



No. 07-031398- -00002-0000

Fecha: 2007-10-01 16:23:19 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 38

As. 103.465

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

RESPUESTA A OFICIO 10131 DE AGOSTO 24, 2007

REF: Expediente No. 07 031398- Solicitud de Patente FASE NACIONAL Corresp.
a la Solicitud Internacional PCT/US2005/034511

a favor de **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY**

Titulada: SINTESIS EFICIENTE DE 4,5-DIHIDRO-PIRAZOLO[3,4-C]PIRID-2-ONAS

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 57492, obrando como apoderado de la Sociedad **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY**, según lo acredita el documento de Poder presentado en esa División, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 24 de agosto de 2007, de acuerdo con los Artículos 38 y 39 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 SIC, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA, junto con su correspondiente traducción al castellano.
2. Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático.

De la señora jefe atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén
Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Bogotá, 27 de septiembre de 2007
MEV/JCN/aac

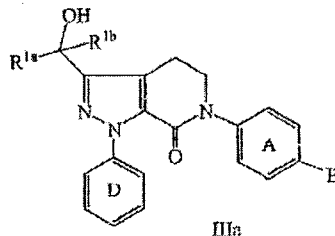
2
208

(21) N° de solicitud: 07 031398		(22) Fecha de solicitud: 28-03-2007	
(51) Clasificación Internacional:			
(71) Solicitante(s) BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY			
(72) Inventor(es) Boguslaw M. MUDRYK, Nicolas CUNIERE, Dau-Ming HSIEH, Lucius ROSSANO, Jing LIANG, Bang-Chi CHEN, Huiping ZHANG, Rulin ZHAO, Bei WANG, Adrian DAVID			
(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/613,754	28-09-2004	US
	60/637,623	20-12-2004	US
	11/235,647	26-09-2005	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 28-04-2007		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 06-04-2006	
Fecha de presentación de la solicitud: 27-09-2005		No. Publicación: WO 2006/036926 A3	
No. de solicitud: PCT/US2005/034511			

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: **SINTESIS EFICIENTE DE 4,5-DIHIDRO-PIRAZOLO[3,4-C]PIRID-2-ONAS**

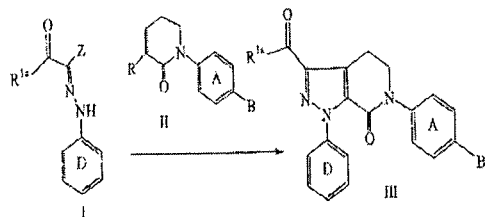
(57) Reivindicación(es) 1. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula IIIa:



CONTINÚA AL RESPALDO...

caracterizado porque comprende:

(a) poner en contacto un compuesto de la fórmula I con un compuesto de la fórmula II en la presencia de una primera base para formar un compuesto de la fórmula III;



(b) poner en contacto un compuesto de la fórmula III con un R^{1b} -reactivo metálico para formar un compuesto de la fórmula II'a;

en donde:

Z es seleccionado de Cl, Br, I, OSO_2CF_3 , OSO_2Me , OSO_2Ph , y $OSO_2-Ph-p-Me$;

el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo,

3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de CH_3 , CH_2CH_3 , y $CH_2CH_2CH_3$;

R^{1b} es alquilo de C_{1-6} ;

R es seleccionado de Cl, Br, I, alcoxi de C_{1-6} , y

NR^1R^2 ;

R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de alquilo de C_{1-6} , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, y bencilo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 10381 PCT	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US2005/034511	International filing date (day/month/year) 27.09.2005	Priority date (day/month/year) 28.09.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D471/04			
Applicant Bristol-Myers Squibb Company			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>10</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>5</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☒ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2007-02-05		Date of completion of this report 06.07.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Zellner, Armin Telephone No. +49 89 2399-8078	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2005/034511

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-31 as originally filed

Claims, Numbers

1-14, 20-34 as originally filed
1 (part)1, 15-19, 34 (part)2 received on 24.05.2007 with letter of 23.04.2007

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

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

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

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

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

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

6 221
International application No.
PCT/US2005/034511

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ restricted the claims.
 - ☒ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee.
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid.
 - ☐ neither restricted the claims nor paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is:
- ☐ complied with.
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos. .

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-34</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2005/034511

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/034511

1. The following documents (D) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: WO 03/026652 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PINTO, DONALD;
QUAN, MIMI; ORWAT, MICHAEL) 3 April 2003 (2003-04-03) cited in the application
D2: US 2003/181466 A1 (ZHOU JIACHENG ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25)
cited in the application
D3: WO 03/049681 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; ZHOU, JIACHENG;
OH, LYNETTE M.; MA, PHI) 19 June 2003 (2003-06-19)
D4: WO 2006/036927 A1 (USA) 6 April 2006 (2006-04-06)
D5: US 2006/069085 A1 (ZHAO, RULIN ET AL) 30 March 2006 (2006-03-30)

2. The present application relates to a process for the preparation of substituted 4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-c]pyrid-2-ones.
3. The amendments filed with letter dated 23.04.2007 were found to be in accordance with the requirements of Art. 34(2)b PCT.

It is noted that part of amended claim 1 (p. 32, last 2 lines) appears again on p. 33 of the application documents as originally filed.

item IV

4. Independent claims 1, 16 and 34 claim for a process for preparing compounds containing a group -C(R1a)(R1b)OH at position 3 of the 7-oxo-tetrahydropyrazolopyridine moiety (compounds IIIa and IIIb).
5. Independent claims 17 and 33 claim for a process for preparing compounds having a group -C(O)R1a (compound IIIc) or a group -C(O)NH-R5 (compound IV), respectively.
6. The application thus relates to three different technical problems, i.e. the preparation of three different classes of chemical compounds (IIIa and IIIb: containing a group -C(R1a)(R1b)OH; IIIc: containing a group -C(O)(R1a); IV: containing a group -C(O)NH-R5).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/034511

7. For the question of unity, it is relevant if the technical problems and the solutions thereof have a technical relationship involving one or more of the same or corresponding special technical features, i.e. features that define a contribution which each of the inventions makes over the prior art. The common feature linking the said groups of alleged inventions is the compound containing a group -C(O)R_{1a} (III or IIIc). These compounds, however, are known in the art (see WO-A-03 026652, example 101, CAS rn 503612-84-8). This feature can therefore not be considered a special technical feature within the meaning of Rule 13.2 PCT and, by consequence, the application lacks unity (Art. 17(3)a PCT).
8. The application thus comprises the following groups of alleged inventions:

Group 1 (claims 1-16, 34):

A process for preparing a compound of formula IIIa and a process for preparing a compound of formula IIIb.

Group 2 (claims 17-32):

A process for preparing a compound of formula IIIc.

Group 3 (claim 33):

A process for preparing a compound of formula IV.

item V

A. **Group 1 (claims 1-16, 34):**

9. Novelty (Art. 33(2) PCT)

Document D1 discloses the preparation of 3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-6-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]1,4,5,6-tetrahydropyrazolo[3,4-c]pyridin-7-one (p. 283, example 108) and a compound wherein (4-methoxy-phenyl) is replaced by (3-chloro-phenyl) (p. 294, example 129). These compounds fall within the scope of a compound of formula IIIa of independent claim 1 and IIIb according to claim 16 of the

present application. Example 108 is prepared according to example 107. It would thus appear that it is prepared by contacting the corresponding ester (3-carboxylic acid ester) with MeMgBr (a R^{1b}-metal reagent according to the present application) wherein the said ester appears to be prepared (in analogy to the ester used in example 107: see example 18) via reaction of "the iodo compound from part D" and hydroxypyridine (which replaces delta-valerolactam of example 18). "The iodo compound from part D" is prepared via reaction of the product of part B, i.e. 1-(4-iodo-phenyl)-3-morpholin-4-yl-5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one, with the reaction product, i.e. the hydrazone, from part C.

The presently claimed process according to claim 1 differs therefrom in that the product to react with the R^{1b}-metal reagent is a ketone instead of an ester according to D1. Novelty can thus be acknowledged.

10. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

10.1 D1 can be considered as to represent the most relevant state of the art. The technical effect caused by the differing feature (see under novelty) is not apparent from the application documents presently on file. The objective technical problem is thus seen in the provision of an alternative process for the preparation of compounds IIIa. It would appear that the preparation of a tertiary alcohol via reaction of a ketone with a Grignard reagent is a reaction well-known to the skilled person as an alternative to the preparation of the same compound via reaction of an ester with the same Grignard reagent. Since there appear to be no surprising effects disclosed in the application documents on file, the technical problem is considered solved in an obvious way by this alternative. The presence of an inventive step can thus not be acknowledged.

10.2 The dependent claims also contain features which are not explicitly disclosed in D1. It would appear, however, that the skilled person would consider these features as obvious alternatives for the corresponding features disclosed in D1 in connection with the preparation of compounds according to examples 108 and 129. The presence of an inventive step can thus not be acknowledged for these claims either.

10.3 Documents D2 and D3 both disclose reactions similar to the first step according to present claim 1 (D2: example 47; D3: examples 45-47, example 55). Since the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/034511

transformation of an ester or a ketone into a group -C(R1)(R1b)OH by reaction with a Grignard reagent is a well-known reaction to the skilled person and no surprising effect appears to be demonstrated with this reaction, the presence of an inventive step cannot be acknowledged for claim 1 at the present stage. Dependent claims 2-15, as well as claims 16 and 34 would furthermore not appear to contain additional features which can be taken as a basis for inventive step either. The application therefore does not meet the requirements of Art. 33(3) PCT.

B. Group 2 (claims 17-32):

11. Novelty (Art. 33(2) PCT)

A process according to claim 17 would not appear to be disclosed in any of the cited documents. Novelty can thus be acknowledged for the subject-matter of present claims 17-32.

12. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

Document D1 discloses the preparation of a compound of formula IIIc according to claim 17, starting from a iodo compound (preparation see ex. 18, part D) by attaching the oxo-pyridinyl-moiety (D1: example 27, stap A; see also example 33). The preparation according to present claim 17 follows a different sequence, i.e. first attachment of the oxo-pyridinyl-moiety, followed by cyclisation. The effect of the changed reaction sequence does not appear to be mentioned in the application documents on file. The objective technical problem to be solved can thus only be considered as to provide an alternative method for the preparation of compounds of formula IIIc. Since the compounds are known, it would appear that changing the reaction sequence with respect to document D1 can only be considered the result of routine experimentation for the skilled person. The presence of an inventive step can thus not be acknowledged. The same reasoning applies with respect to example 55 and 56 of D3. Since claims 18-32 would not appear to contain additional features which can be taken as a basis in order to acknowledge the presence of an inventive step either, the said claims do not meet the requirements of Art. 33(3) PCT.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/034511

C. Group 3 (claim 33):

13. Novelty (Art. 33(2) PCT)

Document D1 discloses in example 27, step B, the preparation of a compound IV starting from a compound IIIc according to present claim 33. It appears the reaction is identical to the claimed reaction. Novelty can thus not be acknowledged.

D. All groups:

Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)

Can be acknowledged for claims 1-34.

item VI

Documents D4 and D5 were published after the filing date of the present application and are therefore not considered in the international phase.

item VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in document D3 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

item VIII

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

228
13
International application No.

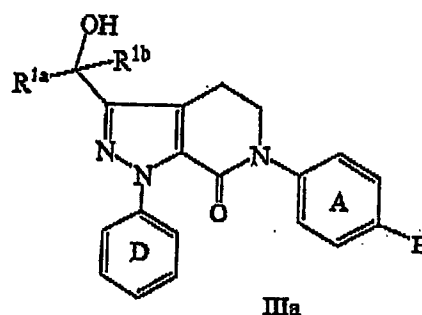
PCT/US2005/034511

14. Present claim 3 is unclear (Art. 6 PCT). According to claim 1, ring A carries a substituent "B" whereas claim 3 defines ring A being unsubstituted.
15. The dependency of claim 15 is unclear (Art. 6 PCT).
16. Claim 16 refers to a compound of formula IIb (line 9), which appears to be incorrect (Art. 6 PCT).
17. Claim 34 is unclear (Art. 6 PCT). It would appear that in step (g) a compound of formula "IIIc" is contacted with a compound of formula "IIb" ?

10381 PCT

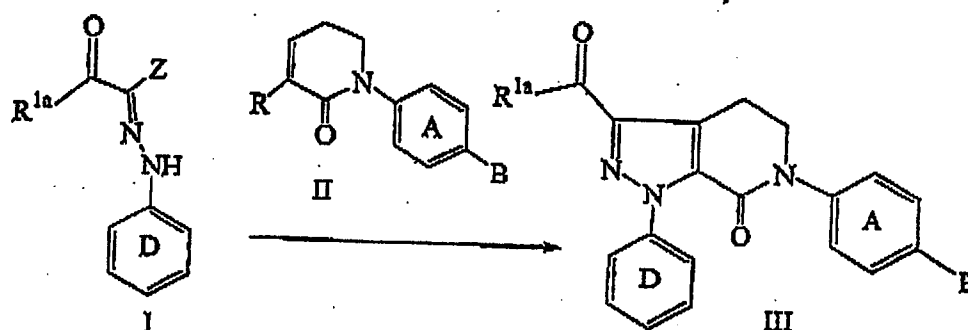
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A process for preparing a compound of formula IIIa:



comprising:

5 (a) contacting a compound of formula I with a compound of formula II in the presence of a first base to form a compound of formula III;



(b) contacting a compound of formula III with an R^{1b} -metal reagent to form a compound of formula IIIa;

10 wherein:

Z is selected from Cl, Br, I, OSO_2CF_3 , OSO_2Me , OSO_2Ph , and $\text{OSO}_2\text{Ph-}p\text{-Me}$;

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

15 R^{1a} is selected from CH_3 , CH_2CH_3 , and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R^{1b} is C_{1-6} alkyl;

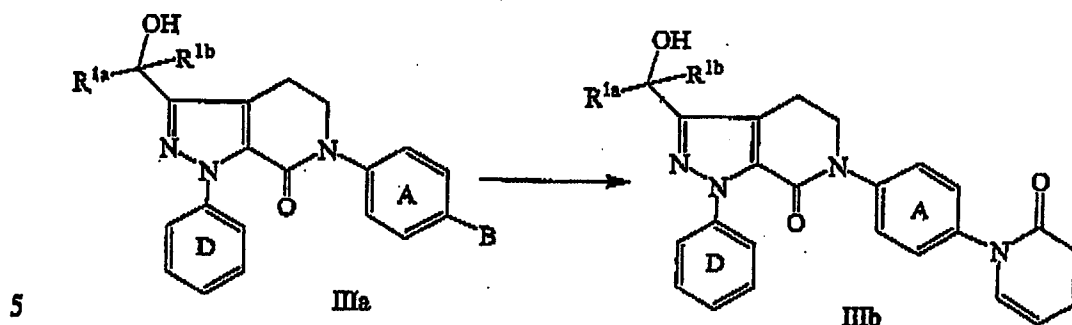
R is selected from Cl, Br, I, C_{1-6} alkoxy, and NR^1R^2 ;

R^1 and R^2 are independently selected from C_{1-6} alkyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, and benzyl;

10381 PCT

15. A process according to claim 16, wherein: the second aprotic solvent is methylene chloride.

16. A process for preparing a compound of formula IIIb:



comprising:

(c) contacting the compound of formula IIIa with 2-hydroxy-pyridine in the presence of a catalyst, a bidentate-diamine ligand, and a third aprotic solvent to form a compound of formula IIb; wherein:

10 ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

B is selected from F, Cl, Br, I, OSO_2CF_3 , and $\text{OSO}_2\text{Ph-p-Me}$;

R^{1a} is selected from CH_3 , CH_2CH_3 , and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

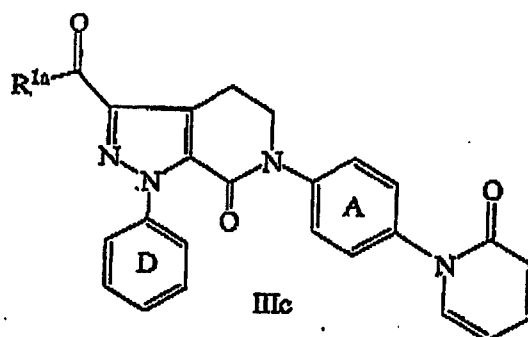
R^{1b} is C_{1-6} alkyl;

15 ring A is substituted with 0-1 R^4 ; and

R^4 is selected from H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, -CN, and CF_3 .

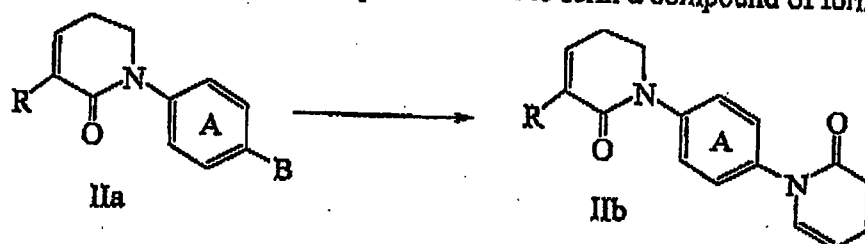
20 17. A process for preparing a compound of formula IIIc:

10381 PCT

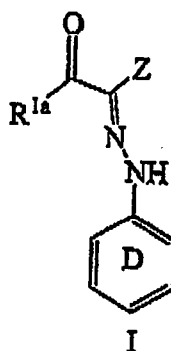


comprising:

(d) contacting the compound of formula IIa with 2-hydroxy-pyridine in the presence of a catalyst and a fourth aprotic solvent to form a compound of formula IIb;



(e) contacting a compound of formula I with a compound of formula IIb in the presence of a second base to form a compound of formula IIIc;



wherein:

10 Z is selected from Cl, Br, I, OSO_2CF_3 , OSO_2Me , OSO_2Ph , and $\text{OSO}_2\text{Ph-p-Me}$;

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH_3 , CH_2CH_3 , and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

15 R is selected from Cl, Br, I, C_{1-6} alkoxy, and NR^1R^2 ;

10381 PCT

R^1 and R^2 are independently selected from C_{1-6} alkyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, and benzyl;

alternatively, NR^1R^2 is a 3-8 membered ring consisting of: carbon atoms, N, and 0-1 O atoms;

5 ring A is substituted with 0-1 R^4 ;

B is selected from F, Cl, Br, I, OSO_2CF_3 , and $OSO_2Ph-p-Me$; and

R^4 is selected from H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN, and CF_3 .

10

18. A process according to claim 17, wherein:

Z is selected from Cl, Br, and I;

ring D is selected from 3-chlorophenyl and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH_3 , CH_2CH_3 , and $CH_2CH_2CH_3$;

15

R is selected from Cl, Br, I, C_{1-6} and NR^1R^2 ;

NR^1R^2 is selected from morpholino, pyrrolidino, and piperidino;

B is I;

ring A is substituted with 0-1 R^4 ; and

R^4 is selected from H and F.

20

19. A process according to claim 18, wherein:

Z is Cl;

ring D is selected from 3-chlorophenyl and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH_3 ;

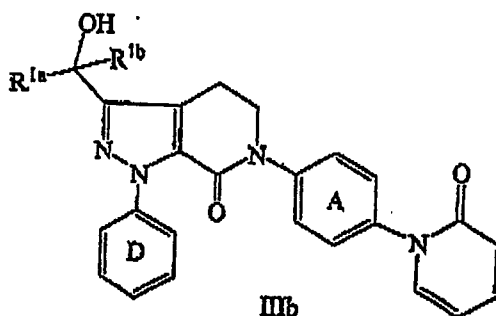
25

R is selected from Cl and morpholino;

B is I; and

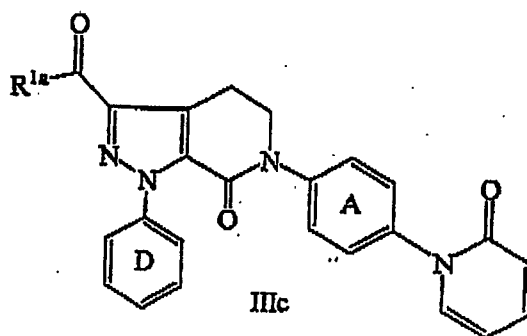
ring A is unsubstituted.

10381 PCT



comprising:

(g) contacting a compound of formula III with an R^{1b} -metal reagent to form a compound of formula IIIc;



wherein:

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH_3 , CH_2CH_3 , and $CH_2CH_2CH_3$;

R^{1b} is C_{1-6} alkyl;

ring A is substituted with 0-1 R^4 ;

R^4 is selected from H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN, and CF_3 .

234

17

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
P C T
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia de registro del Solicitante o del Agente 10381 PCT	PARA ACCION ADICIONAL		Ver forma PCT/IPEA/416																
Solicitud Internacional No.	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)																	
PCT/US2005/034511	27.09.2005	28.09.2004																	
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o Clasificación nacional y IPC INV. C07D471/04																			
Solicitante Bristol-Myers Squibb Company																			
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de acuerdo con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consiste de un total de <u>10</u> hojas, incluyendo esta hoja de cubierta. 3. Este reporte también está acompañado por ANEXOS, que comprende: a. ☒ enviar al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de <u>5</u> hojas, como sigue: ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, las cuales han sido enmendadas y son la base de este reporte y/o las hojas que contienen las rectificaciones autorizadas por esta Autoridad. (véanse Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas las cuales remplazan las hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una enmienda que va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 del Recuadro No I y el Recuadro Suplementario. b. ☐ (enviar a la Oficina Internacional solamente) un total de (tipo indicado y número de portador(es) electrónico(s), que contienen un listado de secuencia y/o tablas relacionadas con el mismo, en forma leíble por computadora solamente, como se indica en el Recuadro Suplemental que se Relaciona con el Listado de Secuencia (ver Sección 802 de las instrucciones Administrativas). 4. Este reporte contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"><tr><td>☒ Recuadro No. I</td><td>Base del reporte</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. III</td><td>Ningún establecimiento de opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva, o aplicabilidad industrial</td></tr><tr><td>☒ Recuadro No. IV</td><td>Carencia de unidad de la invención</td></tr><tr><td>☒ Recuadro No. V</td><td>Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad Industrial; las citas y explicaciones que soportan tal declaración.</td></tr><tr><td>☒ Recuadro No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☒ Recuadro No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☒ Recuadro No. VIII</td><td>Ciertas observaciones en la solicitud internacional.</td></tr></table>				☒ Recuadro No. I	Base del reporte	☐ Recuadro No. II	Prioridad	☐ Recuadro No. III	Ningún establecimiento de opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva, o aplicabilidad industrial	☒ Recuadro No. IV	Carencia de unidad de la invención	☒ Recuadro No. V	Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad Industrial; las citas y explicaciones que soportan tal declaración.	☒ Recuadro No. VI	Ciertos documentos citados	☒ Recuadro No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒ Recuadro No. VIII	Ciertas observaciones en la solicitud internacional.
☒ Recuadro No. I	Base del reporte																		
☐ Recuadro No. II	Prioridad																		
☐ Recuadro No. III	Ningún establecimiento de opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva, o aplicabilidad industrial																		
☒ Recuadro No. IV	Carencia de unidad de la invención																		
☒ Recuadro No. V	Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad Industrial; las citas y explicaciones que soportan tal declaración.																		
☒ Recuadro No. VI	Ciertos documentos citados																		
☒ Recuadro No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																		
☒ Recuadro No. VIII	Ciertas observaciones en la solicitud internacional.																		
Fecha de presentación de la solicitud 2007-02-05	Fecha en la que se completa este reporte 06.07.2007																		
Nombre y dirección de envío de la autoridad de examen preliminar internacional Oficina Europea de Patente D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu del, Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Zellner, Armin Teléfono No. +49 89 2399-6078																		

Forma PCT/IPEA/409 (hoja de cubierta) (Abril 2005)



Recuadro No. VI Ciertos documentos citados

- 1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
- y/o
- 2. Descripciones no escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

Recuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se han señalado los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional:

ver hoja separada

Recuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones en la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o en la cuestión si las reivindicaciones están totalmente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

1. Los siguientes documentos (D) son referidos en este comunicado; la numeración será adherida en el resto del procedimiento:

D1: WO 03/026652 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; PINTO, DONALD; QUAN, MIMI; ORWAT, MICHAEL) 3 Abril 2003 (2003-04-03) citado en la solicitud

D2: US 2003/181466 A1 (ZHOU JIACHENG ET AL) 25 Septiembre 2003 (2003-09-25) citado en la solicitud

D3: WO 03/049681 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; ZHOU, JIACHENG; OH, LYNETTE M.,; MA, PHI) 19 Junio 2003 (2003-06-19)

D4: WO 2006/036927 A1 (USA) 6 Abril 2006 (2006-04-06)

D5: US 2006/069085 A1 (ZHAO, RULIN ET AL) 30 Marzo 2006 (2006-03-30)

2. La presente solicitud se refiere a un proceso para la preparación de 4,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]pirid-2-onas.

3. Las enmiendas presentadas con la carta fechada el 23.04.2007 se encontraron que son de conformidad con los requerimientos del Art. 34(2)(b) del PCT.

Se señala que parte de la reivindicación 1 enmendada (p. 32, últimas 2 líneas) aparece de nuevo en la p.33 de los

239
240

documentos de la solicitud como se presentó originalmente.

Punto IV

4. Las reivindicaciones independientes 1, 16 y 34 reivindican un proceso para preparar compuestos que contienen un grupo -C(R1a)(R1b)OH en la posición 3 de la porción 7-oxo-tetrahidropirazolopiridina (compuestos IIIa y IIIb).
5. Las reivindicaciones independientes 17 y 33 reivindican un proceso para preparar compuestos que tienen un grupo -C(O)R1a (compuestos IIIc) o un grupo -C(O)NH-R5 (compuesto IV), respectivamente.
6. La solicitud por consiguiente se refiere a tres diferentes problemas técnicos, es decir la preparación de tres diferentes clases de compuestos químicos (IIIa y IIIb: que contienen un grupo -C(R1a)(R1b)OH; IIIc: que contiene un grupo -C(O)(R1a); IV: que contiene un grupo -C(O)NH-R5).
7. Para la cuestión de unidad, es relevante que los problemas técnicos y las soluciones de los mismos tengan una relación técnica que involucra uno o más de las mismas o correspondientes características técnicas especiales, es

240
241

decir características que definen una contribución con la cual cada una de las invenciones hace sobre la técnica previa. La característica común que enlaza los grupos de invenciones alegadas es el compuesto que contiene un grupo -C(O)R1a (III o IIIc). Estos compuestos, sin embargo, son conocidos en la técnicas (véase WO-A-03 026652, ejemplo 101, CAS m 503612-84-8). Esta característica, por lo tanto, no se puede considerar una característica técnica especial dentro del significado de la Regla 13.2 del PCT y, en consecuencia, la solicitud carece de unidad (Artículo 17(3)a del PCT).

8. La solicitud por consiguiente comprende los siguientes grupos de invenciones alegadas:

Grupo 1 (reivindicaciones 1-16, 34):

Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula IIIa y un proceso para preparar un compuesto de la fórmula IIIb.

Grupo 2 (reivindicaciones 17-32):

Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula IIIc.

Grupo 3 (reivindicación 33):

Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula IV.

Punto V

A. Grupo 1 (reivindicaciones 1-16, 34):

9. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

El documento D1 describe la preparación de 3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-1-(4-metoxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridin-7-ona (p- 283, ejemplo 108) y un compuesto en donde (4-metoxi-fenilo) se reemplaza por (3-cloro-fenilo) (p- 294, ejemplo 129).

Estos compuestos caen dentro del alcance de un compuesto de la fórmula IIIa de la reivindicación independiente 1 y IIIb de acuerdo con la reivindicación 16 de la presente solicitud. El ejemplo 108 se prepara de acuerdo con el ejemplo 107. Por consiguiente podría parecer que se prepara poniendo en contacto el éster correspondiente (éster de ácido 3-carboxílico) con MeMgBr (un reactivo metálico de R^{1b} de acuerdo con la presente solicitud) en donde el éster parece ser preparado (en analogía con el éster usado en el ejemplo 107: véase ejemplo 18) vía la reacción "del compuesto yodo de la parte D" e hidroxipiridina (la cual reemplaza la delta-valerolactama del ejemplo 18). "El compuesto yodo de la parte D" se prepara vía la reacción del producto de parte B, es decir 1-4(-yodo-fenil)-3-morfolin-4-il-5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona, con el producto de reacción,

es decir la hidrazona, de la parte C.

El proceso actualmente reivindicado de acuerdo con la reivindicación 1 difiere de este porque el producto para reaccionar con el reactivo metálico de R^{1b} es una cetona en lugar de un éster de acuerdo con D1. La novedad por consiguiente se puede reconocer.

10. Etapas inventiva (Artículo 33(3) del PCT)

10.1 D1 se puede considerar que representa el estado de la técnica más relevante. El efecto técnico causado por la característica diferente (véase bajo novedad) no es evidente de los documentos de solicitud actualmente en presentación. El problema técnico objetivo por consiguiente se ve en la provisión de un proceso alternativo para la preparación de compuestos IIIa. Podría parecer que la preparación de un alcohol terciario vía la reacción de una cetona con un reactivo de Grignard es una reacción bien conocida por la persona experta como una alternativa a la preparación del mismo compuesto vía la reacción de un éster con el mismo reactivo de Grignard. Puesto que parece no haber efectos sorprendentes descritos en los documentos de solicitud en presentación, el problema técnico se considera resuelto en

243
24

una forma obvia por esta alternativa. La presencia de una etapa inventiva por consiguiente no se puede reconocer.

10.2 Las reivindicaciones dependientes también contienen características las cuales no se describen explícitamente en D1. Podría parecer, sin embargo, que la persona experta podría considerar estas características como alternativas obvias para las características correspondientes descritas en D1 en conexión con la preparación de compuestos de acuerdo con los ejemplos 108 y 129. La presencia de una etapa inventiva por consiguiente no se puede reconocer para estas reivindicaciones.

10.3 Los documentos D2 y D3 ambos describen reacciones similares a la primera etapa de acuerdo con la presente reivindicación 1 (D2: ejemplo 47; D3: ejemplos 45-47, ejemplo 55). Puesto que la transformación de un éster o una cetona en un grupo -C(R1)(R1b)OH por reacción con un reactivo de Grignard es una reacción bien conocida por la persona experta y ningún efecto sorprendente parece ser demostrado con esta reacción, la presencia de una etapa inventiva no se puede reconocer para la reivindicación 1 en la presente etapa. Las reivindicaciones dependientes 2-15, así como las

244
2005

24

reivindicaciones 16 y 34 podrían además parecer no contener características adicionales las cuales se pueden tomar como una base para la etapa inventiva. La solicitud, por lo tanto, no cumple los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT.

B. Grupo 2 (reivindicaciones 17-32):

11. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17 podría parecer no ser descrito en cualquiera de los documentos citados. La novedad por consiguiente se puede reconocer para el tema de las presentes reivindicaciones 17-32.

12. Etapa inventiva (Artículo 33(3) del PCT).

El documento D1 describe la preparación de un compuesto de la fórmula IIIc de acuerdo con la reivindicación 17, partiendo de un compuesto yodo (preparación véase ejemplo 18, parte D) uniendo la oxo-piridinil-porción (D1: ejemplo 27, etapa A, véase también ejemplo 33). La preparación de acuerdo con la presente reivindicación 17 sigue una secuencia diferente, es decir, primero la unión de la oxo-piridinil-porción, seguido por ciclización. El efecto de la secuencia de reacción cambiada no se parece mencionar en los

documentos de solicitud en presentación. El problema técnico objetivo a ser resuelto por consiguiente solamente se puede considerar proporcionar un método alternativo para la preparación de compuestos de la fórmula IIIc. Puesto que los compuestos son conocidos, podría parecer que cambiar la secuencia de reacción con respecto al documento D1 solamente se puede considerar el resultado de experimentación de rutina para la persona experta. La presencia de una etapa inventiva por consiguiente no se puede reconocer. El mismo razonamiento se aplica con respecto al ejemplo 55 y 56 de D3. Puesto que las reivindicaciones 18-32 podrían no parecer contener características adicionales las cuales se pueden tomar como una base para reconocer la presencia de una etapa inventiva, las reivindicaciones no cumplen los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT.

C. Grupo 3 (reivindicación 33):

13. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

El documento D1 describe en el ejemplo 27, etapa B, la preparación de un compuesto IV partiendo de un compuesto IIIc de acuerdo con la presente reivindicación 33. Parece que la reacción es idéntica a la reacción reivindicada. La novedad por consiguiente no se puede reconocer.

246
247

D. Todos los grupos:

Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) del PCT)

Se puede reconocer para las reivindicaciones 1-34.

Punto VI

Los documentos D4 y D5 se publicaron después de la fecha de presentación de la presente solicitud y por lo tanto no se consideran en la fase internacional.

Punto VII

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) del PCT, la técnica antecedente relevante descrita en el documento D3 no se menciona en la descripción, ni está este documento identificado en la presente.

Punto VIII

14. La presente reivindicación 3 no es clara (Artículo 6 del PCT). De acuerdo con la reivindicación 1, el anillo A porta un sustituyente "B" mientras que la reivindicación 3 define el anillo A estando no sustituido.

15. La dependencia de la reivindicación 15 no es clara (Artículo 6 del PCT).

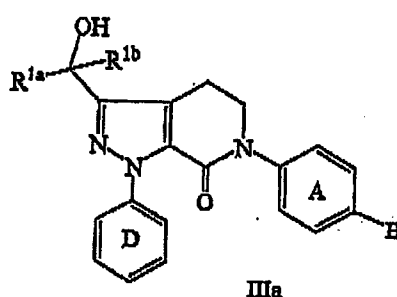
REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5

1. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula IIIa:

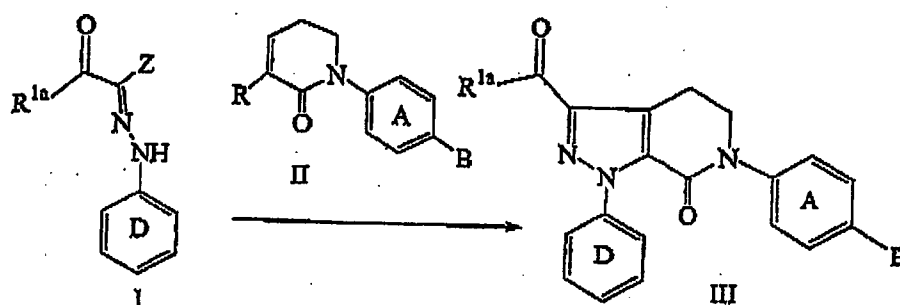
10



caracterizado porque comprende:

(a) poner en contacto un compuesto de la fórmula I
15 con un compuesto de la fórmula II en la presencia de una primera base para formar un compuesto de la fórmula III;

20



(b) poner en contacto un compuesto de la fórmula III con un reactivo de metal R^{1b} para formar un compuesto de la fórmula IIIa;

25 en donde:

HOJA MODIFICADA

Z se selecciona de Cl, Br, I, OSO_2CF_3 , OSO_2Me , OSO_2Ph , y $\text{OSO}_2\text{Ph-p-Me}$;

anillo D se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

5 R^{1a} se selecciona del CH_3 , CH_2CH_3 , y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_3$;

R^{1b} es alquilo de C_{1-6} ;

R se selecciona de Cl, Br, I, alcoxi de C_{1-6} , y NR^1R^2 ;

10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo de C_{1-6} , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, y bencilo;

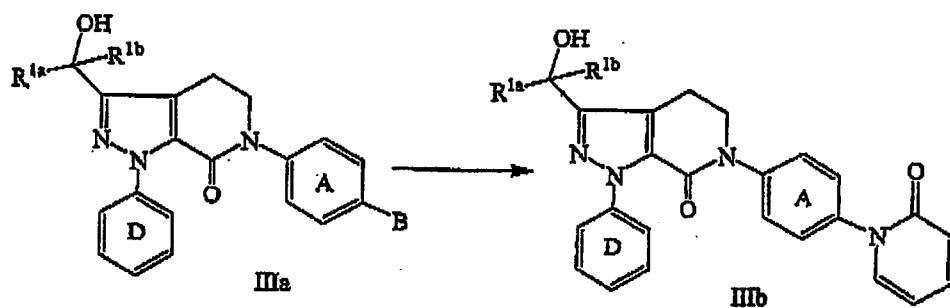
HOJA MODIFICADA

34

249
250

15. Proceso de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el segundo solvente aprótico es cloruro de metileno.

16. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula IIIb:



caracterizado porque comprende:

(c) poner en contacto el compuesto de la fórmula IIIa con 2-hidroxi-piridina en la presencia de un catalizador, un ligando bidentado-diamina, y un tercer solvente aprótico para formar un compuesto de la fórmula IIb; en donde:

anillo D se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

B se selecciona de F, Cl, Br, I, OSO_2CF_3 , y $\text{OSO}_2\text{Ph-p-Me}$;

R^{1a} se selecciona de CH_3 , CH_2CH_3 , y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R^{1b} es alquilo de C_{1-6} ;

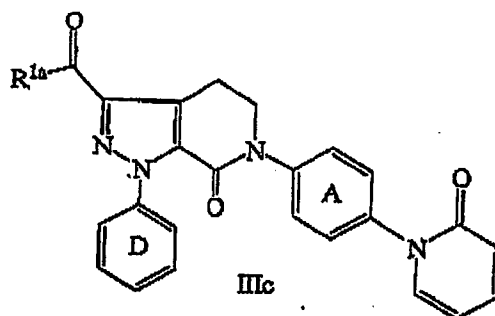
anillo A se sustituye con 0-1 R^4 ; y

R^4 se selecciona de H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

HOJA MODIFICADA

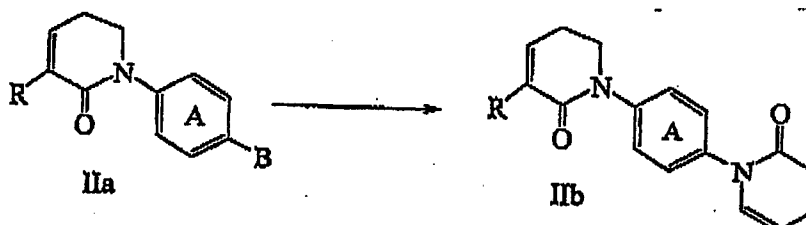
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CN}$, y CF_3 .

17. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula IIIc:

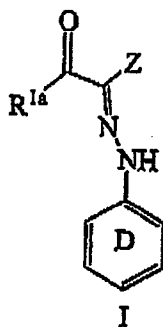


caracterizado porque comprende:

(d) poner en contacto el compuesto de la fórmula IIa con 2-hidroxi-piridina en la presencia de un catalizador y un cuarto solvente aprótico para formar un compuesto de la fórmula IIb;



(e) poner en contacto un compuesto de la fórmula I con un compuesto de la fórmula IIb en la presencia de una segunda base para formar un compuesto de la fórmula IIIc;



HOJA MODIFICADA

36

25782

en donde:

Z se selecciona de Cl, Br, I, OSO_2CF_3 , y OSO_2Me ,
 OSO_2Ph , y $\text{OSO}_2\text{Ph-p-Me}$;

anillo D se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo,
5 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} se selecciona de CH_3 , CH_2CH_3 , y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R se selecciona de Cl, Br, I, alcoxi de C_{1-6} , y
 NR^1R^2 ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo
10 de C_{1-6} , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
fenilo, y bencilo;

alternativamente, NR^1R^2 es un anillo de 3 a 8
miembros que consiste de: átomos de carbono, N, y 0-1 átomos
de O;

15 anillo A se sustituye con 0-1 R^4 ;

B se selecciona de F, Cl, Br, I, OSO_2CF_3 , y $\text{OSO}_2\text{Ph-p-Me}$; y

R^4 se selecciona de H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
20 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, -CN, y CF_3 .

18. Proceso de conformidad con la reivindicación
17, caracterizado porque:

Z se selecciona de Cl, Br, e I;

anillo D se selecciona de 3-clorofenilo y 4-
25 metoxifenilo;

HOJA MODIFICADA

3X

25/2/99

R^{1a} se selecciona de CH_3 , CH_2CH_3 , y $CH_2CH_2CH_3$;

R se selecciona de Cl, Br, I, C_{1-6} y NR^1R^2 ;

NR^1R^2 se selecciona de morfolino, pirrolidino, y piperidino;

5 B es I;

anillo A se sustituye con 0-1 R^4 ; y

R^4 se selecciona de H y F.

19. Proceso de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque:

10 Z es Cl;

anillo D se selecciona de 3-clorofenilo y 4-metoxifenilo;

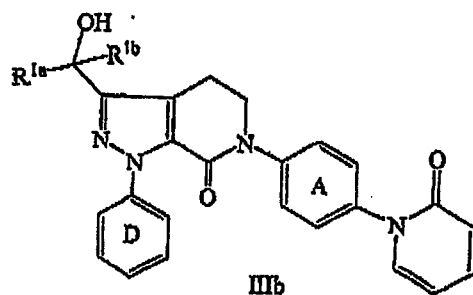
R^{1a} se selecciona de CH_3 ;

R se selecciona de Cl y morfolino;

15 B es I; y

anillo A es insustituido.

HOJA MODIFICADA

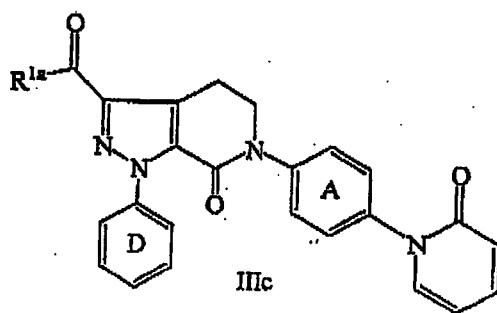


5

caracterizado porque comprende:

(g) poner en contacto un compuesto de la fórmula III con un reactivo de metal R^{1b} para formar un compuesto de la fórmula IIIc;

10



15 en donde:

anillo D se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} se selecciona de CH_3 , CH_2CH_3 , y $CH_2CH_2CH_3$;

R^{1b} es alquilo de C_{1-6} ;

20 anillo A se sustituye con 0-1 R^4 ;

R^4 se selecciona de H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN, y CF_3 .

HOJA MODIFICADA