

Qf



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

**PCT**

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

**07-39102**

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TITULO: PROCEDIMIENTOS PARA PREPARAR COMPUESTOS DE PURINA

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/S2

A61K31/435

A61P25/16

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 de febrero de 2007

P2007/C00046

(SS)

5-2007

## OlarteRaisbeck

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-038102-00000-0000

Fecha: 2007-04-19 10:34:08 Dep. 2320 NULCREACION  
Tib. 11 PATENTIIII Cve. 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

## PATENTE PCT

## ENTRADA EN FASE NACIONAL

## SOLICITUD DE:

①



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE**  
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,  
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados  
Unidos de América.

Teléfono: \_\_\_\_\_

Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

## IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

**REPRESENTANTE**  
**APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,  
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

## IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 797827478ta  
TP 74.295

**INVENTOR (ES)**  
(72)

Nombre: JOHN ANTHONY RAGANDirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense.

③

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/003255Fecha Octubre 10, 2005Publicación Internacional No. WO 2006/043175Fecha Abril 27, 2006

④

Título (54) PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE PURINAClasificación Internacional (51) C07D 487/04

A61K31/52 A61P25/16  
A61K31/435

SI

Prioridad



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 22, 2004

(31) Número de Solicitud

60/621.559

⑤

Comprobante de pago No. 07 - 29.809Fecha Abril 13, 2007



## ANEXOS



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. Ver expediente No. 06-051.744. Adjunto copia simple



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



## FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 9.762.747 Bt4 T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 07-038102-00000-0000  
Fecha: 2007-04-19 16:34:03 Dep. 2020 NUECREACION  
Tib. 11 PATENTE/VI Ema: 379 PASNACIONAL  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIT : 806176089-2

MONEDA OFICIAL DE CAJA : 07 - 29,609  
FECHA : ABRIL 13 DE 2007

##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE     | TIPO PASO    | BANCO         | CUENTA      | No. PASO | FECHA PGO  | Gr. PASO     |
|-----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| BLARTE RATSBERG | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 030-00116-6 | 56562732 | 12/04/2007 | 3,856,000.00 |

##### CONCEPTO #####

| CONT. HISTORICO           | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 482,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | 482,000.00     |

SUM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

4

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

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

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

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan E. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

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

(Fdo.) Susan E. Killian

  
SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS  
C.C. 14.100.000-1  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
EN INGLÉS Y ESPAÑOL  
REGISTRADO EN EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO  
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

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

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

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

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

SERGIO ALFONSO RAMA IRIARTE  
C. C. E. 779  
TRANSLATION & INTERPRETATION  
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL  
ACORDIA DOMINICANA DE CERTIFICADOS  
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

APOSTILLA

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

1.. Pais: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

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

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

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

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

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

En traducción fiel y completa efectuada por:

  
 Sergio Andrés Rueda Iglesias  
 c.c. 80.424.773 de Bogotá

 SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS  
 C.C. 80.424.773  
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
 DE LOS IDIOMAS INGLÉS Y ESPAÑOL  
 EN LOS DEPARTAMENTOS DE BOGOTÁ Y CUNDINAMARCA  
 Y EN LOS DEPARTAMENTOS DE ANTIOQUIA Y CALDAS

# Apostille

(Convention de La Haye du 6 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

## Certified

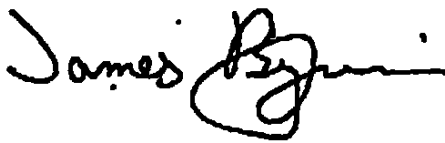
5. At **New York, New York** 6. the **22nd** day of **November 2005**

7. by **Special Deputy Secretary of State, State of New York**

8. No. **NYC-10404952A**

9. Seal/Stamp

10. Signature



**James Bizzarri**

**Special Deputy Secretary of State**

Carlos R. Olarte  
J. Inn Raisbeck  
Ana María Frieri  
Juan Guillermo Moure  
Natalia Castro  
Zoraida Chabín  
Zoraida Rival  
Jacqueline Chupatzen  
Jorge Luis Londoño  
Camila Álvarez  
Felipe Manríquez  
Camilo Rodríguez  
Santiago Pardo  
Of Counsel  
Gellman Chabín  
Cristina Melo

## Power of Attorney

## Poder

The undersigned,

El suscrito,  
PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

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

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

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

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

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

State of New York }  
County of New York }

NEW YORK  
COUNTY  
CLERK

467518

Page 1

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

*William Z. Sullivan*

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

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

1901 PAID \$3.00

1901 2 20

*Norman Goodman*

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

**Notarial Certification**

**Certificación Notarial**

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrita certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42<sup>nd</sup> Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

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

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

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

4. Que en su sede principal ubicada en

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

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan E. Killian



**SUSAN E. KILLIAN**  
Notary Public, State of New York  
No. 00016521  
Qualified in New York County  
Commission Expires October 4, 2008

State of New York  
County of New York  
SWORN to and SUBSCRIBED before me  
this 13<sup>th</sup> day of Nov. 2006  
Susan E. Killian

11

Sépaæ que Yo, Gregory John Taylor, 37 Meadway, Ashford, Middlesex, TW15 2TJ, Reino Unido, un Notario Publico debidamente autorizado

Certifico que el documento adjunto a la presente, llamado

CESION, firmado por John Anthony RAQAN

Ha sido presentado ante mi en esta fecha por los Servicios Consulares de Blair Limited en nombre de su cliente Pfizer, y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limited han representado ante mi como presentación de su cliente con base en un documento original con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado en 37 Meadway, Ashford, Middlesex, TW15 2TJ, Reino Unido, el día de hoy 1 de febrero de 2007.

[Firmado y sellado]

Gregory John Taylor  
Notario Público  
37 Meadway,  
Ashford, Middlesex, TW15 2TJ,  
Reino Unido  
01-02-2007

**Apostille**

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

**REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE**

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: Gregory John Taylor
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

**Certificado**

- |                                                                                |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 5. en Londres                                                                  | 6. el 5 de febrero de 2007                |
| 7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros |                                           |
| 8. No. H279439                                                                 |                                           |
| 9. Sello / Estampilla<br>[Sellado]                                             | 10. Firma: Christopher Jones<br>[Firmado] |

PC32489A

CO-1

**CESIÓN**

A cambio de una contraprestación de valor, la cual me (nos) pagó **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección de correos es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada **PFIZER PRODUCTS INC.** la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, de **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE PURINA**, en la medida en que esta cesión concierne a la República de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada **PFIZER PRODUCTS INC.** de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

Groton, CT, 29 de enero de 2007 [Firmado] John Anthony RAGAN

Lugar, fecha y firma – John Anthony RAGAN

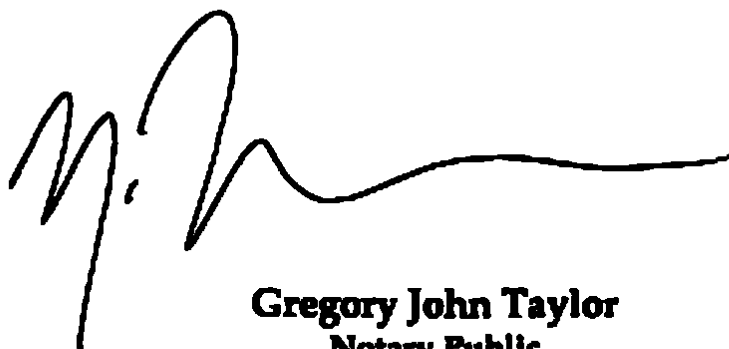
**BE IT KNOWN** that I, **GREGORY JOHN TAYLOR** of 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

**CERTIFY ONLY** that the document annexed hereto, namely:

**ASSIGNMENT** signed by John Anthony RAGAN.

has this day been presented to me by Blair Consular Services Limited on behalf of their client Pfizer, and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the said annexed document is an authentic original document.

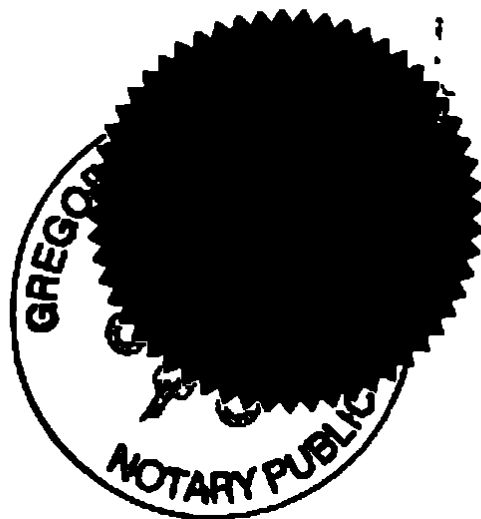
**SIGNED AND SEALED** at 37 Meadway, Ashford, Middlesex TW15 2TJ, United Kingdom, on 1<sup>st</sup> February 2007.



**Gregory John Taylor**  
Notary Public

**GREGORY JOHN TAYLOR**  
NOTARY PUBLIC  
37 MEADWAY  
ASHFORD, MIDDLESEX TW15 2TJ  
UNITED KINGDOM

01-02-07



**APOSTILLE**  
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by Gregory John Taylor  
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public  
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public  
est revêtu du sceau/stamp de

Certified/Attesté  
à, the/c 05 February 2007

5. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

6. Number/Numéro **H279439**

7. Stamp  
cachet:

16. Signature: Christopher Jones



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

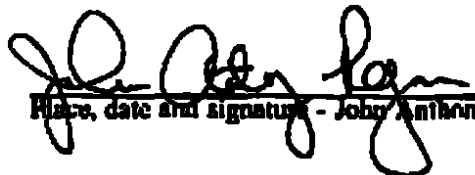
If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

## ASSIGNMENT

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

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



  
Place, date and signature - John Anthony RAGAN

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
27 April 2006 (27.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2006/043175 A3

(51) International Patent Classification:  
C07D 407/04 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/IB2005/003255

(22) International Filing Date: 10 October 2005 (10.10.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/621,599 22 October 2004 (22.10.2004) US

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

(72) Inventor; and

(73) Inventor/Applicant (for US only): RAGAN, John, An-  
thony (US/US); Pfizer Global Research & Development,  
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; c/o  
LAWRENCE J. Jackle, Pfizer Inc., MS8260-1615, Eastern  
Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AC, AL, AM,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI,  
GB, GI, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO,  
NZ, OM, PK, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UK, 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, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

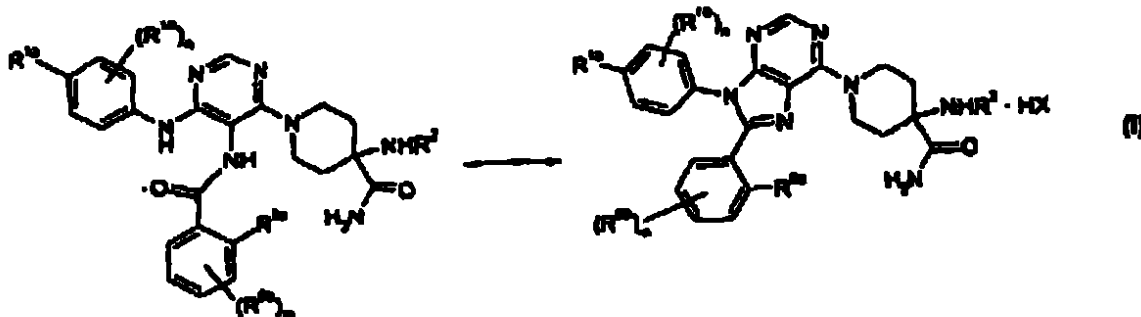
Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:  
20 July 2006

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

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING PURINE COMPOUNDS



(57) Abstract: A process for preparing compounds of Formula (I) are described herein as well as key intermediates 1.

# PROCESS FOR PREPARING PURINE COMPOUNDS

## FIELD OF THE INVENTION

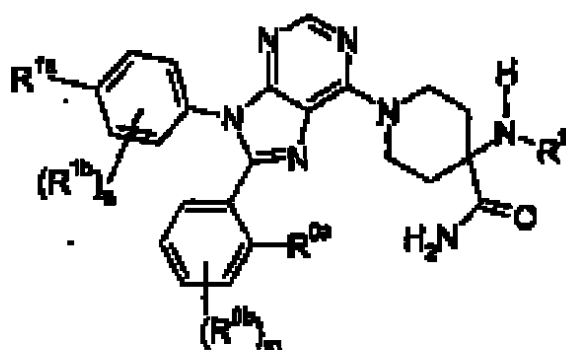
The present invention relates to a process for preparing purine compounds, in particular the preparation of 1-[9-(4-chloro-phenyl)-8-(2-chloro-phenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide, and intermediates useful in the synthesis of such purine compounds. The purine compounds prepared by the process described herein have been shown to be CB-1 receptor antagonists.

## BACKGROUND

CB-1 antagonists have been shown to be useful for the treatment of a variety of diseases, conditions and/or disorders including obesity, alcoholism, smoking cessation, Parkinson's disease, sexual dysfunctions, dementia, and so forth. Consequently, there exists a desire to develop compounds that antagonize the CB-1 receptor. US Publication No. 2004/0092520 and PCT Publication No. WO 04/037623 describe a series of purine compounds that act as CB-1 antagonists. However, there exists a need to produce purine derivatives, in particular, 1-[9-(4-chloro-phenyl)-8-(2-chloro-phenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide, in a more efficient, environmentally safe, and cost effective manner at larger scales of manufacture.

## SUMMARY

The present invention provides an improved process for preparing compounds of Formula (I):

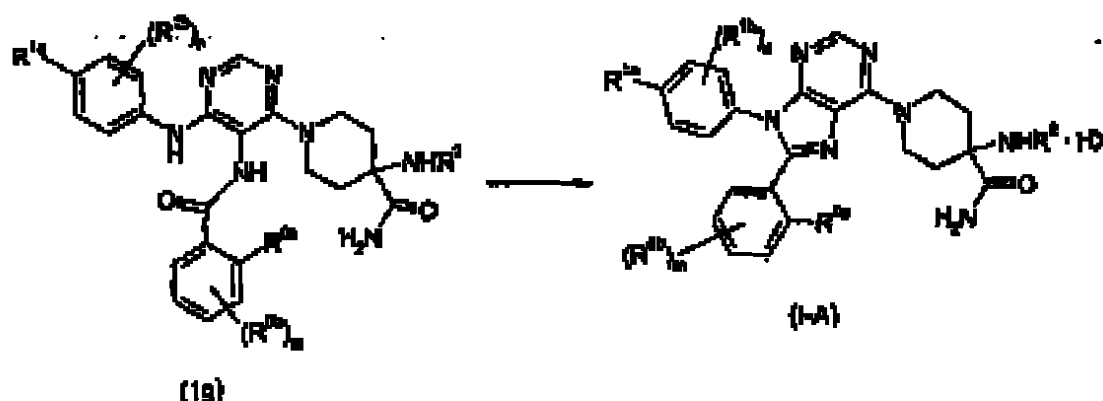


(I)

wherein  $R^{0a}$ ,  $R^{0b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  are each selected from the group consisting of chloro, fluoro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, fluoro-substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, and cyano (preferably,  $R^{0a}$  and  $R^{1a}$  are each chloro, and  $R^{0b}$  and  $R^{1b}$  are each hydrogen (i.e., n and m are 0)); n and m are each independently 0 or 1 (preferably n and m are 0); and  $R^2$  is (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl (preferably,  $R^2$  is ethyl).

The process for the preparation of the compound of Formula (I) comprises the steps of:

(1) cyclizing the compound of Formula (1g) in the presence of a protic acid to produce a compound of Formula (I-A)



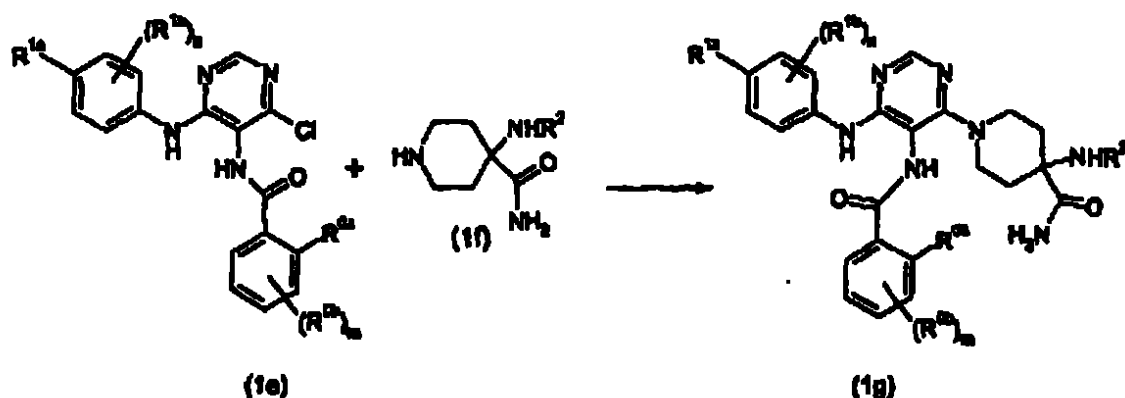
where  $R^{0a}$ ,  $R^{0b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ , n and m are as defined for the compound of Formula (I) above, and HX is a protic acid (preferably, the protic acid is hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid, more preferably, sulfuric acid); and

(2) isolating the compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a hydrate or solvate of the compound or the salt.

Preferably, the compound of Formula (I) is isolated as a pharmaceutically acceptable salt selected from the group consisting of hydrochloride, sulfate, phosphate, besylate and mesylate, more preferably, as a hydrochloride or besylate.

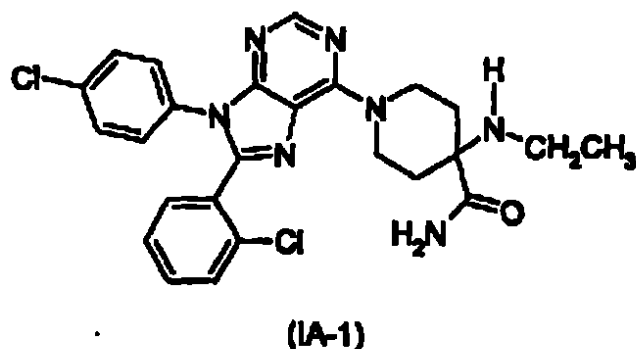
The process above may further comprise the step of preparing the compound of Formula (1g) by a process comprising the step of

(a) reacting a compound of Formula (1e) with a compound of Formula (1f) to produce the compound of Formula (1g)



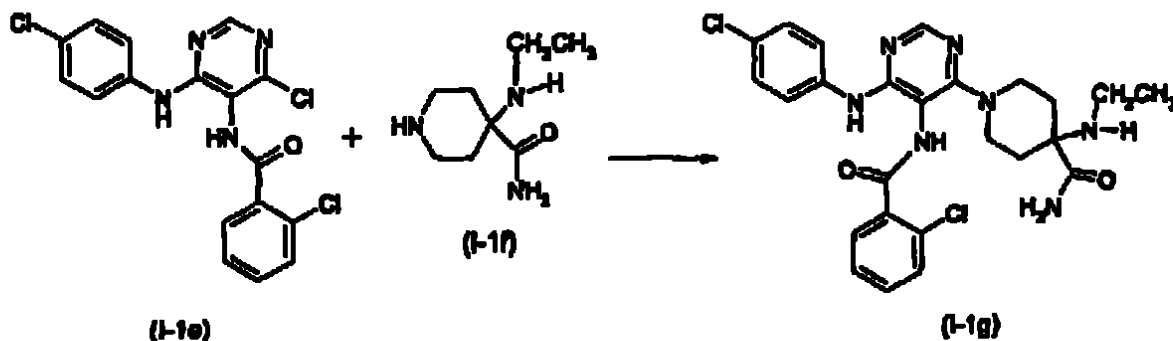
where  $R^{0a}$ ,  $R^{0b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $n$  and  $m$  are as defined for the compound of Formula (I) above. Alternatively, the compound of Formula (1f) may be provided as its corresponding protic acid salt (e.g., hydrochloride, sulfate, phosphate, and the like).

In a preferred embodiment, a process is provided for the preparation of a compound of Formula (IA-1)

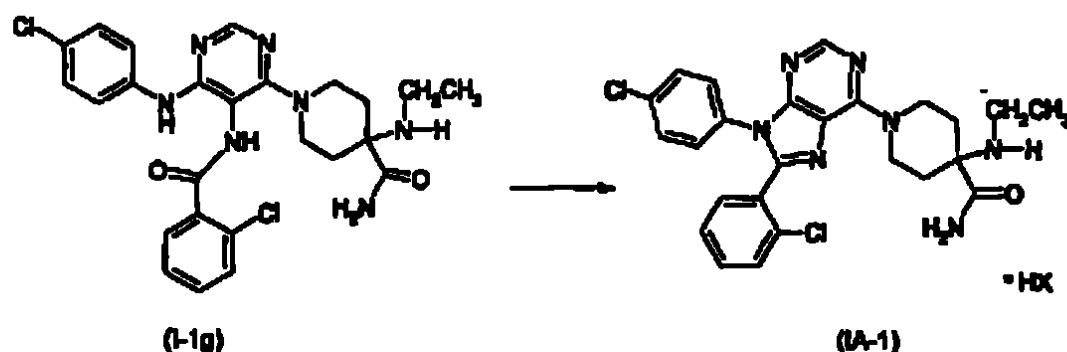


comprising the steps of:

- (1) reacting the compound of Formula (I-1e) with a compound of Formula (I-1f) or a protic acid salt thereof to produce a compound of Formula (I-1g)



(2) cyclizing the compound of Formula (I-1g) in the presence of a protic acid to produce a compound of Formula (IA-1)

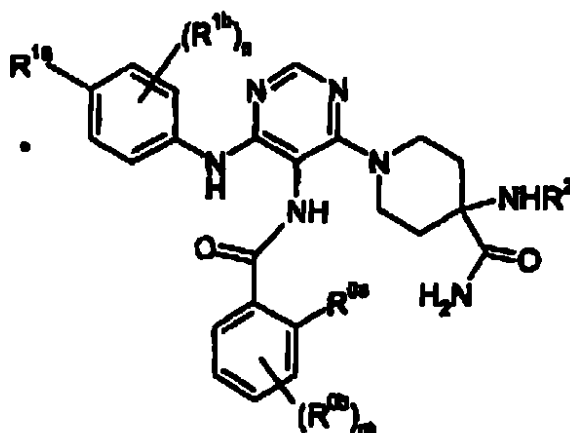


where HX is a protic acid (preferably, the protic acid is selected from the group consisting of hydrochloric acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, sulfuric acid, and phosphoric acid, more preferably the protic acid is sulfuric acid); and

(3) Isolating the compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a hydrate or solvate of said compound or said salt.

The isolation step (3) may comprise the steps of (4) converting the protic acid salt (IA-1) to the free base and then (5) optionally converting the free base to a different pharmaceutically acceptable salt. Preferably, the compound of Formula (IA-1) is isolated as a pharmaceutically acceptable salt selected from the group consisting of hydrochloride, sulfate, phosphate, besylate and mesylate, more preferably, as a hydrochloride or besylate.

In another aspect of the present invention, a compound having the Formula (1g) is provided.



(19)

wherein  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  are each independently selected from the group consisting of chloro, fluoro,  $(C_1-C_4)$ alkoxy,  $(C_1-C_4)$ alkyl, fluoro-substituted  $(C_1-C_4)$ alkyl, and cyano;  $n$  and  $m$  are each independently 0 or 1;  
 5 and  $R^2$  is  $(C_1-C_4)$ alkyl; or a protic acid salt thereof. Preferably,  $R^{2a}$  and  $R^{1a}$  are each chloro;  $n$  and  $m$  are 0; and  $R^2$  is ethyl.

The process and intermediate described above provides several advantages over the previously described processes. For example, the inventive process is one step shorter than the previously disclosed route (see,  
 10 US Publication No. 2004/0092520 or PCT Publication No. WO 04/037823) thus providing a more efficient synthesis of the title compounds. Additionally, the inventive process avoids the use of reagents such as phosphorous oxychloride for the preparation of key intermediates. Reagents such as  $POCl_3$  are air- and moisture-sensitive and are therefore difficult to handle on large scale.

15

#### Definitions

As used herein, the term "protic acid" refers to a compound that donates at least one hydrogen ion ( $H^+$ ) to another compound. Typical protic acids include acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid,  
 20 phosphoric acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, acetic acid, and the like.

The term "alkyl" refers to a hydrocarbon radical of the general formula  $C_nH_{2n+1}$ . The alkane radical may be straight or branched. For example, the term " $(C_1-C_6)$ alkyl" refers to a monovalent, straight, or branched aliphatic

group containing 1 to 6 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, neopentyl, 3,3-dimethylpropyl, hexyl, 2-methylpentyl, and the like).

5           The term "halo" refers to a chloro, bromo, fluoro or iodo group.

          The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound represented by Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous  
10       to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

          The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically, with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated  
15       therewith.

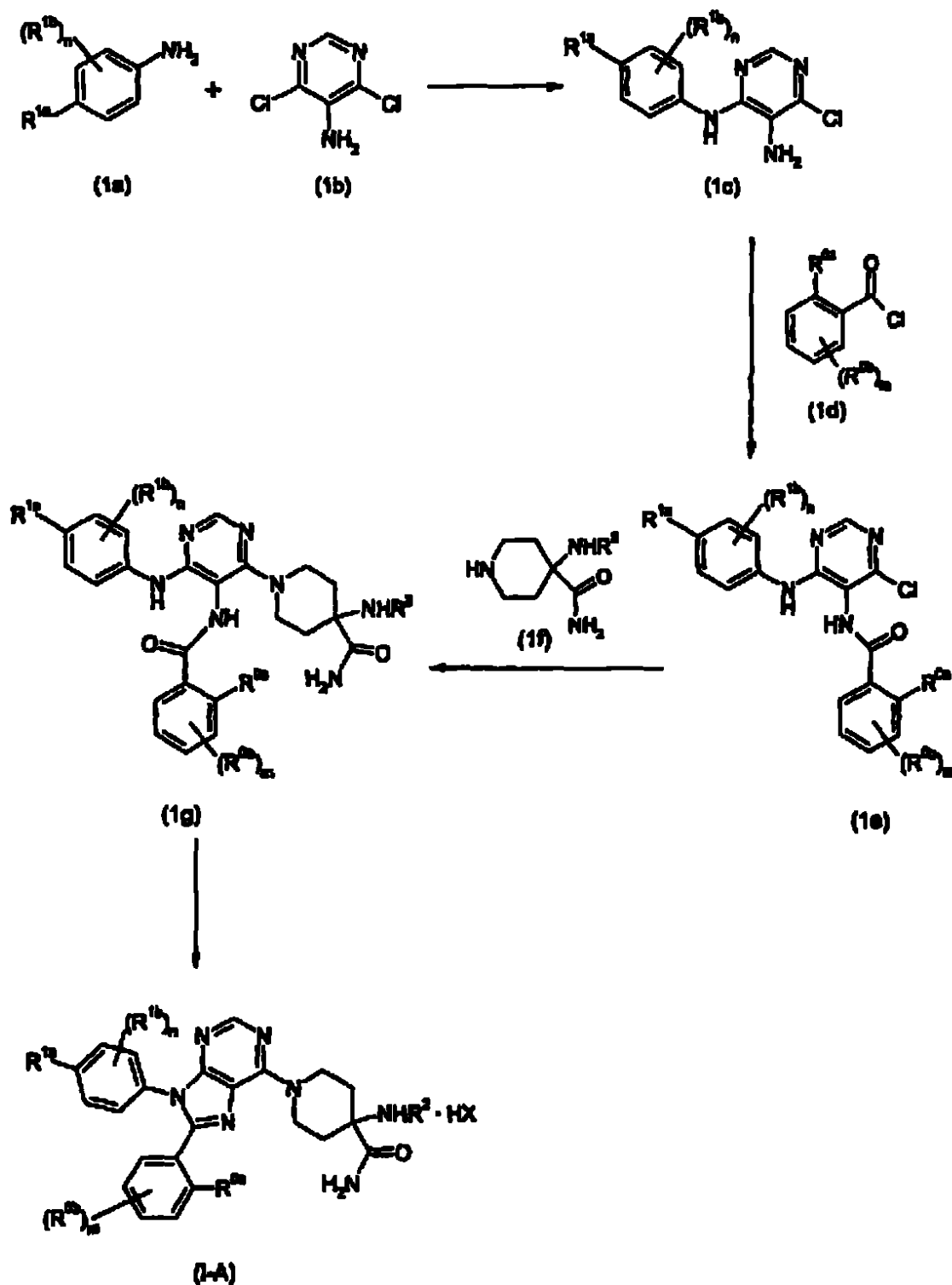
#### DETAILED DESCRIPTION

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

25           In the preparation of the purine compounds, protection of remote functionality (e.g., primary or secondary amine) of intermediates may be necessary. The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. Suitable amino-protecting groups (NH-Pg) include acetyl, trifluoroacetyl, *t*-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-  
30       fluorenylmethylenecarbonyl (Fmoc). The need for such protection is readily determined by one skilled in the art. For a general description of

protecting groups and their use, see T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Scheme I below summarizes the process of the present invention as well as key intermediates. For a more detailed description of the individual  
5 reaction steps, see the Examples section below. Although specific starting materials and reagents are depicted in the schemes and discussed below, other starting materials and reagents can be easily substituted to provide a variety of derivatives.

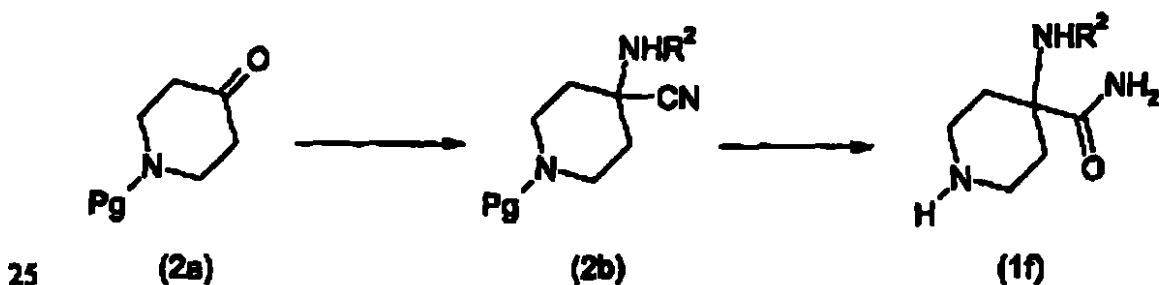


Scheme I

The desired aniline (1a) is coupled with 5-amino-4,8-dichloropyrimidine  
 5 (1b: available from Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) to form intermediate

(1c) by suspending the two materials in an acidic aqueous media (e.g., ethanol/water containing a protic acid (e.g. HCl)) followed by heating to an elevated temperature (about 80 °C). The free amino group on intermediate (1c) is then reacted with the desired activated carbonyl compound (1d) to form the amide intermediate (1e). The amidation reaction may be accomplished using procedures well-known to those skilled in the art. For example, intermediate (1c) may be treated with *N,N*-dimethylacetamide followed by the addition of the desired benzoyl chloride (1d) at a temperature from about 0 °C to about 5 °C. The desired 4-alkylaminopiperidine-4-carboxamide compound (1f: see Scheme II below) is then coupled with intermediate (1e) to form intermediate (1d) by reacting the chloride (1e) with the carboxamide (1f) at an elevated temperature (about 80 °C) in the presence of a base (e.g., triethylamine). The carboxamide (1f) may alternatively be provided as its corresponding protic acid salt. Intermediate (1g) is then cyclized to form the protonated compound of Formula (I) (e.g., a compound of Formula (I-A) by heating intermediate (1g) at an elevated temperature (e.g., about 80 °C) in a protic solvent (e.g., isopropanol) in the presence of the desired protic acid (e.g., sulfuric acid, phosphoric acid, or hydrochloric acid). The protonated compound (I-A) may be converted to the free base by neutralizing the acid with a weak base (e.g., Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). If desired, the free base may be reacted with a desired inorganic or organic acid to form a pharmaceutically acceptable salt (e.g., mesylate, besylate and hydrochloride salt).

The preparation of 4-alkylaminopiperidine-4-carboxamide compounds of Formula (1f) is depicted below.



Scheme II

The amino group of 4-piperidinone is first protected to provide intermediate (2a). A useful protection group is benzyl. 4-piperidinone and derivatives thereof may be purchased commercially from a variety of sources (e.g., Interchem Corporation, Paramus, NJ and Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO). Piperidinone (2a) is then reacted with the desired alkylamine and potassium cyanide in an aqueous HCl/ethanol solvent mixture at about 0-30 °C. The cyano group is converted to the corresponding amide with acid and water. The protecting group is then removed using conventional methods for the particular protecting group employed. For example, a benzyl protecting group may be removed by hydrogenation in the presence of Pd/C.

Conventional methods and/or techniques of separation and purification known to one of ordinary skill in the art can be used to isolate the compounds of the present invention, as well as the various intermediates related thereto. Such techniques will be well-known to one of ordinary skill in the art and may include, for example, all types of chromatography (high pressure liquid chromatography (HPLC), column chromatography using common adsorbents such as silica gel, and thin-layer chromatography), recrystallization, and differential (i.e., liquid-liquid) extraction techniques.

The compounds may be isolated and used *per se* or in the form of its pharmaceutically acceptable salt, solvate and/or hydrate. In some instances, the free base is preferred. As used herein the term "free base" refers to an amino group having a lone pair of electrons. The term "salts" refers to inorganic and organic salts of a compound which may be incorporated into the molecule via an ionic bond or as a complex. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting the compound or prodrug with a suitable organic or inorganic acid or base and isolating the salt thus formed. Representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, trifluoroacetate, oxalate, besylate, palmitate, pamoate, malonate, stearate, laurate, malate, borate, benzoate, lactate, phosphate, hexafluorophosphate, benzene sulfonate, tosylate, formate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, and

laurylsulfonate salts, and the like. Preferred salts include hydrochloride, mesylate and besylate salts. The salts may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. See, e.g., Berge, et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

The compounds (including intermediates) may contain asymmetric or chiral centers; therefore, the compounds and intermediates may exist in different stereoisomeric forms (e.g., enantiomers and diastereoisomers). It is intended that all stereoisomeric forms of the intermediates and compounds as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form a part of the present invention.

The compounds prepared by the inventive process may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms of the compounds.

It is also possible that the intermediates and compounds may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. The term "tautomer" or "tautomeric form" refers to structural isomers of different energies which are interconvertible via a low energy barrier. For example, proton tautomers (also known as prototropic tautomers) include interconversions via migration of a proton, such as keto-enol and imine-enamine isomerizations. A specific example of a proton tautomer is the imidazole moiety where the proton may migrate between the two ring nitrogens. Valence tautomers include interconversions by reorganization of some of the bonding electrons.

The present invention also embraces the use of isotopically-labeled compounds (including intermediates) which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or

mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into the intermediates or compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur, fluorine, iodine, and chlorine, such as  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  and  $^{36}\text{Cl}$ , respectively.

Certain isotopically-labeled compounds (e.g., those labeled with  $^3\text{H}$  and  $^{14}\text{C}$ ) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e.,  $^3\text{H}$ ) and carbon-14 (i.e.,  $^{14}\text{C}$ ) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e.,  $^2\text{H}$ ) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (e.g., increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Positron emitting isotopes such as  $^{18}\text{O}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ , and  $^{18}\text{F}$  are useful for positron emission tomography (PET) studies to examine substrate receptor occupancy. Isotopically labeled compounds can generally be prepared by following procedures analogous to those disclosed in the Schemes and/or in the Examples herein below, by substituting an isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Compounds made by the process of the present invention are useful for treating diseases, conditions and disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists.

Preliminary investigations have indicated that the following diseases, conditions, and/or disorders are modulated by cannabinoid receptor antagonists: eating disorders (e.g., binge eating disorder, anorexia, and bulimia), weight loss or control (e.g., reduction in calorie or food intake, and/or appetite suppression), obesity, depression, atypical depression, bipolar disorders, psychoses, schizophrenia, behavioral addictions, suppression of reward-related behaviors (e.g., conditioned place avoidance, such as suppression of cocaine- and morphine-induced conditioned place preference), substance abuse, addictive disorders, impulsivity, alcoholism (e.g., alcohol abuse, addiction and/or dependence including treatment for abstinence, craving reduction and relapse prevention of alcohol intake), tobacco abuse

(e.g., smoking addiction, cessation and/or dependence including treatment for craving reduction and relapse prevention of tobacco smoking), dementia (including memory loss, Alzheimer's disease, dementia of aging, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild neurocognitive disorder), sexual dysfunction in males (e.g., erectile difficulty), seizure disorders, epilepsy, inflammation, gastrointestinal disorders (e.g., dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion), attention deficit disorder (ADD including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)), Parkinson's disease, and type II diabetes.

Embodiments of the present invention are illustrated by the following Examples. It is to be understood, however, that the embodiments of the invention are not limited to the specific details of these Examples, as other variations thereof will be known, or apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art.

#### EXAMPLES

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

#### *General Experimental Procedures*

NMR spectra were recorded on a Varian Unity™ 400 or 500 (available from Varian Inc., Palo Alto, CA) at room temperature at 400 and 500 MHz <sup>1</sup>H, respectively. Chemical shifts are expressed in parts per million (δ) relative to residual solvent as an internal reference. The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br s, broad singlet; v br s, very broad singlet; br m, broad multiplet; 2s, two singlets. In some cases only representative <sup>1</sup>H NMR peaks are given.

Mass spectra were recorded by direct flow analysis using positive and negative atmospheric pressure chemical ionization (APCI) scan modes. A

Waters APci/MS model ZMD mass spectrometer equipped with Gilson 215 liquid handling system was used to carry out the experiments.

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

Where the intensity of chlorine or bromine-containing ions are described, the expected intensity ratio was observed (approximately 3:1 for  $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -containing ions and 1:1 for  $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ -containing ions) and only the lower mass ion is given. MS peaks are reported for all examples.

Optical rotations were determined on a PerkinElmer™ 241 polarimeter (available from PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) using the sodium D line ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ) at the indicated temperature and are reported as follows  $[\alpha]_D^{\text{temp}}$ , concentration ( $c = \text{g}/100 \text{ ml}$ ), and solvent.

Column chromatography was performed with either Baker™ silica gel (40  $\mu\text{m}$ ; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) or Silica Gel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) in glass columns or in Biotage™ columns (ISC, Inc., Shelton, CT) under low nitrogen pressure. Radial chromatography was performed using a Chromatotron™ (Harrison Research).

#### **Starting Materials**

Each of the following starting materials may be purchased from Sigma-Aldrich Company (Milwaukee, WI USA)

- 4-Chloroaniline (I-1a)
- 5-Amino-4,6-dichloropyrimidine (I-1b)
- 2-Chlorobenzoyl chloride (I-1d)

The preparation of starting material I-1f is described in US Publication No. 2004/0092520 or PCT Publication No. WO 04/037623) and reproduced below.

Preparation of Starting Material 4-Ethylaminopiperidine-4-carboxylic Acid

Amide (I-1f):



I-1f

5 To a solution of 4-N-benzylpiperidone (5.88 g, 29.5 mmol) in ethanol (4.2 ml) cooled in an ice bath was added ethylamine hydrochloride (2.69 g, 32.9 mmol) in water (3 ml) while keeping the internal temperature of the reaction below 10 °C. A solution of KCN (2.04 g, 31.3 mmol) in water (7 ml) was added to the reaction solution over 10 minutes while keeping the internal  
10 temperature below 10 °C. The reaction was then warmed to room temperature and stirred 18 hours. Isopropanol (10 ml) was added to the reaction mixture to give two distinct layers: a lower colorless aqueous layer and an orange organic upper layer. The organic layer was separated and stirred with water (30 ml) for 30 minutes. The organic layer was separated  
15 (the orange organic layer became the bottom layer) and the orange oil was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). The organic layer was washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated, *in vacuo*, to give 1-benzyl-4-ethylaminopiperidine-4-carbonitrile as an orange oil (6.05 g, 84%); +APCI MS (M+1) 244.2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.32 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.75 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

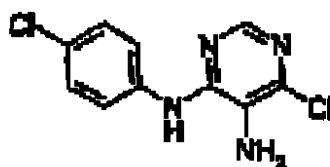
A solution of 1-benzyl-4-ethylaminopiperidine-4-carbonitrile (0.58 g, 2.36 mmol) in methylene chloride (2 ml) cooled in an ice bath was treated with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.8 ml, 33 mmol), dropwise, while keeping the internal temperature  
25 below 20 °C. The reaction was then warmed to room temperature and stirred for 19 hr. After stirring was discontinued, the thick pale orange H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bottom layer was separated, cooled in an ice bath and then carefully quenched with concentrated NH<sub>4</sub>OH while keeping the internal temperature below 55 °C. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (2 X 10 ml), the

combined organic layers were washed with brine (20 ml), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and then concentrated *in vacuo* to afford 1-benzyl-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide as a pale orange oil that solidified to a peach colored solid upon standing (0.54 g, 87%); +APCI MS ( $M+1$ ) 262.2;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.34-7.30 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.47 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.17-2.02 (m, 4H), 1.82-1.58 (m, 2H), 1.41 (br s, 1H), 1.09 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

To a solution of 1-benzyl-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide (7.38 g, 28.3 mmol) in methanol (100 ml) was added 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  on carbon (50% water, 1.48 g). The mixture was placed on a Parr® shaker and was reduced (80 psi  $\text{H}_2$ ) at room temperature overnight. The mixture was filtered through a pad of Celite®, and then concentrated to a colorless solid 1f (4.84 g, quantitative); +APCI MS ( $M+1$ ) 172.2;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  2.89 (ddd,  $J = 12.9, 8.7, 3.3$  Hz, 2H), 2.75 (ddd,  $J = 12.9, 8.8, 3.7$  Hz, 2H), 2.45 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.96 (ddd,  $J = 13.7, 8.3, 3.7$  Hz, 2H), 1.68 (ddd,  $J = 13.7, 8.6, 3.3$  Hz, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

#### Preparation of Key Intermediate

Preparation of Intermediate 5-Chloro-N4-(4-chlorophenyl)-pyrimidine-4,5-diamine (1-1c):



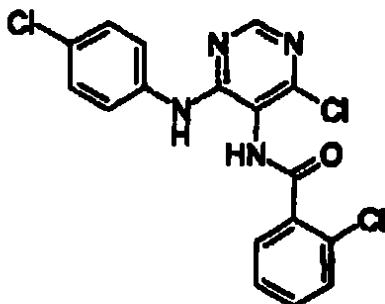
1-1c

5-amino-4,6-dichloropyrimidine (5.00 g, 29 mmol) and 4-chloroaniline (4.71 g, 36 mmol) were suspended in 80 ml  $\text{H}_2\text{O}$  and 12 ml ethanol. Concentrated  $\text{HCl}$  (1.2 ml, 14.5 mmol) was added at room temperature followed by warming the reaction to 82 °C. After stirring for 18 hours the reaction was cooled to room temperature and stirred for 80 hours. The precipitate was collected on a sintered glass funnel and rinsed with water followed by hexanes. After drying under vacuum, 1-1c was obtained as an off-

white solid (7.38 g, 98%); +ESI MS (M+1) 255.3; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

### Example 1

5 Preparation of 2-Chloro-N-(4-chloro-6-(4-chlorophenylamino)-pyrimidin-5-yl)-benzamide (I-1e):

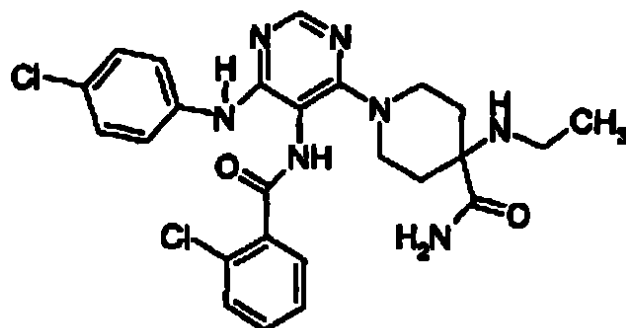


I-1e

6-Chloro-N4-(4-chlorophenyl)-pyrimidine-4,5-diamine I-1c (1.00 g, 3.92 mmol) was dissolved in 6 ml of *N,N*-dimethylacetamide giving a clear brown solution. After cooling to 5 °C, neat 2-chlorobenzoyl chloride (0.80 g, 4.34 mmol) was added over 1 minute. The solution was warmed to room temperature and stirred for 4 hours. Addition of water (15 ml) caused a white precipitate to come out of solution. The mixture was stirred for an additional 30 minutes at room temperature, then the precipitate was collected by vacuum filtration and rinsed with H<sub>2</sub>O followed by hexanes. The solid was further dried under vacuum to give I-1e as a colorless solid (1.27 g, 82%); +APCI MS (M+1) 393.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.02 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.40 (m, 7H).

20

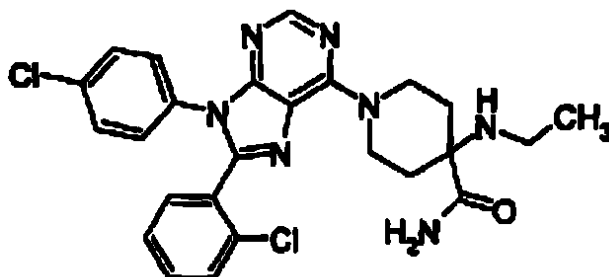
Preparation of 1-[5-(2-Chloro-benzoylamino)-6-(4-chloro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide (I-1a):

**1-1g**

1-[5-(2-Chloro-benzoylamino)-8-(4-chloro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-  
chloride (**1-1g**) (1.10 g, 2.79 mmol), piperidine (**1-1f**) (0.72 g, 4.2 mmol, 1.5  
5 equiv), triethylamine (0.58 ml, 4.2 mmol, 1.5 equiv), and isopropanol (11 ml)  
were combined and placed in an 80 °C oil bath. The reaction was monitored by  
TLC, HPLC and/or mass spectrometry. After 20 hours, the reaction mixture  
was cooled and transferred dropwise into 50 ml of ice water. The resulting  
solids were stirred and granulated at 0 °C to room temperature for 72 hours,  
10 then collected by filtration and rinsed with cold water. The product **1-1g** was  
isolated as a white to off-white solid (1.51 g, 2.8 mmol, quantitative yield).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.34 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.70-7.67  
(1H, m), 7.50-7.38 (5H, m), 7.32-7.23 (3H, m), 5.41 (1H, d, J = 5), 3.56-3.51  
(2H, m), 3.18-3.11 (2H, m), 2.47 (2H, q, J = 7), 2.13-2.08 (2H, m), 1.71 (2H, br  
15 s), 1.08 (3H, t, J = 7). Mass Spec (chemical ionization): 528

**Preparation of 1-19-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-chloro-phenyl)-9H-purin-6-yl-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide (1A-1):**

**1A-1**

1-[5-(2-Chloro-benzoylamino)-8-(4-chloro-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide (1A-1) (1.48 g, 2.80 mmol) and isopropanol (15 ml) were combined and stirred at room temperature.

Concentrated  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.47 ml, 8.4 mmol) was added, and the reaction was placed in an 80 °C oil bath. Reaction progression was monitored by HPLC, TLC or mass spectrometry. After 23 hours, the reaction was allowed to cool to room temperature, filtered and rinsed with cold isopropanol. The hydrogensulfate salt of 1A-1 was isolated as a white to off-white solid (1.87 g, 2.74 mmol, 98% yield).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.78 (2H, br s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.70 (1H, dd,  $J = 7, 2$ ), 7.52-7.44 (5H, m), 7.33-7.30 (2H, m), 4.4 (2H, br s), 3.9 (2H, br s), 2.80-2.89 (2H, m), 2.37 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.21 (3H, t,  $J = 7$ ). Mass Spec (chemical ionization): 510.

Conversion of 1-[9-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-chloro-phenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide hydrogensulfate salt to free base (1A-1): 1-[9-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-chloro-phenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide hydrogensulfate salt (1.656 g, 2.72 mmol) was slurried in 17 ml  $\text{H}_2\text{O}$  and 8.5 ml acetone, and treated with  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.317 g, 2.98 mmol). The resulting slurry was placed in a 50 °C oil bath for 90 min, then allowed to cool to room temperature for a period of 2 hours. The resulting solids were collected by filtration, rinsed with cold water and then dried in a vacuum oven to provide free base 1-[9-(4-chloro-phenyl)-8-(2-chloro-phenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide (1A-1) as a white solid (1.148 g, 2.25 mmol, 83% yield).

$^1\text{H}$  NMR in  $\text{CDCl}_3$  (ppm)  $\delta$  7.53-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 4.48 (br s, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.80 (br s, 2H), 1.89 (t, 3H);  $m/z$  (LC/MS)  $m/z = 452.2$  ( $M+1$ ). Combustion analysis was calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OCl}_2$ : 55.77%; H: 3.78%; N: 9.29%. Found: C: 55.68%; H: 3.52%; N: 8.13%.

Conversion to HCl salt: 1-[9-(4-Chloro-phenyl)-8-(2-chloro-phenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide 1A-1 (1.13 g, 2.21 mmol) was slurried in 17 ml tetrahydrofuran and warmed to 50 °C.

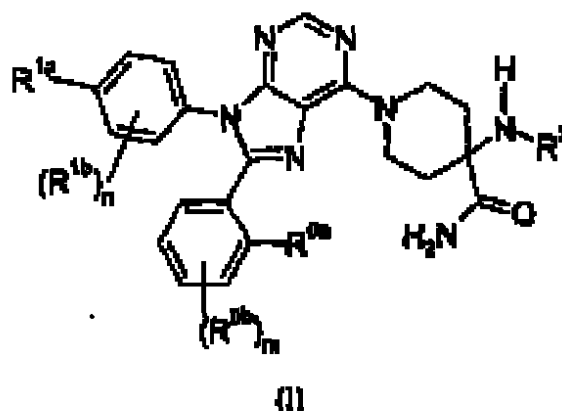
Concentrated HCl (0.20 ml, 2.43 mmol) was added, and the oil bath temperature increased to 70 °C. After 3 hours, the slurry was cooled to room temperature, and stirred overnight. The product was isolated by filtration, rinsed with isopropanol, and air-dried to provide the HCl salt as a white solid  
5 (1.30 g, 107% of theory due to residual solvent). Spectral properties were identical to those reported previously.

27

# CLAIMS

What is claimed is:

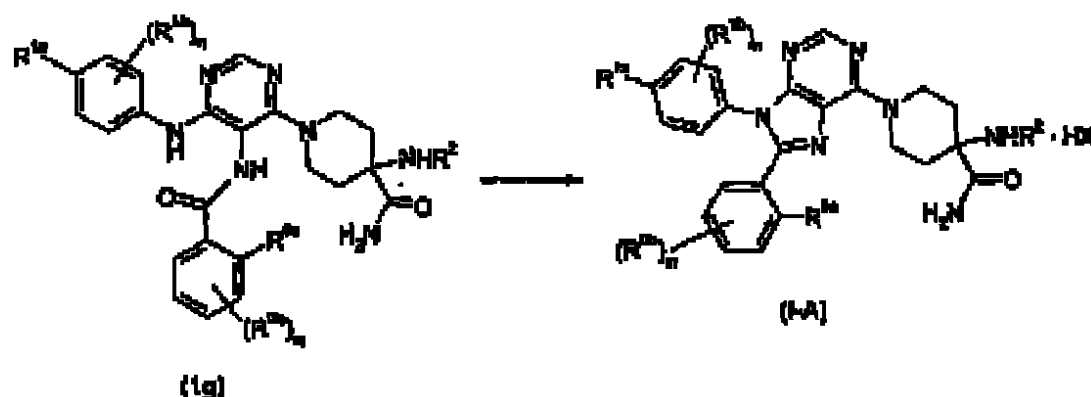
1. A process for preparing a compound of Formula (I):



wherein  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  are each independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, fluoro-substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, and cyano; n and m are each independently 0 or 1; and  $R^2$  is (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

comprising the steps of:

- (1) cyclizing a compound of Formula (1g) in the presence of a protic acid to produce a compound of Formula (I-A)



where  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ , n and m are as defined for the compound of Formula (I) above, and HX is a protic acid; and

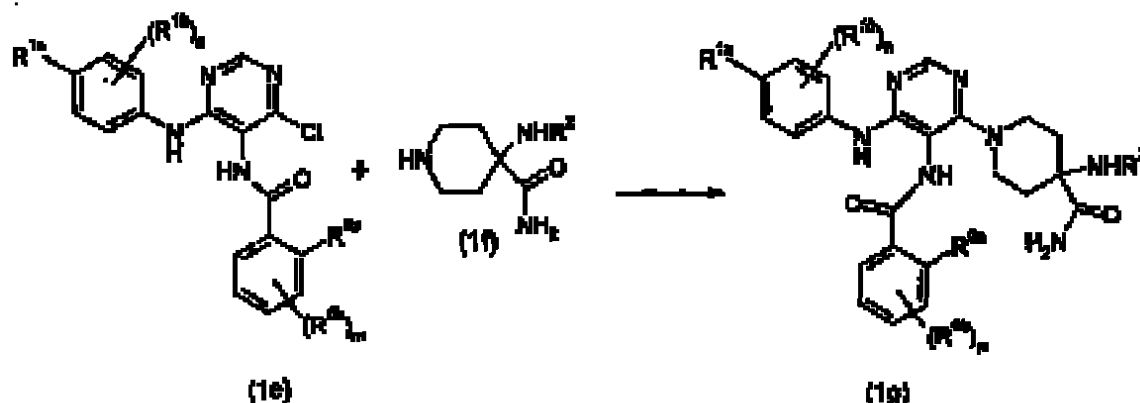
- (2) isolating the compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a hydrate or solvate of said compound or said salt.

2. The process of Claim 1 wherein the isolation step (3) comprises the steps of

- (4) converting said compound of Formula (I-A) to its corresponding free base; and  
 (5) optionally converting said free base to its pharmaceutically acceptable salt.

3. The process of Claim 1 further comprising the step of preparing said compound of Formula (1g) by a method comprising the step of

- (a) reacting a compound of Formula (1e) with a compound of Formula (1f) or a protic acid salt thereof to produce said compound of Formula (1g)

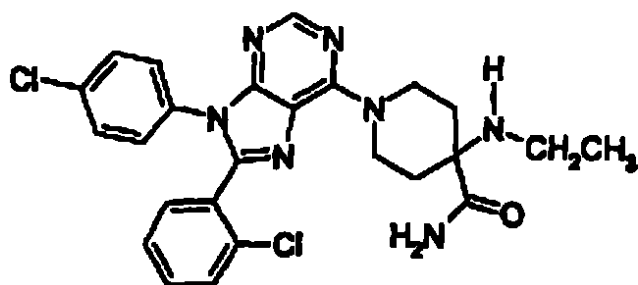


where  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  are each independently selected from the group consisting of chloro, fluoro,  $(C_1-C_4)$ alkoxy,  $(C_1-C_4)$ alkyl, fluoro-substituted  $(C_1-C_4)$ alkyl, and cyano;  $n$  and  $m$  are each independently 0 or 1; and  $R^2$  is  $(C_1-C_4)$ alkyl.

4. The process of Claim 1 wherein said protic acid, HX, is selected from the group consisting of hydrochloric acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, sulfuric acid, and phosphoric acid.

5. The process of Claim 8 wherein said protic acid is sulfuric acid.

## 6. A process for preparing a compound of Formula (IA-1):



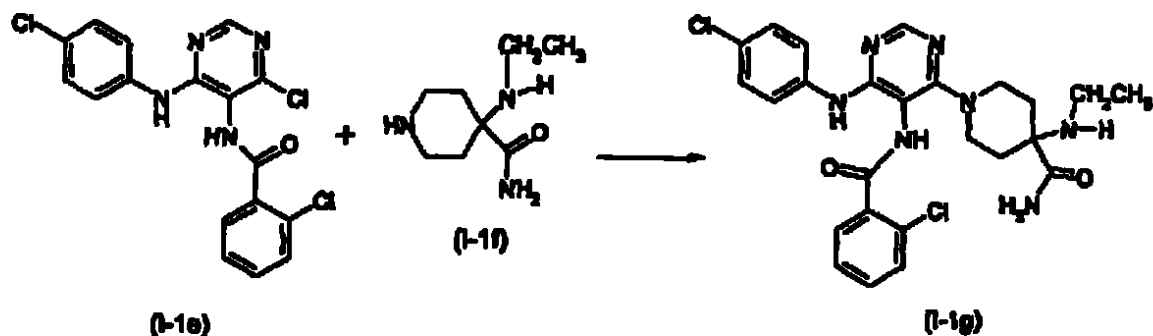
(IA-1)

5

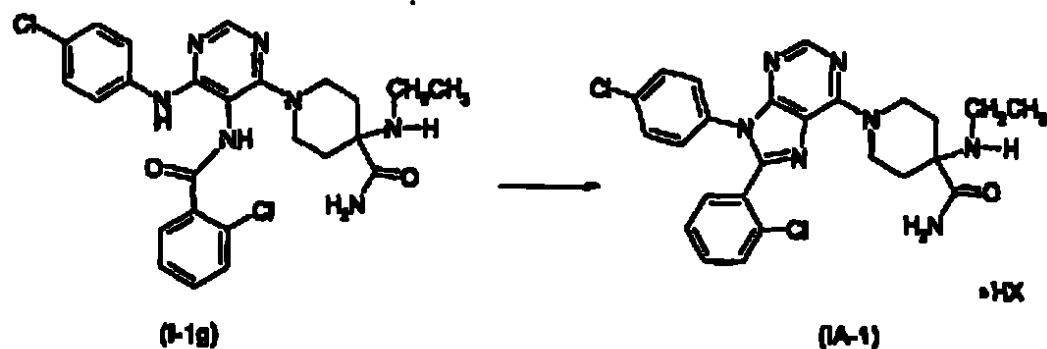
comprising the steps of:

(1) reacting the compound of Formula (I-1e) with a compound of Formula (I-1f) or a protic acid salt thereof to produce a compound of Formula (I-1g)

10



(2) cyclizing the compound of Formula (I-1g) in the presence of a protic acid to produce a compound of Formula (IA-1)



15

where HX is a protic acid; and

(3) Isolating the compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a hydrate or solvate of said compound or said salt.

7. The process of Claim 6 wherein said isolation step (3) comprises the steps of

(4) converting said compound of Formula (I-A) to its corresponding free base; and

(5) optionally converting said free base to its pharmaceutically acceptable salt.

10

8. The process of Claim 7 wherein said compound of Formula (I-A-1) is isolated as a pharmaceutically acceptable salt selected from the group consisting of hydrochloride, sulfate, phosphate, besylate and mesylate.

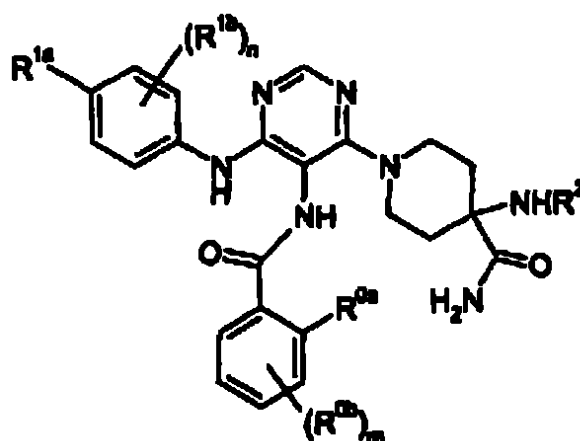
15

9. The process of Claim 8 wherein said pharmaceutically acceptable salt is hydrochloride.

10. The process of Claim 8 wherein said pharmaceutically acceptable salt is besylate.

20

11. A compound having the Formula (1g)



(1g)

wherein  $R^{0a}$ ,  $R^{0b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  are each independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, fluoro-substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, and cyano; n and m are each independently 0 or 1; and  $R^2$  is (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

5 or a protic acid salt thereof.

12. The compound of Claim 11 where  $R^{0a}$  and  $R^{1a}$  are each chloro; n and m are 0; and  $R^2$  is ethyl.

## PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE PURINA

### CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de purina, en particular la preparación de la amida del ácido 1-[9-(4-cloro-fenil)-8-(2-cloro-fenil)-9H-purin-6-il]-4-etilamino-piperidin-4-carboxílico e intermedios útiles en la síntesis de tales compuestos de purina. Los compuestos de purina preparados por el procedimiento descrito en este texto han demostrado ser antagonistas del receptor CB-1.

10 1.

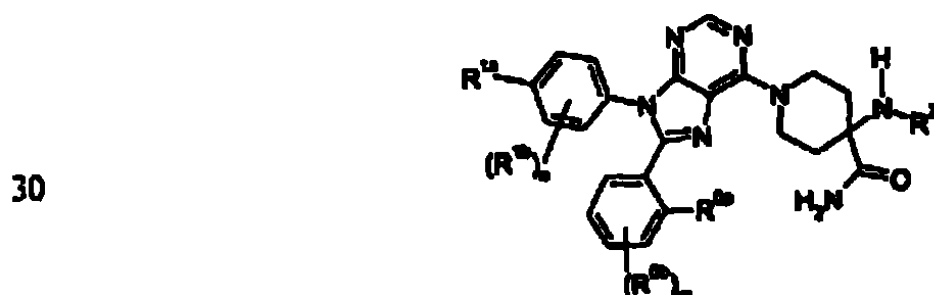
### ANTECEDENTES

Los antagonistas del CB-1 han demostrado ser útiles para el tratamiento de varias enfermedades, afecciones y/o trastornos, incluyendo obesidad, alcoholismo, cesación de fumar, enfermedad de Parkinson, disfunciones sexuales, demencia y así sucesivamente. Consecuentemente, se desea desarrollar compuestos que antagonicen el receptor del CB-1. La publicación estadounidense No. 2004/0092520 y la publicación PCT No. WO 04/037823 describen una serie de compuestos de purina que actúan como antagonistas del CB-1. Sin embargo, se necesita producir derivados de la purina, en particular la amida del ácido 1-[9-(4-cloro-fenil)-8-(2-cloro-fenil)-9H-purin-6-il]-4-etilamino-piperidin-4-carboxílico, de una forma más eficaz, segura desde el punto de vista medioambiental y rentable a escalas grandes de elaboración.

15 20

### SUMARIO

25 La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para preparar compuestos de fórmula (I):



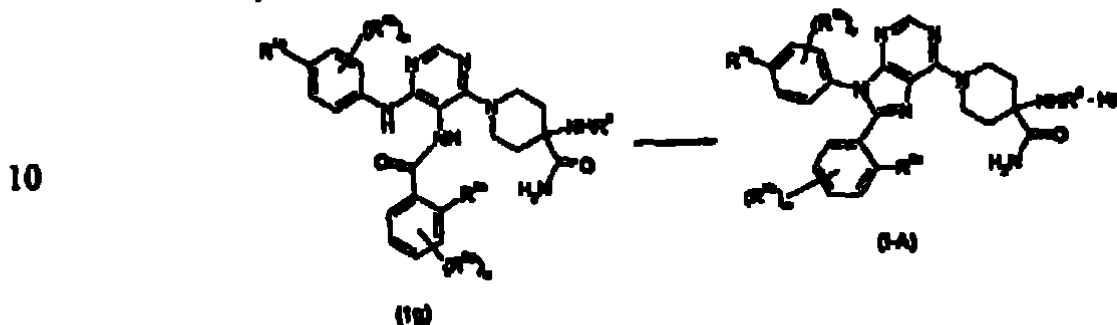
en la que R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> se eligen cada uno en el grupo que consta de cloro, flúor, alcoxi de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) fluoro-sustituido y ciano [preferiblemente R<sup>2a</sup> y R<sup>1a</sup> son cada uno cloro, y R<sup>2b</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno hidrógeno (es

35

decir,  $n$  y  $m$  son 0));  $n$  y  $m$  son cada uno independientemente 0 ó 1 (preferiblemente  $n$  y  $m$  son 0); y  $R^2$  es alquilo de ( $C_1$ - $C_4$ ) (preferiblemente  $R^2$  es etilo).

El procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) comprende las etapas de:

- 5 (1) ciclar el compuesto de fórmula (1g) en presencia de un ácido prótico para producir un compuesto de fórmula (I-A):



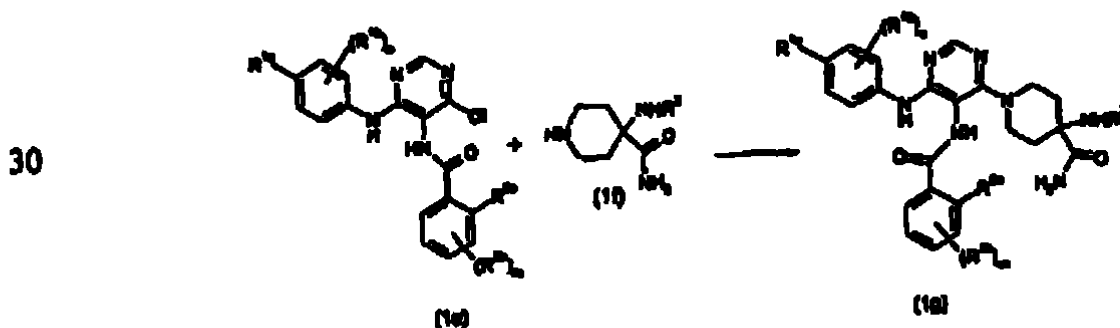
15 en el que  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $n$  y  $m$  son como se han definido para el compuesto de fórmula (I) anterior, y HX es un ácido prótico (preferiblemente el ácido prótico es ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, más preferiblemente ácido sulfúrico); y

- (2) aislar el compuesto de fórmula (I), una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un hidrato o solvato del compuesto o de la sal.

20 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) se aísla como una sal farmacéuticamente aceptable elegida entre el grupo que consta de hidrocloreuro, sulfato, fosfato, besilato o mesilato, más preferiblemente como hidrocloreuro o besilato.

El procedimiento anterior puede comprender además la etapa de preparar el compuesto de fórmula (1g) mediante un procedimiento que comprende la etapa de:

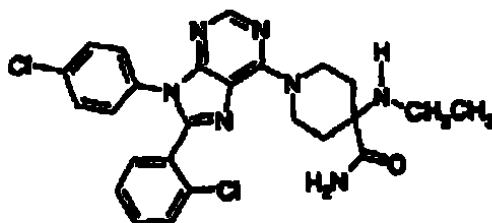
- 25 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1a) con un compuesto de fórmula (1f) para producir el compuesto de fórmula (1g):



35 en la que  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $n$  y  $m$  son como se han definido para el compuesto de fórmula (I) anterior. Alternativamente, el compuesto de fórmula

(1f) puede proporcionarse como su sal de ácido prótico correspondiente (por ejemplo: hidrocloruro, sulfato, fosfato y similares).

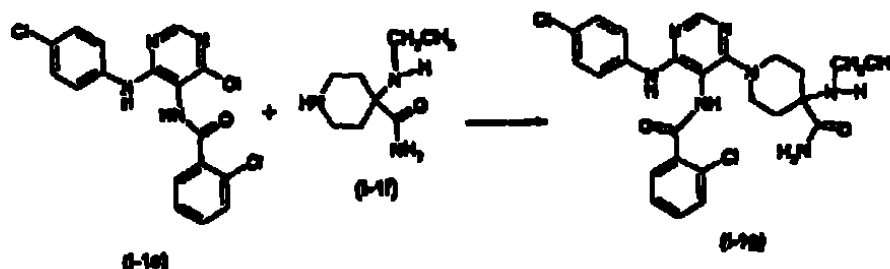
En un modo de realización preferido, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IA-1):



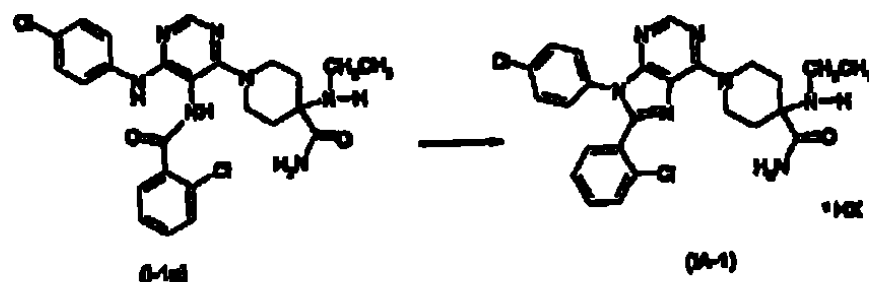
(IA-1)

que comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I-1e) con un compuesto de fórmula (I-1f) o una de sus sales de ácido prótico para producir un compuesto de fórmula (I-1g),



(2) ciclar el compuesto de fórmula (I-1g) en presencia de un ácido prótico para producir un compuesto de fórmula (IA-1):



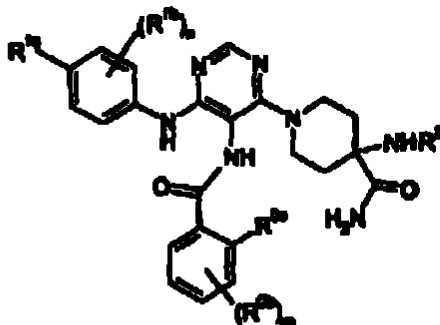
en la que HX es un ácido prótico (preferiblemente el ácido prótico se elige entre el grupo que consta de ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido fosfórico, más preferiblemente el ácido prótico es ácido sulfúrico); y

(3) aislar el compuesto de fórmula (I), una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un hidrato o solvato de dicho compuesto o dicha sal.

La etapa de aislamiento (3) puede comprender las etapas de (4) convertir la sal del ácido prótico (IA-1) en la base libre y (5) convertir opcionalmente la base libre en

una sal farmacéuticamente aceptable diferente. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (IA-1) se aísla como una sal farmacéuticamente aceptable elegida entre el grupo que consta de hidrocloreto, sulfato, fosfato, besilato o mesilato, más preferiblemente como hidrocloreto o besilato.

5 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (1g):



15 en la que  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$ , se eligen cada uno independientemente entre el grupo que consta de cloro, flúor, alcoxí de  $(C_1-C_4)$ , alquilo de  $(C_1-C_4)$ , alquilo de  $(C_1-C_4)$  fluoro-sustituido y ciano; n y m son cada uno independientemente 0 ó 1; y  $R^2$  es alquilo de  $(C_1-C_4)$ ; o una de sus sales de ácido prótico. Preferiblemente,  $R^{1a}$  y  $R^{1c}$  son cloro cada uno de ellos; n y m son 0; y  $R^2$  es etilo.

20 El procedimiento e intermedio descritos anteriormente proporcionan varias ventajas sobre los procedimientos descritos previamente. Por ejemplo, el procedimiento de la invención es una etapa más corto que la vía descrita previamente (véanse la publicación estadounidense No. 200410092520 o la publicación PCT No. WO 041037823), proporcionando de esta forma una síntesis más eficaz de los compuestos del título. Adicionalmente, el procedimiento de la invención evita la utilización de reactivos tales como oxiclورو de fósforo para la preparación de intermedios clave. Los reactivos tales como  $POCl_3$  son sensibles al aire y a la humedad y por lo tanto son difíciles de manejar a gran escala.

### 30 Definiciones

Como se usa en este texto, el término "ácido prótico" se refiere a un compuesto que cede al menos un ión hidrógeno ( $H^+$ ) a otro compuesto. Ácidos próticos típicos incluyen ácidos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido acético y similares.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de fórmula general  $C_nH_{2n+1}$ . El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un grupo alifático monovalente lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares).

El término "halo" se refiere a un grupo cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado por la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente se usan normalmente en la técnica farmacéutica, y se conocen por ser inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo cuando la molécula disolvente es agua.

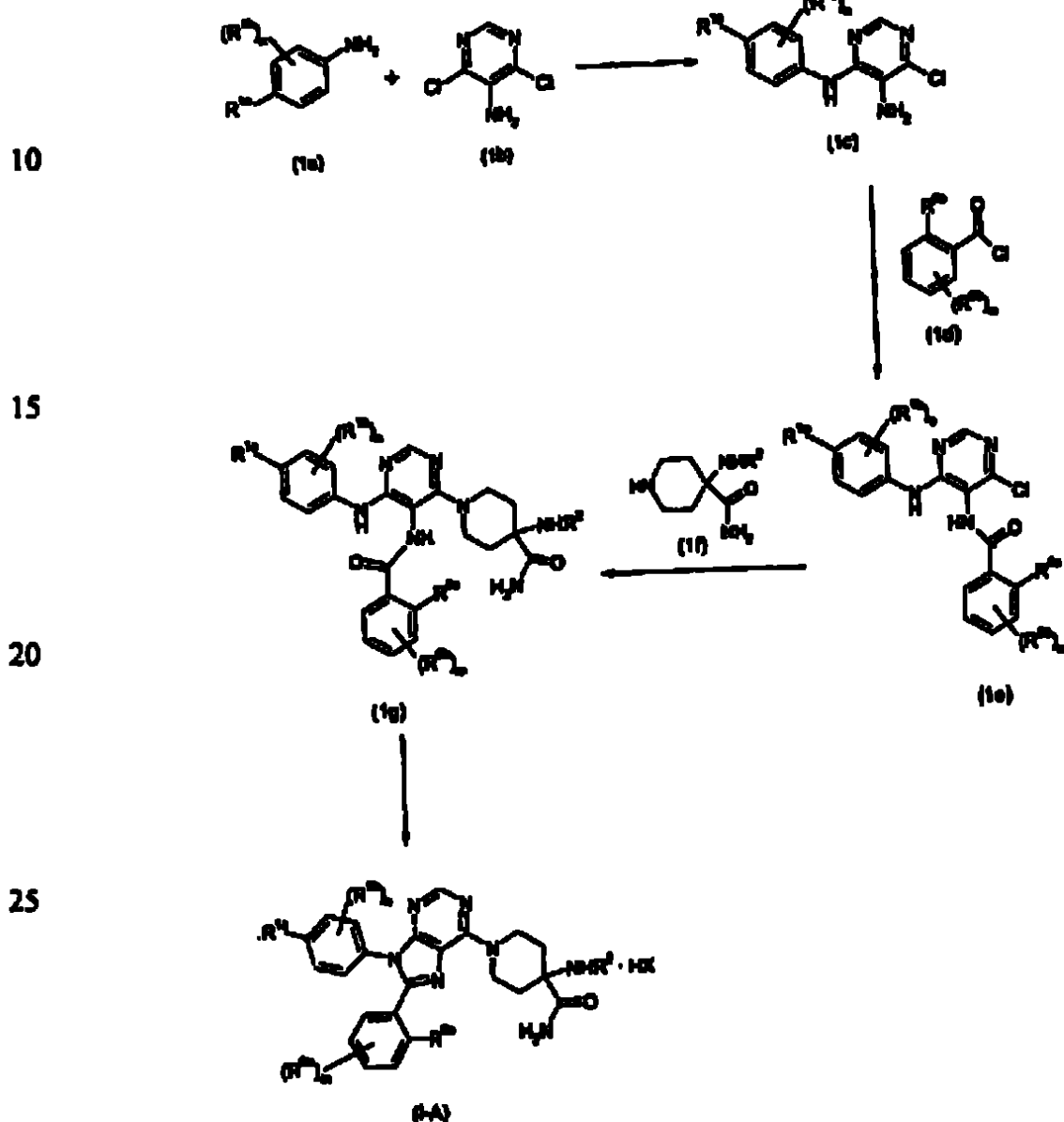
La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debería ser química y/o toxicológicamente compatible con el resto de ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el animal que se trate con ella.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los materiales de partida utilizados en los procedimientos descritos en este texto están generalmente disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, se preparan por métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos (también disponible en la base de datos *on line* Beilstein)).

En la preparación de los compuestos de purina puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos amino-protectores adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), beniloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

El esquema I siguiente resume el procedimiento de la presente invención, así como los intermedios clave. Como descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos proporcionada más adelante. Aunque se representan en los esquemas y se analizan más adelante materiales de partida y reactivos específicos, otros materiales de partida y reactivos pueden sustituirse fácilmente para proporcionar una diversidad de derivados.

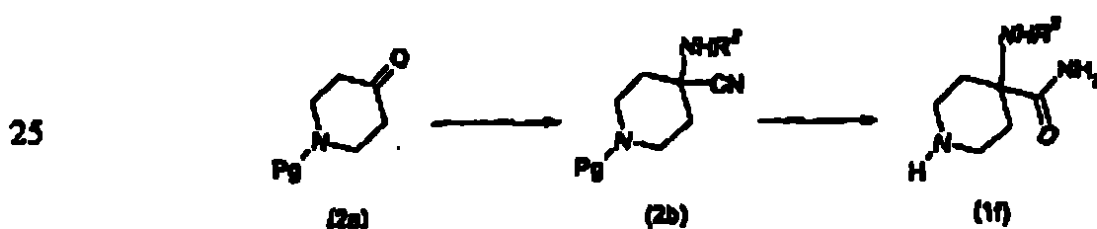


Esquema I

La anilina (1a) adecuada se acopla con 5-amino-4,6-dicloropirimidina (1b: disponible en Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) para formar el intermedio (1c) poniendo en suspensión los materiales en un medio ácido acuoso [por ejemplo, etanol/agua que contiene un ácido prótico (por ejemplo HCl)] seguido por calentamiento a una temperatura elevada (aproximadamente 80°C). El grupo amino libre en el

intermedio (1c) se hace reaccionar luego con el compuesto carbonilo activado adecuado (1d) para formar una amida intermedia (1e). La reacción de amidación puede realizarse usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el intermedio (1c) se puede tratar con NN-dimetilacetamida seguido por adición del cloruro de benzilo adecuado (1d) a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C. El compuesto 4-alkilaminopiperidín-4-carboxamida adecuado (1f; véase el esquema II a continuación) se acopla entonces con el intermedio (1e) para formar el intermedio (1d) haciendo reaccionar el cloruro (1e) con la carboxamida (1f) a una temperatura elevada (aproximadamente 80°C) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina). La carboxamida (1f) puede proporcionarse alternativamente como su sal de ácido prótico correspondiente. El intermedio (1g) se cicla entonces para formar el compuesto protonado de fórmula (I) [por ejemplo, un compuesto de fórmula (1-A)] mediante el calentamiento del intermedio (1g) a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 80°C) en un disolvente prótico (por ejemplo, isopropanol), en presencia del ácido prótico adecuado (por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido clorhídrico). El compuesto protonado (1-A) puede convertirse en la base libre neutralizando el ácido con una base débil (por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ). Si se desea, la base libre puede hacerse reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, la sal de mesilato, besilato o hidrocioruro).

La preparación de los compuestos 4-alkilaminopiperidín-4-carboxamida de fórmula (1f) se describe a continuación.



Esquema II

En primer lugar se protege el grupo amino de la 4-piperidínona para proporcionar el intermedio (2a). Un grupo protector útil es bencilo. La 4-piperidínona y los derivados de la misma pueden adquirirse comercialmente en varias fuentes (por ejemplo, Interchem Corporation, Paramus, NJ y Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO). Después, la piperidínona (2a) se hace reaccionar con la alquilamina adecuada y cianuro de potasio en una mezcla disolvente de HCl acuoso/etanol a aproximadamente 0-30°C. El grupo ciano se convierte en la amida correspondiente con ácido y agua.

Después, el grupo protector se retira usando procedimientos convencionales para el grupo protector particular empleado. Por ejemplo, un grupo protector de bencilo puede eliminarse por hidrogenación en presencia de Pd/C.

Pueden usarse los métodos y/o técnicas convencionales de separación y purificación conocidos por un experto en la técnica para aislar los compuestos de la presente invención, así como los diversos intermedios relacionados con ellos. Tales técnicas serán bien conocidas por un experto en la técnica y pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía en columna usando absorbentes comunes, tal como gel de sílice, y cromatografía en capa fina), recristalización y técnicas de extracción diferenciada (es decir, líquido-líquido).

Los compuestos se pueden aislar y utilizar *per se* o en forma de su sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptables. En algunos casos se prefiere la base libre. Como se usa en este texto, el término "base libre" se refiere a un grupo amino que tiene un único par de electrones. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto que pueda incorporarse en la molécula mediante un enlace iónico o como un complejo. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de un compuesto o haciendo reaccionar por separado el compuesto o profármaco con un ácido o base orgánica o inorgánica adecuados y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen sales de hidrobromuro, hidrocianuro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pantoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, bencenosulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. Las sales preferidas incluyen las sales de hidrocianuro, mesilato y besilato. Las sales pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes de amonio, de amonio cuaternario y de amina no tóxicos, incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Véase, por ejemplo, Berge, et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

Los compuestos (incluyendo los intermedios) pueden contener centros asimétricos o quirales; por lo tanto, los compuestos e intermedios pueden existir en formas estereoisoméricas diferentes (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros). Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los intermedios y compuestos

así como sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

Los compuestos preparados mediante el procedimiento de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención incluya tanto las formas solvatadas como las formas no solvatadas de los compuestos.

También es posible que los intermedios y compuestos puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distinta energía que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protón es el resto de imidazol en el que el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La presente invención también se refiere a la utilización de compuestos marcados isotópicamente (incluyendo intermedios) que son idénticos a los descritos en este texto excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico generalmente encontrados en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los intermedios o compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{12}\text{N}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{35}\text{Cl}$ , respectivamente.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren especialmente el tritio, (es decir,  $^3\text{H}$ ) y el carbono-14 (es decir,  $^{14}\text{C}$ ) por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación) y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos de emisión de positrones tales como  $^{18}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ , y  $^{18}\text{F}$  son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la

ocupación de receptores por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente generalmente pueden prepararse siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y/o en los ejemplos presentados más adelante en este documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente con un reactivo marcado isotópicamente.

Los compuestos elaborados por el procedimiento de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y trastornos modulados por antagonistas del receptor de cannabinoides.

Investigaciones preliminares han indicado que las siguientes enfermedades, afecciones y/o trastornos están modulados por antagonistas de receptores de cannabinoides: trastornos de la alimentación (por ejemplo, trastorno de comer en exceso, anorexia y bulimia), pérdida o control de peso (por ejemplo, reducción en la ingesta de calorías o de alimentos y/o supresión del apetito), obesidad, depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, psicosis, esquizofrenia, adicciones conductuales, supresión de comportamientos relacionados con recompensas (por ejemplo, evitación de lugares condicionada, tal como supresión de la preferencia de lugares condicionados inducida por cocaína y morfina), abuso de sustancias, trastornos adictivos, impulsividad, alcoholismo (por ejemplo, abuso, adicción y/o dependencia del alcohol, incluyendo el tratamiento del síndrome de abstinencia, reducción del ansia y prevención de recaídas de ingestión de alcohol), abuso del tabaco (por ejemplo, adicción, síndrome de abstinencia y/o dependencia del tabaco, incluyendo el tratamiento para reducir el ansia y la prevención de recaídas de fumar tabaco), demencia (incluyendo pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia de envejecimiento, demencia vascular, trastorno cognitivo leve, reducción cognitiva relacionada con la edad y trastorno neurocognitivo leve), disfunción sexual masculina (por ejemplo, dificultad eréctil), trastornos de ataques, epilepsia, inflamación, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, disfunción de la motilidad gastrointestinal o de la propulsión intestinal), trastorno de déficit de atención [ADD, incluyendo trastorno del déficit de atención por hiperactividad (ADHD)], enfermedad de Parkinson y diabetes de tipo II.

Por medio de los siguientes ejemplos se ilustran realizaciones de la presente invención. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las realizaciones de la invención no se limitan a los detalles específicos de estos ejemplos, ya que el especialista en la técnica conocerá otras variaciones de la misma, o estas variaciones serán evidentes a la luz de la presente descripción.

## EJEMPLOS

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

### **Procedimientos Experimentales Generales**

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

Los espectros de masas se registraron por análisis de flujo directo usando modos de barrido de ionización química positiva y negativa a presión atmosférica (APCI). Se usó un espectrómetro de masas Waters APCI/MS modelo ZMD equipado con sistema de manejo de líquidos Gilson 215 para realizar los experimentos.

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

Cuando se describe la intensidad de iones que contienen cloro o bromo, se observó la relación de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contienen <sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl y 1:1 para iones que contienen <sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) y sólo se da el ión de masa inferior. Los picos de espectrometría de masas (MS) se dan para todos los ejemplos.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro PerkinElmer™ 241 (disponible en PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) usando la línea D de sodio (λ = 589 nm) a la temperatura indicada y se presentan como sigue: [α]<sub>D</sub><sup>temp</sup>, concentración (c = g/100 mL), y disolvente.

La cromatografía en columna se realizó bien con un gel de sílice Baker™ (40 μm; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) o bien con gel de sílice 50 (EM Sciences™,

Gibbstown, NJ) en columnas de vidrio o en columnas de Biotage™ (ISC, Inc., Shelton, CT) con una presión de nitrógeno pequeña. La cromatografía radial se realizó usando un Chromatotron™ (Harrison Research).

5

### Materiales de partida

Cada uno de los siguientes materiales de partida pueden obtenerse en Sigma-Aldrich Company (Milwaukee, WI USA)

4-Cloroanilina (I-1a)

5-Amino-4,6-dicloropirimidina (I-1b)

10

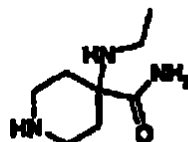
Cloruro de 2-clorobenzolilo (I-1d)

La preparación del material de partida (I-1) se describe en la publicación estadounidense No. 2004/0092520 o en la publicación PCT No. WO 04/037823 y se reproduce a continuación.

Preparación del material de partida amida del ácido 4-etilaminopiperidin-4-carboxílico.

15

(I-1f):



I-1f

20

A una disolución de 4-N-bencilpiperidona (5,69 g, 29,5 mmoles) en etanol (4,2 mL) enfriado en un baño de hielo se le añadió hidrocloruro de etilamina (2,89 g, 32,3 mmoles) en agua (3 mL) mientras se mantenía la temperatura interna de la reacción por debajo de 10 °C. A la disolución de reacción se le añadió una disolución de KCN (2,04 g, 31,3 mmoles) en agua (7 mL) durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10°C. Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió isopropanol (10 mL) a la mezcla de reacción para dar dos fases distintas: una fase acuosa inferior incolora y una fase orgánica superior de color naranja. La fase orgánica se separó y se agitó con agua (30 mL) durante 30 minutos. La fase orgánica se separó (la fase orgánica de color naranja pasó a ser la fase inferior) y el aceite naranja se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para dar 1-bencil-4-etilaminopiperidin-4-carbonitrilo como un aceite naranja (6,05 g, 84%): +APCI MS (M+1) 244,2; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,32 (d, J = 4,1 Hz, 4H), 7,29-7,23 (m, 1 H), 3,54 (s, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,75 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

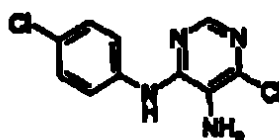
35

Una disolución de 1-bencil-4-etilaminopiperidin-4-carbonitrilo (0,58 g, 2,38 mmoles) en cloruro de metileno (2 mL) enfriada en un baño de hielo se trató gota a gota con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1,8 mL, 33 mmoles), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de  $20^\circ\text{C}$ . La reacción se calentó entonces a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. Después de que la agitación se interrumpiera, se separó la fase inferior naranja pálida de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó cuidadosamente con  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de  $55^\circ\text{C}$ . La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 X 10 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y después se concentraron a vacío para proporcionar la amida del ácido 1-bencil-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico como un aceite naranja pálido que solidificó en un sólido de color albaricoque al reposar (0,54 g, 87%); +APCI MS ( $M+1$ ) 262,2;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,34-7,30 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 1 H), 7,16 (br s, 1 H), 3,48 (s, 2H), 2,71-2,68 (m, 2H), 2,47 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,17-2,02 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,41 (br s, 1 H), 1,09 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

A una disolución de amida del ácido 1-bencil-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (7,39 g, 28,3 mmoles) en metanol (100 mL) se le añadió  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20% sobre carbono (50% de agua; 1,48 g). La mezcla se puso en un agitador Parr® y se redujo (344,737 kPa de  $\text{H}_2$ ) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y luego se concentró hasta obtener un sólido incoloro (I-1f) (4,84 g, cuantitativo); +APCI MS ( $M+1$ ) 172,2;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  2,89 (ddd,  $J = 12,9$ , 8,7, 3,3 Hz, 2H), 2,75 (ddd,  $J = 12,9$ , 6,6, 3,7 Hz, 2H), 2,45 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,95 (ddd,  $J = 13,7$ , 8,3, 3,7 Hz, 2H), 1,55 (ddd,  $J = 13,7$ , 6,6, 3,3 Hz, 2H), 1,08 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

### Preparación de Intermedios Clave

#### Preparación del intermedio 6-cloro-N4-(4-clorofenil)-pirimidin-4,5-diamina, (I-1c):



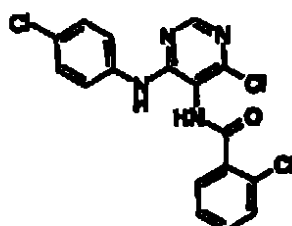
I-1c

Se preparó una suspensión de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (5,00 g, 29 mmoles) y 4-cloroanilina (4,71 g, 36 mmoles) en 80 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y 12 mL de etanol. Se añadió HCl concentrado (1,2 mL, 14,5 mmoles) a temperatura ambiente seguido por calentamiento de la reacción a  $82^\circ\text{C}$ . Después de agitación durante 19 horas, la

reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. El precipitado se recogió sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con agua seguido por hexanos. Después de secar a vacío se obtuvo (I-1c) como un sólido blanquecino (7,38 g, 98%): +ESI MS (M+1) 255,3; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,87 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2 H).

### Ejemplo 1

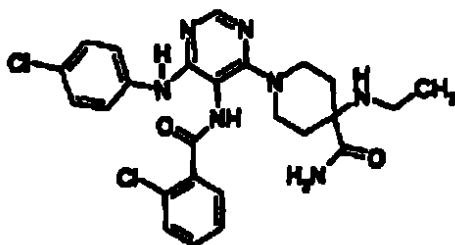
#### Preparación de la 2-cloro-N-[4-cloro-6-(4-clorofenilamino)pirimidin-5-il]benzamida. (I-1e):



(I-1e)

Se disolvió 8-cloro-N4-(4-clorofenil)pirimidin-4,5-diamina (I-1c) (1,00 g, 3,92 mmoles) en 6 mL de N,N-dimetilacetamida obteniéndose una disolución marrón claro. Después de enfriar a 5°C se añadió cloruro de 2-clorobenzoilo puro (0,80 g, 4,34 mmoles) durante 1 minuto. La disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La adición de agua (15 mL) hizo que se produjera un precipitado blanco en la disolución. La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, luego se recogió el precipitado por filtración a vacío y se lavó con H<sub>2</sub>O seguido por hexanos. El sólido se secó adicionalmente a vacío para dar (I-1e) como un sólido incoloro (1,27 g, 82%): +APCI MS (M+1) 393,1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,02 (s, 1H), 9,11 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,93 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,66-7,40 (m, 7H).

#### Preparación de la amida del ácido 1-[5-(2-cloro-benzoylamino)-6-(4-cloro-fenilamino)pirimidin-4-il]-4-etilamino-piperidin-4-carboxílico. (I-1g):

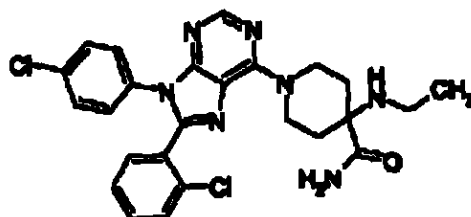


I-1g

Se combinaron cloruro de 1-[5-(2-cloro-benzotilamino)-6-(4-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-ilo] (1-1e) (1,10 g, 2,79 mmoles), piperidina (1-1f) (0,72 g, 4,2 mmoles, 1,5 equiv), trietilamina (0,58 mL, 4,2 mmoles, 1,5 equiv), e isopropanol (11 mL) y se colocaron en un baño de aceite a 80 °C. La reacción se siguió por TI-C, HPLC y/o espectrometría de masas. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se transfirió gota a gota en 50 mL de agua helada. Los sólidos resultantes se agitaron y se granularon a 0°C a temperatura ambiente durante 72 horas, después se recogieron por filtración y se lavaron con agua fría. El producto (1-1g) se aisló como un sólido de blanco a blanquecino (1,51 g, 2,8 mmoles, rendimiento cuantitativo)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,34 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,70-7,67 (1 H, m), 7,50-7,38 (5H, m), 7,32-7,23 (3H, m), 5,41 (1 H, d, J = 5), 3,58-3,51 (2H, m), 3,18-3,11 (2H, m), 2,47 (2H, q, J = 7), 2,13-2,06 (2H, m), 1,71 (2H, br s), 1,08 (3H, t, J = 7). Espectrometría de masas (ionización química): 528

Preparación de la amida del ácido 1-[9-(4-cloro-fenil)-8-(2-cloro-fenil)-9H-purin-6-il]-4-etilamino-piperidin-4-carboxílico. (1A-1):



1A-1

Se combinaron la amida del ácido 1-[5-(2-cloro-benzotilamino)-6-(4-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-ilo]-4-etilamino-piperidin-4-carboxílico (1-1g) (1,48 g, 2,80 mmoles) e isopropanol (15 mL) y se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,47 mL, 8,4 mmoles) y la reacción se colocó en un baño de aceite a 80°C. La progresión de la reacción se siguió por HPLC, TLC o espectrometría de masas. Después de 23 horas, se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con isopropanol frío. Se aisló la sal de hidrógenosulfato de 1A-1 como un sólido de blanco a blanquecino (1,67 g, 2,74 mmoles, rendimiento de 98%).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,79 (2H, br s), 8,33 (1 H, s), 8,04 (1 H, s), 7,69 (1 H, s), 7,70 (1 H, dd, J = 7, 2), 7,52-7,44 (5H, m), 7,33-7,30 (2H, m), 4,4 (2H, br s), 3,9 (2H, br s), 2,90-2,89 (2H, m), 2,37 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,21 (3H, t, J = 7). Espectrometría de masas (ionización química): 510

Conversión de la sal de hidrógenosulfato de la amida del ácido 1-[9-(4-cloro-fenil)-8-(2-cloro-fenil)-9H-purin-6-il]-4-etilamino-piperidin-4-carboxílico a la base libre (1A-1): se preparó una lechada de la sal de hidrógenosulfato de la amida del ácido 1-[9-(4-cloro-fenil)-8-(2-cloro-fenil)-9H-purin-6-il]-4-etilamino-piperidin-4-carboxílico (1,655 g, 2,72 mmoles) en 17 mL de H<sub>2</sub>O y 8,6 mL de acetona y se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,317 g, 2,99 mmoles). La lechada resultante se colocó en un baño de aceite a 50°C durante 90 minutos, después se permitió que se enfriara a temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua fría y después se secaron en un horno de vacío para proporcionar la base libre, amida del ácido 1-[9-(4-cloro-fenil)-8-(2-cloro-fenil)-9H-purin-6-il]-4-etilamino-piperidin-4-carboxílico (1A-1) como un sólido blanco (1,148 g, 2,25 mmoles, rendimiento de 83%).

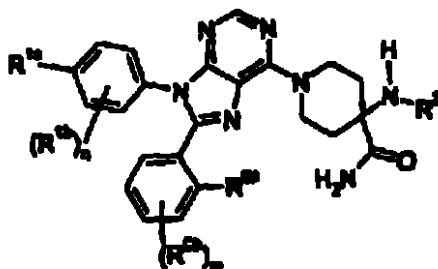
<sup>1</sup>H NMR in CDCl<sub>3</sub> (ppm) δ 7,53-7,50 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 2H), 4,45 (br s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,90 (br s, 2H), 1,69 (t, 3H); ms (LCMS) m/z = 452,2, (M+1). Se calculó el análisis de combustión para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>OCl<sub>2</sub>: 55,77%; H: 3,79%; N: 9,29%. Encontrado: C: 55,69%; H: 3,52%; N: 9,13%.

Conversión en la sal de HCl: Se preparó una lechada de la amida del ácido 1-[9-(4-cloro-fenil)-8-(2-cloro-fenil)-9H-purin-6-il]-4-etilamino-piperidin-4-carboxílico (1A-1) (1,13 g, 2,21 mmoles) en 17 mL de tetrahidrofurano y se calentó a 50°C.

Se añadió HCl concentrado (0,20 mL, 2,43 mmoles) y la temperatura del baño de aceite se aumentó a 70°C. Después de 3 horas, la lechada se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El producto se aisló por filtración, se lavó con isopropanol y se secó al aire para proporcionar la sal de HCl como un sólido blanco (1,30 g, 107% del teórico debido a disolvente residual). Las propiedades espectrales fueron idénticas a las indicadas anteriormente.

**REIVINDICACIONES**

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

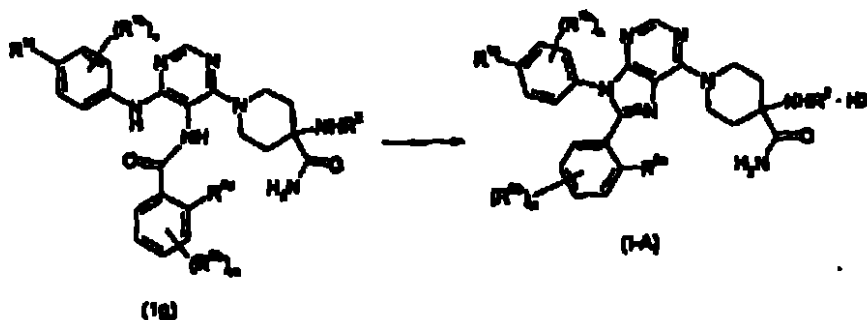


(I)

en la que  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$ , se eligen cada uno independientemente entre el grupo que consta de cloro, flúor, alcoxi de  $(C_1-C_4)$ , alquilo de  $(C_1-C_4)$ , alquilo de  $(C_1-C_4)$  fluoro-sustituido y ciano; n y m son cada uno independientemente 0 ó 1; y  $R^2$  es alquilo de  $(C_1-C_4)$ :

que comprende las etapas de:

(1) ciclar un compuesto de fórmula (1g) en presencia de un ácido prótico para producir un compuesto de fórmula (I-A):



(1g)

(I-A)

en la que  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^2$ , n y m son como se han definido para el compuesto de fórmula (I) anterior y HX es un ácido prótico; y

(2) aislar el compuesto de fórmula (I), una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un hidrato o solvato de dicho compuesto o dicha sal.

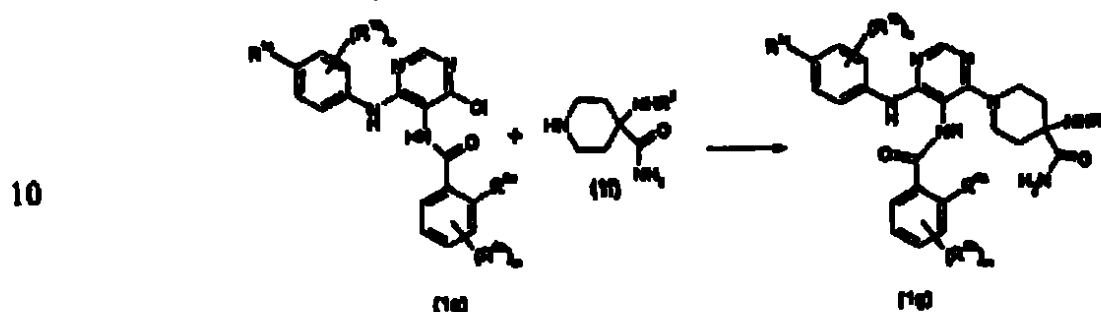
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (3) de aislamiento comprende las etapas de:

(4) convertir dicho compuesto de fórmula (I-A) en su correspondiente base libre; y

(5) opcionalmente, convertir dicha base libre en su sal farmacéuticamente aceptable.

3. El procedimiento según la reivindicación 1 que comprende además la etapa de preparar dicho compuesto de fórmula (1g) mediante un método que comprende la etapa de:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1e) con un compuesto de fórmula (1f) o una de sus sales de ácido prótico para producir dicho compuesto de fórmula (1g):

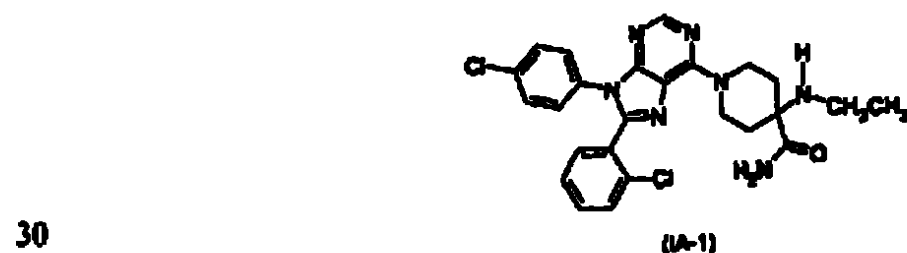


15 en la que  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se eligen cada uno independientemente entre el grupo que consta de cloro, flúor, alcoxi de  $(C_1-C_4)$ , alquilo de  $(C_1-C_4)$ , alquilo de  $(C_1-C_4)$  fluoro-sustituido y ciano; n y m son cada uno independientemente 0 ó 1; y  $R^2$  es alquilo de  $(C_1-C_4)$ .

4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho ácido prótico, HX, se elige entre el grupo que consta de ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicho ácido prótico es ácido sulfúrico.

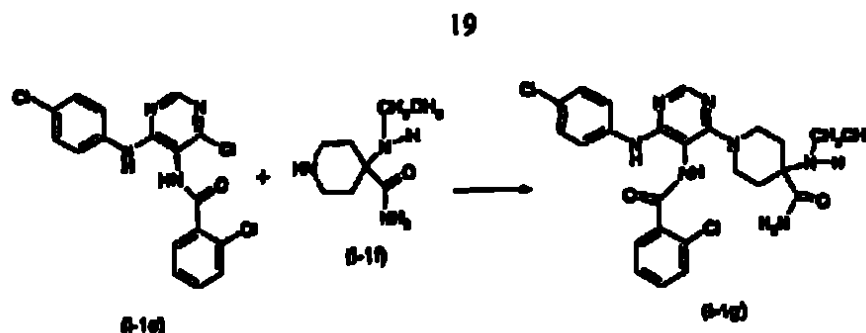
25 6. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (IA-1):



que comprende las etapas de:

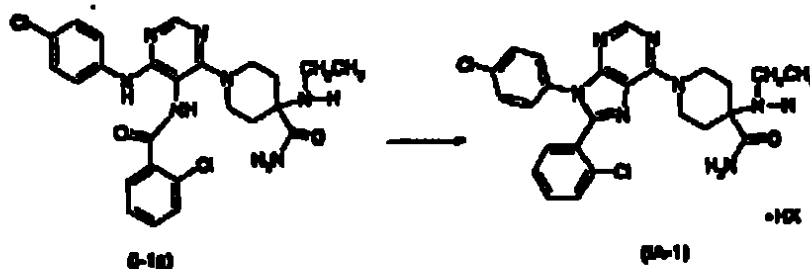
- (1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I-1e) con un compuesto de fórmula (I-1f) o una de sus sales de ácido prótico para producir un compuesto de fórmula (I-1g):

5



(2) ciclar el compuesto de fórmula (I-1g) en presencia de un ácido prótico para producir un compuesto de fórmula (IA-1):

10



15

donde HX es un ácido prótico; y

(3) aislar el compuesto de fórmula (I), una de sus sales farmacéuticamente aceptables o un hidrato o solvato de dicho compuesto o dicha sal.

20

7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que dicha etapa (3) de aislamiento comprende las etapas de:

(4) convertir dicho compuesto de fórmula (I-A) en su correspondiente base libre;

y

(5) opcionalmente, convertir dicha base libre en su sal farmacéuticamente aceptable.

25

8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que dicho compuesto de fórmula (IA-1) se aísla como una sal farmacéuticamente aceptable elegida entre el grupo que consta de hidrocloreto, sulfato, fosfato, besilato y mesilato.

30

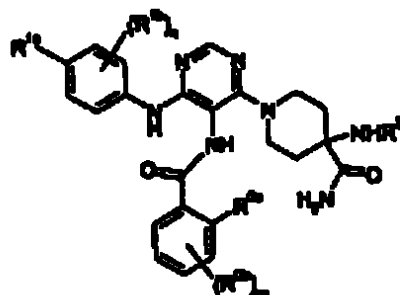
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es el hidrocloreto.

10. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es el besilato.

35

11. Un compuesto que tiene la fórmula (1g):

5



(1g)

10

en la que  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se eligen cada uno independientemente entre el grupo que consta de cloro, flúor, alcoxí de  $(C_1-C_4)$ , alquilo de  $(C_1-C_4)$ , alquilo de  $(C_1-C_4)$  fluoro-sustituído y ciano; n y m son cada uno independientemente 0 ó 1; y  $R^2$  es alquilo de  $(C_1-C_4)$ .

o una de sus sales de ácido prótico.

15

12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son, cada uno de ellos, cloro; n y m son 0; y  $R^2$  es etilo.

**RESUMEN**

En este texto se describe un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I), así como intermedios clave.

51

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

**Para:**  
**FULLER, Grover, F., Jr**  
**PFIZER INC.**  
**c/o Jackie Lawrence**  
**Eastern Point Road,**  
**Mailstop 8260-1615**  
**Groton, Connecticut 03640**  
**Estados Unidos de América**

**Sello de Recibido, 22 de septiembre de 2006 Departamento de patentes**

**Fecha de expedición: 14.09.2006**  
**Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32489A**  
**Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/003255**  
**Fecha de presentación internacional: 10.10.2005**  
**Fecha de prioridad: 22.10.2004**  
**Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et al.**

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

**4. RECORDATORIO**

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

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

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

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

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

**Oficina de Patentes Europea**  
**D-80298 Munich**  
**Tel: +49 89 2399 -o Tx: 523656 cpmu d**  
**Fax: +49 89 2399 -4465**

**Funcionario Autorizado: Ulrich, Josef**  
**Tel: +49 89 2399-8048**

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

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32489A  
 Solicitud Internacional No.: PCT/1B2005/003255  
 Fecha de presentación internacional: 10.10.2003  
 Fecha de prioridad: 22.10.2004  
 Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D487/04  
 Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
  - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de    hojas, descritas a continuación:
    - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
    - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contengan modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
  - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s))    , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

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

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

Fecha de radicación de la demanda: 12.12.2005

Fecha de elaboración de este reporte: 14.09.2006

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

Oficina de Patentes Europea

D-80298 Munich

Tel: +49 89 2399 -o Tx: 523656 epmu d

Fax: +49 89 2399 -4465

Funcionario Autorizado: Grassi, Damian

Tel: +49 89 2399-

**Recuadro I. Base de este informe**

1. Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue representado
- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
  - ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
  - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
  - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los elementos\* de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denominan en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

**Descripción, Páginas**

1 - 20 tal como se presentaron inicialmente

**Reivindicaciones, Números**

1 - 12 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

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

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban

más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

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

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

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

**1.      Declaración**

|                            |     |                       |
|----------------------------|-----|-----------------------|
| Novedad (N)                | Si: | Reivindicaciones 1-12 |
|                            | No: | Reivindicaciones      |
| Nivel Inventivo (IS)       | Si: | Reivindicaciones      |
|                            | No: | Reivindicaciones 1-12 |
| Aplicación Industrial (IA) | Si: | Reivindicaciones 1-12 |
|                            | No: | Reivindicaciones      |

**2.      Citas y explicaciones (Regla 70.7)**

**ver hoja separada.**

Se hace referencia a los siguientes documentos:  
D1: US 2004/092520 (2004-05-13)

**Ítem V**

**Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando cada declaración.**

1) La materia de la presentes reivindicaciones 1-12 es novedosa (Artículo 33(2) del PCT), puesto que los compuestos de la fórmula 1g son novedosos.

2) La materia de las reivindicaciones 1-12 no posee nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT).

El estado de la técnica más cercano es representado por D1 con relación a la preparación de los presente compuestos I y 1-A (compare con las páginas 48-54).

El método de preparación es ilustrado en el esquema 1 (página 15 de D1) e involucra la ciclización del compuesto 1(b) en presencia de un ácido como por ejemplo el ácido acético o sulfúrico para proporcionar bien sea el compuesto 1(d) o por el uso de oxícloruro de fósforo para proporcionar el compuesto 1(c). El compuesto 1(c) es luego tratado con un derivado de piperidina de la fórmula 1A para producir el compuesto I deseado.

La materia de la presente reivindicación 6 difiere de la divulgación de D1 en que un compuesto de la anterior fórmula 1(b) es primero tratado con el derivado de piperidina seguido por el paso de ciclización.

El problema técnico planteado por la presente solicitud es visto como la proporción de un método alternativo para la preparación de compuestos de la presente fórmula 1. En vista de los ejemplos, el problema parece estar resuelto.

Sin embargo, la mera inversión de los pasos procesales en D1 es, en ausencia de efectos inesperados, obvio para aquel experto en el estado de la técnica enfrentado con el anterior problema. Por lo tanto, la materia de la reivindicación 6 no posee nivel inventivo. La reivindicación 1 es más amplia en su alcance comparado con la reivindicación 6 y por lo tanto tampoco posee nivel inventivo.

Las reivindicaciones 11 y 12 con relación a los intermedios solo poseerían nivel inventivo si las reivindicaciones 1 y 6 cumplieran este requisito.

**OBSERVACIÓN**

La reivindicación 5 debería referirse a la reivindicación 4 en lugar que a la reivindicación 8.

# PATENT COOPERATION TREATY

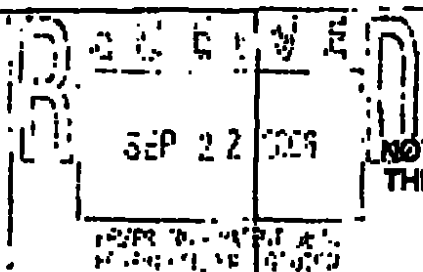
From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

COPY

58

To:

FULLER, Grover F. Jr.  
PFIZER INC.  
c/o Jackie Lawrence  
Eastern Point Road,  
Mallstop 8280-1615  
Groton, Connecticut 06340  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

14.09.2005

Applicant's or agent's file reference  
PC32489A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/IB2005/003255

International filing date (day/month/year)  
10.10.2005

Priority date (day/month/year)  
22.10.2004

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al.

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

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

## 4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

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

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

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

Name and mailing address of the international  
preliminary examining authority:

European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2369-0 Tx: 523896 apm d  
Fax: +49 89 2369-4485

Authorized Officer

Ulrich, Josef

Tel. +49 89 2369-8048



# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

59

## 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<br>PC32489A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  | FOR FURTHER ACTION                                                     |  | See Form PCT/PEA/18                          |
| International application No.<br>PCT/IB2005/003255                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | International filing date (day/month/year)<br>10.10.2005               |  | Priority date (day/month/year)<br>22.10.2004 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>INV. C07D487/04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |                                                                        |  |                                              |
| Applicant<br>PFIZER PRODUCTS INC. et al.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                                        |  |                                              |
| <p>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.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input type="checkbox"/> sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows:</p> <p><input type="checkbox"/> 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 70.15 and Section 607 of the Administrative Instructions).</p> <p><input type="checkbox"/> 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.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (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).</p> |  |                                                                        |  |                                              |
| <p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                        |  |                                              |
| Date of submission of the demand<br><br>12.12.2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | Date of completion of this report<br><br>14.09.2006                    |  |                                              |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br><br> European Patent Office<br>D-80289 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4485                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | Authorized officer<br><br>Grassl, Damian<br>Telephone No. +49 89 2399- |  |                                              |



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

60  
International application No.  
PCT/IB2005/003255

---

**Box No. I Base 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**

1-20 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-12 as originally filed

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

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

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

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

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

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
**PCT/IB2005/003255**

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

**1. Statement**

|                               |             |      |
|-------------------------------|-------------|------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-12 |
|                               | No: Claims  |      |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims |      |
|                               | No: Claims  | 1-12 |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-12 |
|                               | No: Claims  |      |

**2. Citations and explanations (Rule 70.7):**

**see separate sheet**

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

International application No.

**PCT/IB2005/003255**

Reference is made to the following documents:

D1: US 2004/092520 (2004-05-13)

**Re Item V**

- 1) The subject-matter of present claims 1-12 is new (Article 33(2) PCT) because the compounds of formula 1g are novel.
- 2) The subject-matter of claims 1-12 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

The closest prior art is represented by D1 relating to the preparation of the present compounds I and I-A (cf. pages 48-54).

The preparation method is depicted in scheme 1 (page 13 of D1) and involves the cyclisation of compound 1(b) in the presence of an acid as acetic or sulfuric acid to give either compound 1(d) or by the use of phosphorous oxychloride to give compound 1(c). The compound 1(c) is then treated with a piperidine derivative of formula IA to produce the desired compound I.

The subject-matter of present claim 6 differs from the disclosure of D1 in that a compound of the above mentioned formula 1(b) is first treated with the piperidine derivative followed by the cyclisation step.

The technical problem underlying the present application is seen in the provision of an alternative method for the preparation of compounds of the present formula I. In view of the examples, the problem appears to be solved.

However, the mere reversal of the process steps disclosed in D1 is, in the absence of unexpected effects, obvious to the skilled person faced with the above mentioned problem. Therefore, the subject-matter of claim 6 does not involve an inventive step. The claim 1 is broader in scope than the claim 6 and does therefore also not involve an inventive step.

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

International application No.

**PCT/IB2005/003255**

The claims 11 and 12 relating to the intermediates would only involve an inventive step if the claims 1 and 8 fulfilled this requirement.

**REMARK**

The claim 5 should rather refer to the claim 4 than to the claim 8.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application no  
PCT/182005/003255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D487/04

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

## B. FIELDS SEARCHED

Ministry documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                | Relevant to claim no. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 2004/092520 A1 (GRIFFITH DAVID A)<br>13 May 2004 (2004-05-13)<br>cited in the application<br>Scheme 1, compounds 7A-81 TO 7A-89 | 1-12                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See page 6 to 12 for details.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
  - "B" earlier documents but published on or after the international filing date
  - "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (see specification)
  - "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 parallel with the application but cited to corroborate 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
  - "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search: 6 April 2006  
Date of drafting of the international search report: 21/04/2006

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.O. Box 2955, 7000 Lausanne 2, CH - 2000  
Tel. (+41-71) 310-6146, Telex 31 681 epo nl, Fax (+41-71) 310-6116  
Authorized officer: Grassi, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/1B2006/003255

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| US 2004092520                          | A1               | 13-05-2004              | NONE             |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-038102-00000-0000

Fecha: 2007-04-19 18:34:03 Dep. 2020 NUECREACIONI  
1ro 11 PATENTE Y D Evs: 379 FASE NACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

**PATENTE DE INVENCION**

☒

**MODELO DE UTILIDAD** [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 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 un Esquema de Trazado [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

**COMPLETA** [ ]

**INCOMPLETA** [ ]

**Firma Responsable**

Fecha **19 ABR 2007**

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@slc.gov.co](mailto:info@slc.gov.co)  
[www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

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

Folio 67

2020  
Bogotá D.C.,

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

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 07 39102          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/IB2005/003255 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 22/05/2007        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 879               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 3107              |
|            | Folios                     | 1                 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 484 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cumplase  
Dado en Bogotá DC,

24 MAY 2007

ALEX CARMENEA GONZALEZ DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall