims |      |
|                               | No: Claims  | 1-38 |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-38 |
|                               | No: Claims  |      |

**2. Citations and explanations**

**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**

The present demand pertains to the production of iodinated aryl amines in general (claim 1) and of 2-iodo-4-chloro-aniline in particular (claim 27) via iodination reaction of the corresponding aryl amines characterized by the use of an aryl amine with reduced particle size.

**Item V**

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- D1** S. Adimurthy et al., Tetr.Lett., 44, 5099-5101 (2003)
- D2** J. Ezquerro et al., J.Org.Chem., 61, 5804-5812 (1996)
- D3** A. R. Hajipour et al., J.Org.Chem., 67, 8622-8624 (2002)
- D4** J.-G. Parmentier et al., Heterocycles, 56(3), 465-476 (2002)
- D5** S. Kajigaeshi et al., Bull.Chem.Soc.Jpn, 61, 600-602 (1988)

**D2** and **D5** are cited in the application.

**V.1 Novelty**

Iodination processes are known from the prior art offering high recovery yields using specific reagents:  $KI/KIO_3/H^+$  (**D1**) or  $lpy_2BF_4$  (**D2**) or  $Me_4^+ICl_2^-$  (**D3**) or  $BnNMe_3^+ICl_2^-$  (**D4** or **D5**). None of these documents disclose nor suggest the use of micronized aryl amines. Novelty is accordingly recognized for the processes of claim 1 and claim 27.

**V.2 Inventive step**

Numerous iodination processes are known from the prior art offering as well high yields using specific reagents:  $KI/KIO_3/H^+$  (**D1**) or  $lpy_2BF_4$  (**D2**) or  $Me_4^+ICl_2^-$  (**D3**) or  $BnNMe_3^+ICl_2^-$  (**D4** or **D5**). Any of these documents (**D1-D5**) can be considered as the closest prior art document. The technical problem posed versus these documents is to provide a production process of iodinated aryl amines in high yield without the requirement of special developed reagents. The problem is accordingly to propose an improved process. The proposed solutions in claim 1 and claim 27 are characterized by the use of aryl amines of formula (II) having an average particle size of 100 $\mu$ m or less. These proposed processes do not involve an inventive step for the following reasons:

- 2.1 The proposed processes have simply being proven in the case of 4-chloro-aniline as starting material (*i.e.* scope of claim 27 only). Accordingly the proof covered the selective **ortho-mono-iodination** of a *para*-substituted aniline. The scope of the proposed process in claim 1 covers the iodination of any aryl amines. It is not possible for the skilled person to anticipate depending on the aryl moiety and the substitution pattern about the outcomes of this process in regards to selectivity, yield and ease of workup. Limitations have already been encountered in the prior art for nitro-substituents for instance (D5, page 600, left-hand column, 3<sup>rd</sup> paragraph). Further experimental data is accordingly requested.
- 2.2 The distinguishing technical feature is the particle size of the starting material. It has not been proven via comparative data that the size of 100µm or less for the starting material does make a difference. Additional experimental data are requested showing that an aryl amine of particle size higher than 100µm leads to a lower yield for the iodination reaction.
- 2.3 In view of the description (page 5, lines 16-25), the obtention of micronized particles requires a lot of additional equipments (milling, microfluidization, spray drying or extrusion followed by exposure to a supercritical fluid as well as the size-detectors) as pre-step before performing the iodination reaction. Even tough this process does not use a specially developped reagent as in the prior art documents (D1-D4), it requires a lot of additional industrial costs due to the pre-treatment of the aryl amines to reduce their particle size. The overall improvement is accordingly questionable.

### **Item VIII**

- VIII.1** The term "about" used in claims 1, 5-10, 18 and 27-29 is vague and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matters of said claims unclear (Article 6 PCT). It is in this case of particular importance in that the technical feature involved is the distinguishing feature from the prior art. Therefore the claim needs to be adequately redrafted by deletion of said term in each of its occurrences.
- VIII.2** The essential technical feature is the limitation to the particle size of a maximum of 100µm for the starting aryl amine. No detailed description is provided in the application to carry out the invention. The single example mentions that the 4-

chloro-aniline has an average particle size of 50  $\mu\text{m}$ . How this compound was obtained is not given (techniques used for production and measurement). The description (page 5, lines 16-25) provides a list of techniques in general to reduce the particle size of an organic compound and the measure it but without any references to put the present demand into practice. The present demand is therefore not sufficiently supported (Article 5 PCT).

- VIII.3** The vague and imprecise statements in the description on page 10, lines 22-26 and page 11, lines 13-21 imply that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT) when used to interpret them.
- VIII.4** The term "etc" or expressions "and the like" or "not limited to" or equivalents are indefinite and should therefore be removed from the description (Guidelines II-4.31 PCT).
- VIII.5** For reasons of consistency the term "micronized" should be defined as corresponding to a compound having a particle size of 100  $\mu\text{m}$  or less as in claims 1 or 27 and not less than 1 mm as provided in the description (page 5, line 6; Article 6 PCT).

27.- Un procedimiento que comprende los pasos de: (a) proveer 4-cloroanilina en forma de partículas que tienen un tamaño promedio de aproximadamente 100 o menos; y (b) hacer reaccionar la 4-cloroanilina con un agente de yodación bajo condiciones efectivas para formar 2-yodo-4-cloroanilina.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-096293- -00000-0000  
Fee: 2006-09-25 15:48:08 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTEYI  
Evs: 378 FASENACIONALI  
Lp 444 BASENACIONALI

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

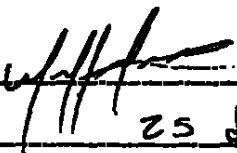
61

### Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

### REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

|                                                                                                             | USUARIO | RADICADOR |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
| PATENTE DE INVENCION <input checked="" type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD ( )                             | ( )     | ( )       |
| -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:

  
25 de sep.

Fecha:

(26)

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

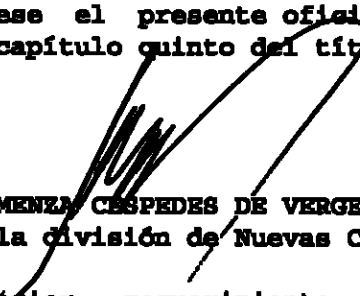
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 06 96293          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2005/009746 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 26/10/2006        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 1483              |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007  
lerazo