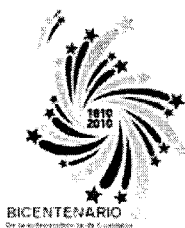


167

/102



**AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 6-94086- -8-0 Fecha: 2010-09-27 08:48:46
Trámite : 11 PATENTEIYII
Evento : 378 FASENACIONALI
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : ALVARO CORREA ORDOÑEZ Folios 1

Señor (a) (es)
ALVARO CORREA ORDOÑEZ
AVENIDA 82 NO. 10-62
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 50634
Fecha : 24/09/2010
Expediente : 6-94086
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Tercero (3), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción trámites y servicios - de carácter general transversal - consulta actos administrativos y providencias.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
Call Center 6513240 . Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

168



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 50634

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-094086

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 19 de septiembre del 2006 con el N° 06-094086-00000-0000, el doctor Álvaro Correa Ordoñez, en su calidad de apoderado de WYETH, presentó la solicitud de patente de invención titulada "PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS DE N-ARIL-PIPERAZINA", correspondiente a la solicitud internacional PCT/US2005/009154 de fecha 18 de marzo del 2005, para que se iniciara la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

CUARTO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 45 antes mencionado, se realizó el examen de fondo y se requirió al solicitante para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 167 a 174, formuladas en relación con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para la concesión de la patente, sin que frente a dicho requerimiento el solicitante se hubiera pronunciado y, en consecuencia, el Despacho procederá a denegar la patente.

169



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 15 06 34

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-094086

RESUELVE:

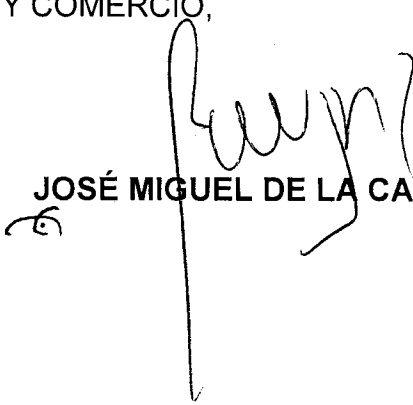
ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención titulada "PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS DE N-ARIL-PIPERAZINA", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Álvaro Correa Ordoñez, en su calidad de apoderado de WYETH, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 24 SET. 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctor
ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Avenida 82 No. 10-62 Piso 6
Bogotá D.C.

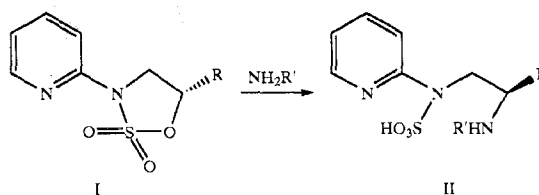
202096



US 20030204087A1

167
170(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2003/0204087 A1**
Chan et al. (43) **Pub. Date: Oct. 30, 2003**(54) **PREPARATION OF
N1-(2'-PYRIDYL)-1,2-PROPANEDIAMINE
SULFAMIC ACID AND ITS USE IN THE
SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE
PIPERAZINES**(75) **Inventors:** Anita Wai-Yin Chan, Fort Lee, NJ
(US); Gregg Brian Feigelson, Monsey,
NY (US); Joseph Zeldis, New City, NY
(US); Ivo Jirkovsky, Waitsfield, VT
(US)**Correspondence Address:**
WYETH
PATENT LAW GROUP
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NJ 07940 (US)(73) **Assignee:** Wyeth, Madison, NJ (US)(21) **Appl. No.:** 10/385,337(22) **Filed:** Mar. 10, 2003**Related U.S. Application Data**(60) **Provisional application No. 60/363,457, filed on Mar.
12, 2002.****Publication Classification**(51) **Int. Cl.⁷** C07D 43/02; C07D 213/72
(52) **U.S. Cl.** 544/360; 546/304(57) **ABSTRACT**

A process for making an N1-(2'-pyridyl)-1,2-alkanediamine sulfamic acid of formula II by reacting a compound of formula I with $\text{NH}_2\text{R}'$



wherein R and R' are as defined in the specification. The invention also includes the compound of formula II, and optical isomers thereof. The compound of formula II is an intermediate useful for making chiral piperazine derivatives which are active at the 5-HT_{1A} receptor.

**PREPARATION OF
N1-(2'-PYRIDYL)-1,2-PROPANEDIAMINE
SULFAMIC ACID AND ITS USE IN THE
SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE
PIPERAZINES**

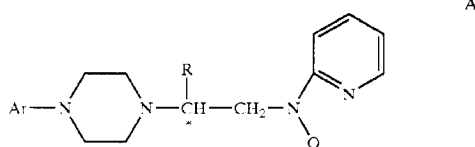
[0001] This application claims priority from co-pending provisional application serial No. 60/363,457, filed on Mar. 12, 2002, the entire disclosure of which is hereby incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] This invention relates to the field of processes for preparing N-aryl piperazines and intermediates therefor.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Piperazines of formula A



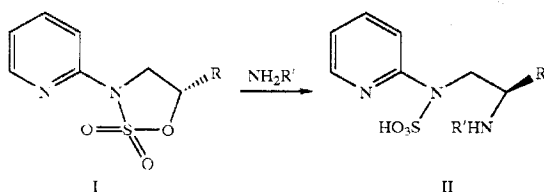
[0004] wherein R is a lower alkyl, Ar is an unsubstituted or substituted aryl or heteroaryl, and Q is a hydrogen, CO-(lower) alkyl, CO-cycloalkyl, or CO-aryl, and * indicates a chiral center are potent 5HT_{1A} receptor binding agents. U.S. Pat. No. 6,127,357 teaches piperazine derivatives that are useful in the treatment of Central Nervous System (CNS) disorders. Enantiomers of such piperazines can display different binding abilities to 5HT_{1A} receptors. Therefore, their potency, selectivity, and metabolic effects may be different. WO 9703982 teaches that certain enantiomers of such piperazines display improved 5HT_{1A} binding affinity and bioavailability. Therefore, an efficient, operationally facile, inexpensive and safe alternative process for making the optically preferred piperazines is desirable.

[0005] WO 9533725 teaches a method for synthesizing some chiral piperazines of formula A by alkylation of the corresponding 1-aryl-piperazine with enantiomerically pure 2-(5-methyl-2,2-dioxido-1,2,3-oxathiazolidin-3-yl)pyridine. WO 9533725 also teaches nucleophilic ring openings of sulfamidates with 1-aryl-piperazine and opening with various primary and secondary amines is known from L. T. Boulton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1421-1429.

[0006] WO 97/37655 and Cignarella et al., *Farmaco Ed. Sci.*, 31; 1976; 194, 196 discuss preparation and reaction of N1-(2'-pyridyl)-1,2-propane-diamine.

SUMMARY OF THE INVENTION

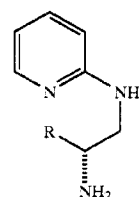
[0007] The present invention is a process for making an N1-(2'-pyridyl)-1,2-alkanedi-amine sulfamic acid of formula II comprising reacting a compound of formula I with NH₂R'



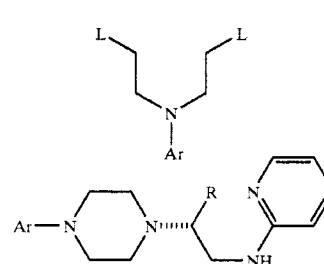
[0008] wherein R is selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl, and R' is H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ acyl, C₅-C₁₀ aryl C₆-C₁₁ aroyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, di-(C₃-C₇)cycloalkyl -(C₁-C₆)alkyl, (C₅-C₁₀)aryl(C₁-C₆)alkyl, and di-(C₅-C₁₀)aryl-(C₁-C₆)alkyl. The invention further comprises the compound of formula II and optical isomers thereof.

[0009] The invention also includes processes that comprise one or more of the following reaction steps:

[0010] The compound of formula II may be hydrogenated to convert R' to H, if it is not already H, and then hydrolyzed using an acid to form the compound of formula III

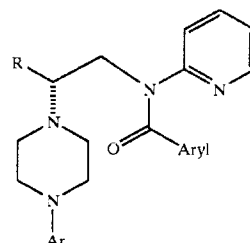


[0011] Either the compound of formula II where R'=H, or the compound of formula III, may be reacted with the compound of formula IV to form the compound of formula V



[0012] wherein Ar is a dihydrobenzodioxinyl or benzodioxinyl, or phenyl optionally substituted with up to three substituents independently selected from halogen, methoxy, halomethyl, dihalomethyl and trihalomethyl, and L is a suitable group such as halo (especially chloro or bromo), tosylate, mesylate or p-bromophenyl-sulfonyloxy.

[0013] The compound of formula V may be treated with an aroyl compound selected from aroyl chloride, aroyl bromide and aroyl anhydride, in the presence of a base, to form a compound of formula VI



[0014] wherein Aryl represents a C₆-C₁₂ aromatic group optionally substituted with up to three substituents independently selected from the group consisting of halogen atoms, alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, haloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, nitrile and amido substituents each having no more than six carbon atoms.

[0015] It is an object of the present invention to provide a novel intermediate compound of formula II useful in preparing N-aryl piperazines.

[0016] It is a further object of this invention to provide a novel process for making N-aryl piperazines and intermediates therefor.

[0017] It is another object of the invention to provide a novel process for making a compound of formula II.

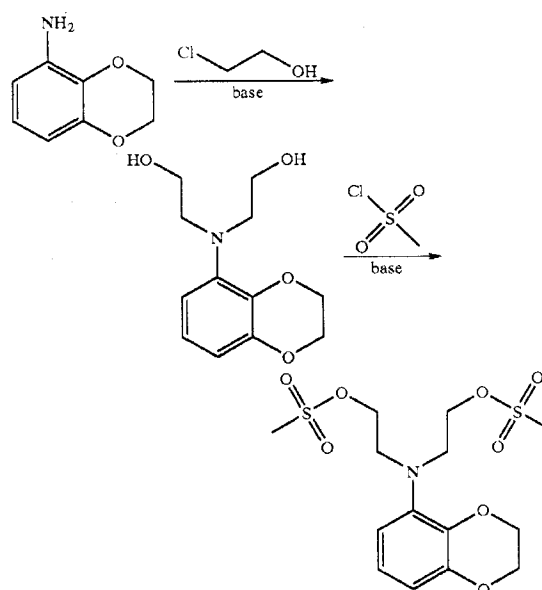
[0018] Other objects and advantages of the present invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the detailed description of the invention provided herein, and from the appended claims.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

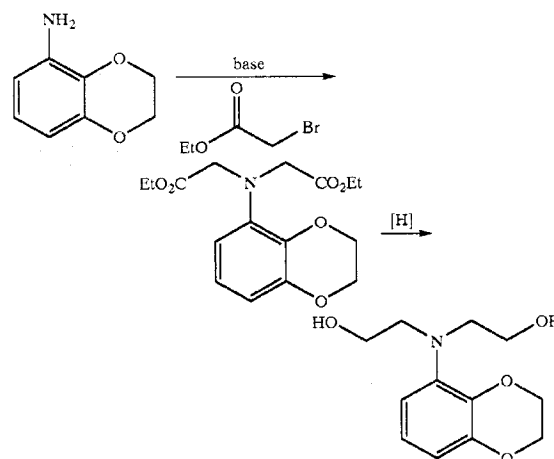
[0019] A preferred embodiment of this invention is a new process for preparing N-aryl piperazines using N1-(2'-pyridyl)-1,2-propanediamine sulfamic acid, particularly to a method of preparing N-aryl piperazine with formula VI where Aryl is 4-cyanophenyl. Another preferred embodiment of the present invention is a process for making N1-(2'-pyridyl)-1,2-propanediamine sulfamic acid, a novel, easy to isolate solid intermediate for the preparation of N-aryl piperazines, and novel-derivatives thereof which are also useful for the preparation of N-aryl piperazines.

[0020] Certain compounds in the processes of the present invention contain one asymmetric carbon atom, giving rise to enantiomeric forms of the compounds. It is to be understood that the invention encompasses the enantiomers thereof including racemic mixtures. Compounds possessing basic nitrogen can form complexes with many different acids (both protic and non-protic). The invention also includes acceptable salt forms formed from the addition reaction with either inorganic or organic acids. Inorganic acids such as hydrochloric acid (HCl), hydrobromic acid (HBr), hydroiodic acid (HI), sulfuric acid, phosphoric acid, nitric acid are useful as well as organic acids such as acetic acid, propionic acid, citric acid, maleic acid, malic acid, tartaric acid, phthalic acid, succinic acid, methanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, camphorsulfonic acid, benzenesulfonic acid are useful.

[0021] In one preferred embodiment of this invention, a compound of formula IV where Ar is dihydrobenzodioxinyl is prepared by dialkylation of an aniline in the presence of excess chloroethanol followed by conversion of the resulting hydroxyl moiety to a suitable leaving group, e.g., Cl, Br, mesylate, or tosylate:

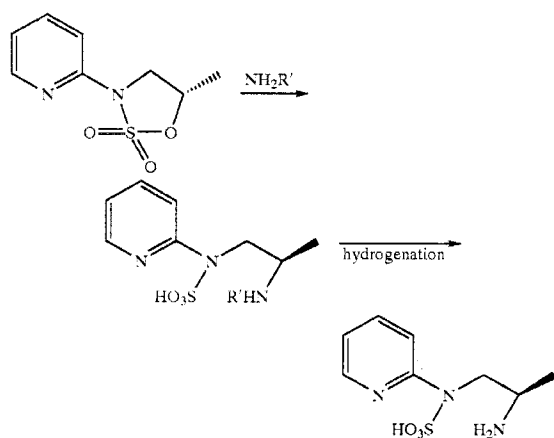


[0022] Alternatively, compound of formula IV where Ar is dihydrobenzodioxinyl is prepared by dialkylation of an aniline with alkyl haloacetate followed by reduction.



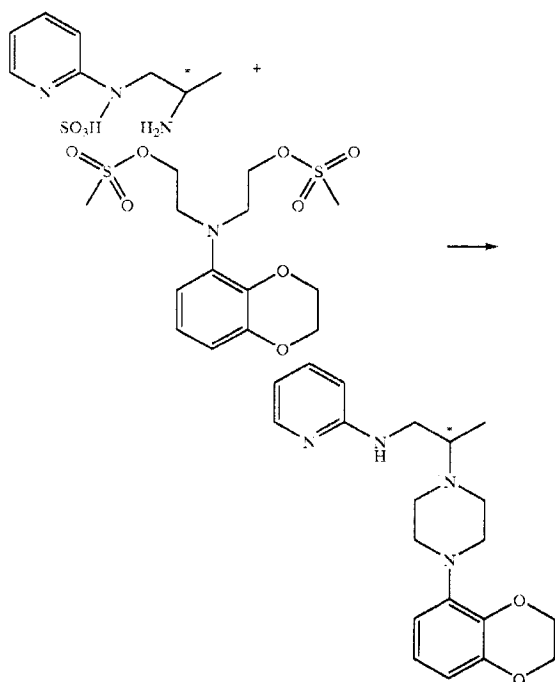
[0023] In a preferred embodiment of the present invention, a compound of formula I where R=CH₃ is opened with ammonia, with inversion of the stereocenter, to give N1-(2'-pyridyl)-1,2-propane-diamine sulfamic acid as an easily isolated solid. In other embodiments, the sulfamate of formula I is opened with amines such as benzyl amine or benzhydryl amine to give the corresponding sulfamic acids. The resulting compound can then be hydrogenated under hydrogenation condition to give a sulfamic acid. One such embodiment is illustrated below:

173



[0024] where R' is benzhydryl or benzyl.

[0025] In another preferred aspect of this invention, N1-(2'-pyridyl)-1,2-propanediamine sulfamic acid is coupled with a dimesylate to form a piperazine:



[0026] where * indicates an asymmetric carbon stereocenter.

[0027] The sulfamic acid moiety may also function as a protecting group in the coupling step with the dimesylate to form the piperazine. The chirality of the piperazine compound remains intact throughout the synthetic sequence.

[0028] This invention provides a process using N1-(2'-pyridyl)-1,2-propane-diamine sulfamic acid that would be useful in the synthesis of optically active N, N'-disubstituted piperazines in a one-step, stereoselective and convergent manner. The optically active N,N'-disubstituted piperazines have activity as 5-HT_{1A} (serotonin) receptor antagonists.

[0029] In the compound of formula IV, L may be any suitable leaving group. Those skilled in the art will readily be able to determine which groups are suitable in the practice of the invention. Examples of such suitable leaving groups include chloro, bromo, mesylate, tosylate and p-bromophenylsulfonyloxy groups.

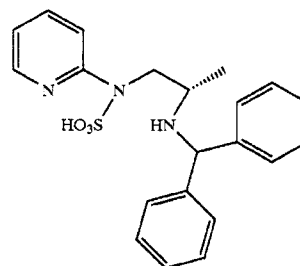
[0030] Where the presence of an acid, base, or solvent is needed in a reaction of the present invention, any suitable acid, base or solvent known in the art may be used. Those skilled in the art will readily be able to identify suitable solvents, acids and bases to use in the practice of this invention.

[0031] The following examples are presented to illustrate certain embodiments of the present invention, but should not be construed as limiting the scope of this invention. The reagents and solvents for the individual step are given for illustrative purposes only and may be replaced by reagents and solvents known to those skilled in the art.

EXAMPLE 1

[0032] Benzhydrylamine Opening of Sulfamate

VII



[0033] To a solution of sulfamate of formula I ($\text{R}=\text{methyl}$) (8.0 g, 37 mmol) in acetonitrile (64 mL), aminodiphenylmethane (8.1 g, 44 mmol) is added. The reaction mixture is stirred at ambient temperature under Ar for 2 days, then warmed to 55° C. for an additional 8 hours. The resulting suspension is filtered, washed with Et₂O (40 mL) and air-dried to give 12 g (82%) of the above compound of formula VII as an off-white solid.

[0034] $R_f=0.31$ (10:1 $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$);

[0035] ¹H NMR (DMSO) δ 9.77 (bs, 1H, OH), 7.15-8.0 (m, 13H), 6.7-6.8 (m, 1H), 5.81 (bs, 1H, NH), 4.1-4.3 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 1.3 (d, $J=4.8$ Hz, 2H);

[0036] ¹³C NMR (DMSO) δ 155.2, 146.5, 137.4, 136.4, 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 128.8, 128.1, 127.8, 127.7, 127.5, 127.5, 126.3, 116.0, 114.8, 62.4, 57.3, 53.2, 50.1, 14.4;

[0037] IR (KBr): ν_{max} 3432, 3057, 3010, 2931, 2836, 2663, 2508, 2330, 1599, 1565, 1500, 1474, 1433 cm^{-1} ;

174

171

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALVARO CORREA ORDOÑEZ

ASUNTO	Radicación	06-94086
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio	207209
	Folios	008

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐

No. Sol. Internacional	<u>PCT/US2005/009154</u>
Fecha de Presentación Internacional	<u>18/03/2005</u>

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 44 a 69 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 158 a 165 modificado.

Prioridad: Folio 1 US 60/554,666 del 19/03/2004.

2. Objeto de la invención

Título: PROCESO PARA PREPARACIÓN DERIVADOS DE N-ARIL-PIPERAZINA.

Objeto: El objeto de la invención consiste en un procedimiento para preparar derivados de N-arilpiperazina.

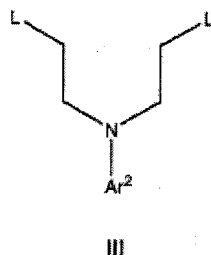
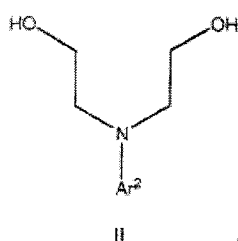
El problema planteado en la solicitud es el de proveer un procedimiento nuevo y mejorado para preparar a gran escala derivados de N-arilpiperazina que presente ventajas con respecto a los ya conocidos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud provee un procedimiento de síntesis de N-arilpiperazina a partir de arilaminas sustituidas.

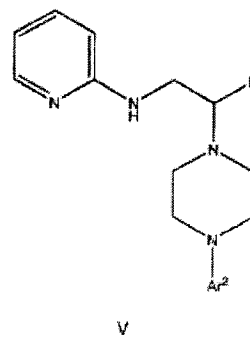
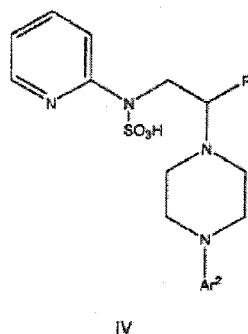
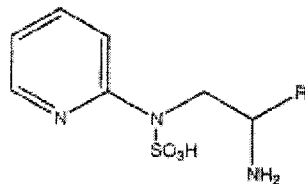
Reivindicaciones 1 a 30: Proceso para preparar compuestos de fórmula I que comprende las etapas de:

a) dialquilar un compuesto de fórmula Ar^2NH^2 con 2-haloetanol para formar un compuesto de fórmula II

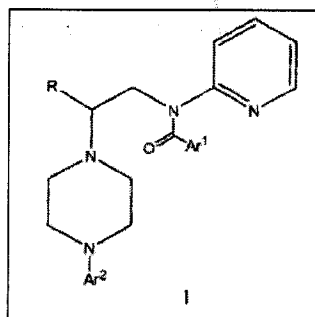
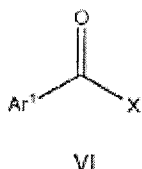
b) activar la sal del compuesto de fórmula II para formar un compuesto de fórmula III correspondiente



c) acoplar el compuesto de fórmula III con un ácido aminoalquil (piridina-2-il) sulfámico para formar un compuesto de fórmula IV



e) acilar la sal del compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI para formar el compuesto de fórmula I



Reivindicación 31: Un producto producido mediante el proceso de la reivindicación I

Reivindicación 32: Una composición que comprende un compuesto de fórmula I

Reivindicaciones 33 a 48: Una composición que comprende un compuesto de fórmula I, un dímero de fórmula A y una impureza de polialquilación.

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías: C07D 405/12 y A61K 31/4402.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Se encuentran en el capítulo reivindicatorio expresiones que no son claras ni concisas como por ejemplo "impureza de polialquilación" "compuesto de arilo sustituido y compuesto de heteroarilo sustituido" y "alrededor de" y "aproximadamente" al indicar peso y temperatura.

Los sustituyentes Ar^1 y Ar^2 , tienen muchos significados diferentes que generan un gran número de compuestos que no están sustentados en el capítulo descriptivo y no se podrían sintetizar mediante el proceso indicado en la presente solicitud.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 19/03/2004, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

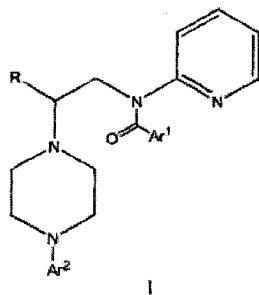
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 2003204087	Preparation of N1-(2'-pyridyl)-1,2-propanediamine sulfamic acid and its use in the synthesis of biologically active piperazines	30/10/2003

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud.

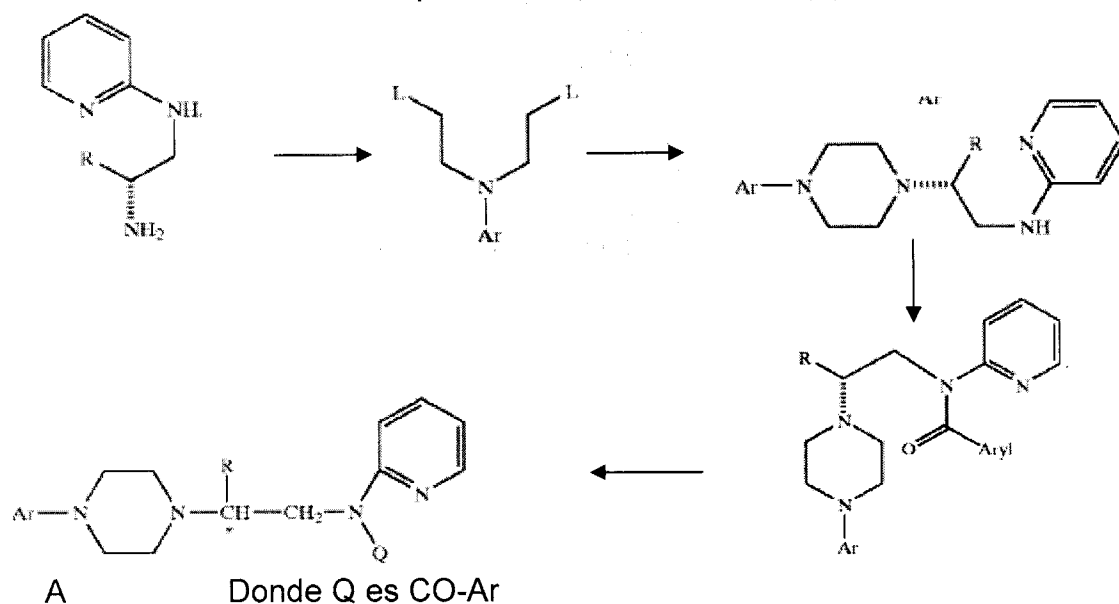
Novedad: (artículo 16 D 486)

La reivindicación 1 de la solicitud se refiere a un proceso para la obtención de derivados de N-arilpiperazina de fórmula I que comprende las etapas de:



- dialquilar un compuesto de de fórmula Ar^2NH^2 con 2-haloetanol para formar un compuesto de fórmula II
- activar la sal del compuesto de fórmula II para formar un compuesto de fórmula III correspondiente
- acoplar el compuesto de fórmula III con un ácido aminoalquil (piridina-2-il) sulfámico para formar un compuesto de fórmula IV
- hidrolizar el compuesto de fórmula IV para formar el compuesto de fórmula V
- acilar la sal del compuesto de fórmula V

El documento D1 describe un proceso de síntesis de N-arilpiperazinas (fórmula A) así



El proceso enseñado en D1 tiene la misma secuencia de síntesis y utiliza los mismos catalizadores que indicados en el proceso de la presente solicitud para obtener los mismos compuestos derivados de N-arilpiperazina, por lo tanto el proceso de las reivindicaciones 1 a 30, así como los productos y composiciones de las reivindicaciones 31 a 48 no cumplen con el requisito de novedad.

6. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 2003204087	1 a 48	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

04 JUN. 2010