

Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-53908

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS CONDENSADOS DE PIPERAZON-2-

ONA, ASI COMO PRODUCTOS INTERMEDIOS DEL PROCEDIMIENTO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61k31/495

A61k31/496

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO.

C.C 438.019 de Ubaquén.

22. BOGOTÁ, D. C.,

29/05/2007.





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053908- -00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:41:04 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE 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: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.

Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. **Adií DURAN**
Kastanienweg 8,
88400 Biberach,
Alemania
2. **Guenter LINZ**
Eschenweg 6,
88441 Mittlbiberach,
Alemania

5 **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/056291 Fecha: 29 de noviembre de 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/058876 A1 Fecha: 8 de junio de 2006

6 **Título (54)**
**PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS CONDENSADOS
DE PIPERAZON-2-ONA, ASI COMO PRODUCTOS INTERMEDIOS
DEL PROCEDIMIENTO.**

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 475/00
A 61K31/495 // A 61K31/496.

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>DE</u>	<u>2 de diciembre de 2004</u>	<u>10 2004 058 337.4</u>

9 **Comprobante de pago No.:** 07-38,322 **Fecha:** 14 de mayo de 2007

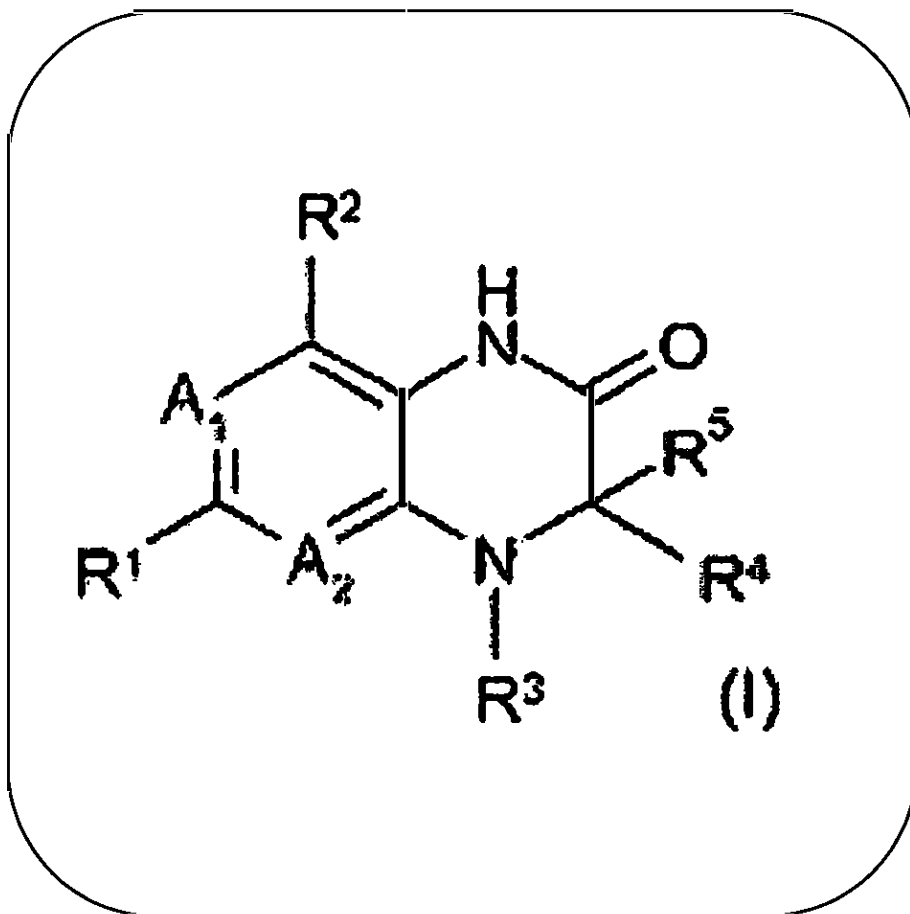
10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/058876 A1

Descripción:

Páginas 15 en el idioma original

Páginas 14 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

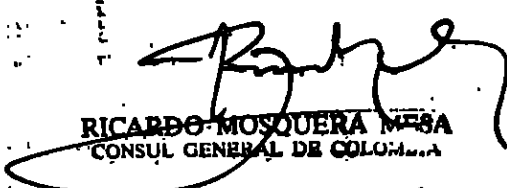
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil nr. HK 8 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

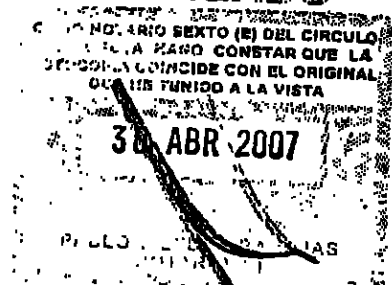
Munich, 18 de Diciembre de 1995

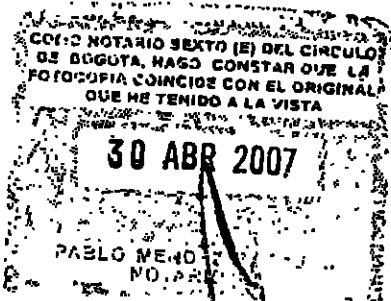

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$ 6.-
Fondo Rotatorio	US \$ 100.-
Tasa consular	US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
Hoy ENE - 14 A 11:44
SECRETARIA DE LEGALIZACIONES
UNIDAD DE BOGOTA D C

COLOMBIA
1-04-5133-0007

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

**REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY**

9255
0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nª 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____ Ingelheim

Ingelheim am Rhein 12-12-1995

**BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**

in/en

ppg.

ppd.

Dr. Dieter Laydien

Dr. Gerhard Huber

Signature

Firma

CAVELIER ABOGADOS
WPIQUE-1 (MINUTA Nº 12.1.1.2.5)

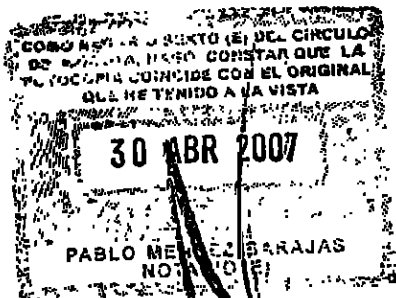
PABLO HERNANDEZ

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor ihr gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

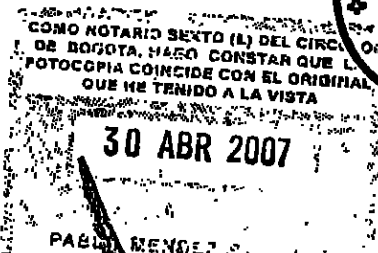
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Böhringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hüh

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschriften des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgehante zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1987
BGBI. I S. 661
DM
Mainz, den 13. DEZ 1995

Amtshaupter



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hans Paul Tillerberg

7

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

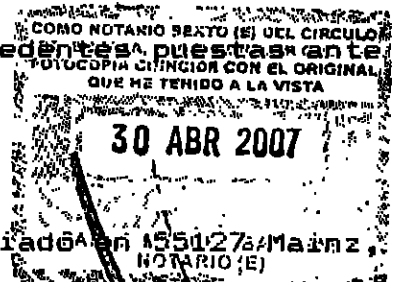
Protocolo notarial No. 2659/95 y

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes a puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución No. 595 Minustien



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

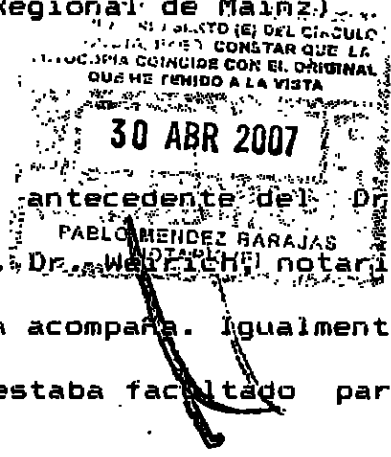
del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz.)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.



Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

LUZ ARRIAGA DE...
TRADUCCION...
Resolución No. 558 Ministere

9

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,--)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas anteriores por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA E INTERPRETE JURADA

3

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

30 ABR 2007

PABLO MELOZ MARAJAS
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Handwritten signature]

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



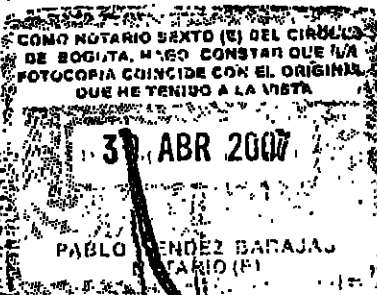
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Handwritten signature]
CUYA FIRMA
AUTORIZA
LAS FUNCIONES



TELEFAX: (57) (1) 2214850
TELEX: 45479 CAYE CQ
(2317407375 CAYE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAYE
TELEFONO (57) (1) 2120199
CABLES: CAYELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

COMO NOTARIO DEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 ABR 2007
PABLO MONDIZ
NOTARIO

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C. 11 ENF 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

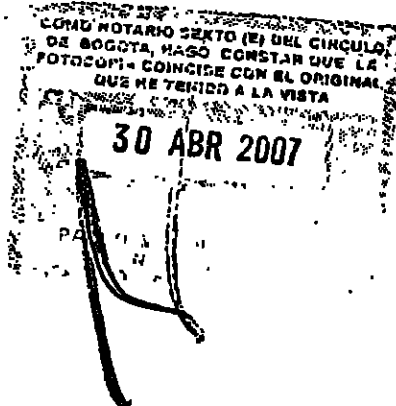
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

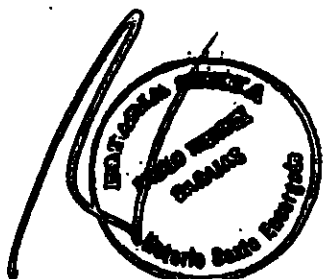
quien(es) exhibió(aron) la(s) c.

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia es firma esta Diligencia.



Emilio Ferrer



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Juni 2006 (08.06.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/058876 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 475/00 (2006.01)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/056291

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AU, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. November 2005 (29.11.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 058 337.4
2. Dezember 2004 (02.12.2004) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (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, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von DE, US): BOEHRINGER INGELHEIM INTER-
NATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

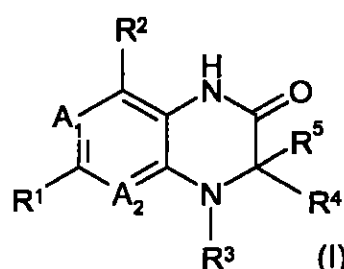
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DURAN, Adll
[DE/DE]; Kastanienweg 8, 88400 Rissegg (DE). LINZ,
Guenter [DE/DE]; Eschenweg 6, 88441 Mitteltiberach
(DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ANNELATED PIPERAZIN-2-ONE DERIVATIVES AND INTERMEDIATES OF
SAID METHOD

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ANNELIERTEN PIPERAZIN-2-ON DERIVATEN SOWIE ZWI-
SCHENPRODUKTE DES VERFAHRENS



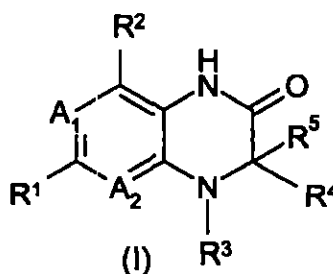
(57) Abstract: The invention relates to a method for producing the annelated
piperazin-2-one derivatives of general formula (I), wherein R¹ to R⁵, A₁ and A₂ are defined
as in the claims and the description. The invention especially relates to the production of
7,8-dihydro-5H-pteridin-6-one derivatives.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von an-
nelierten Piperazin-2-on Derivaten der allgemeinen Formel (I), wobei die Reste R₁ bis R₅,
A₁ und A₂ die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben,
insbesondere die Herstellung von 7,8-Dihydro-5H- pteridin-6-on Derivaten.

WO 2006/058876 A1

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ANNELIERTEN PIPERAZIN-2-ON DERIVATEN SOWIE
ZWISCHENPRODUKTE DES VERFAHRENS

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von annelierten Piperazin-2-on
Derivaten der allgemeinen Formel (I)



- 10 wobei die Reste R¹ bis R⁵ die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten
Bedeutungen haben, insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von 7,8-Dihydro-5H-
pteridin-6-on Derivaten.

15 Hintergrund der Erfindung

- Pteridinon-Derivate sind als Wirkstoffe mit antiproliferativer Wirkung aus dem Stand
der Technik bekannt. WO 03/020722 beschreibt die Verwendung von
Dihydropteridinonderivaten zur Behandlung von Tumorerkrankungen sowie Verfahren
20 zu deren Herstellung.

- 7,8-Dihydro-5H-pteridin-6-on Derivate der Formel (I) stellen wichtige
Zwischenprodukte in der Synthese solcher Wirkstoffe dar. Für ihre Herstellung wurden
bisher Reduktionsmethoden auf Nitroverbindungen der unten beschriebenen Formel (II)
25 angewandt, welche zu stark gefärbten Produktgemischen führten und aufwendige
Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte erforderlich machten.

WO 96/36597 beschreibt die katalytische Hydrierung von Nitroverbindungen mittels Edelmetallkatalysatoren unter Zusatz einer Vanadiumverbindung, wobei als Endprodukte freie Amine, aber keine Laktame, offenbart werden.

- 5 Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), insbesondere von 7,8-Dihydro-5H-pteridin-6-on Derivaten, bereitzustellen.

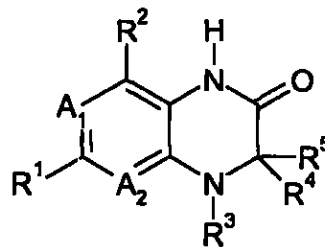
Detaillierte Beschreibung der Erfindung

10

Die vorliegende Erfindung löst die vorstehend genannte Aufgabe über das im folgenden beschriebene Syntheseverfahren für Verbindungen der Formel (I).

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen

- 15 der allgemeinen Formel I



(I)

20 worin

R¹ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Fluor, Brom, Methansulfonyl, Ethansulfonyl, Trifluormethansulfonyl, para-Toluolsulfonyl, CH₃S(=O)- und PhenylS(=O)-

R² Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl,

- 25 R³ Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkinyl und C₆-C₁₄-Aryl, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verbrücktem C₃-C₁₂-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Cycloalkenyl, C₇-C₁₂-

Polycycloalkyl, C₇-C₁₂-Polycycloalkenyl, C₅-C₁₂-Spirocycloalkyl und gesättigtes oder ungesättigtes C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält,

R⁴, R⁵ gleich oder verschieden, Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-

5 Alkyl, oder

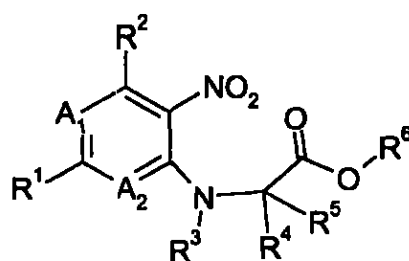
R⁴ und R⁵ gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann, oder

R⁴ und R³ oder R⁵ und R³ gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte C₃-C₄-Alkylbrücke, die gegebenenfalls 1 Heteroatom enthalten kann,

10 und

A₁ und A₂ gleich oder verschieden, -CH= oder -N=, vorzugsweise -N=, bedeuten,

wobei eine Verbindung der Formel II



15

(II)

worin

20 R¹-R⁵ und A₁, A₂ die angegebene Bedeutung aufweisen und

R⁶ C₁-C₄-Alkyl bedeutet,

a) in Anwesenheit eines Hydrierkatalysators mit Wasserstoff hydriert wird und

b) eine Kupfer-, Eisen- oder Vanadium-Verbindung zugegeben wird,

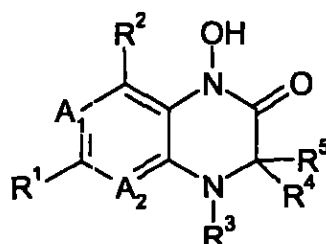
wobei die Schritte a) und b) gleichzeitig oder nacheinander erfolgen können.

25

Bevorzugt ist ein Verfahren, wobei die Hydrierung der Verbindung der Formel II direkt in Anwesenheit des Hydrierkatalysators und der Kupfer-, Eisen- oder Vanadium-Verbindung zur Verbindung der Formel I durchgeführt wird.

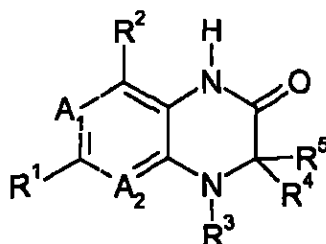
Besonders bevorzugt ist ein Verfahren, wobei nach dem ersten Hydrierungsschritt a) zunächst das Zwischenprodukt der Formel III erhalten wird, das gegebenenfalls isoliert werden kann,

5



(III)

- 10 und anschließend in Gegenwart von einem Hydrierkatalysator und einer Kupfer-, Eisen- oder Vanadium-Verbindung zu einer Verbindung der Formel I weiterreduziert wird



(I)

15

- Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren, wobei der Hydrierkatalysator ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Rhodium, Ruthenium, Iridium, Platin, Palladium und Nickel
 20 vorzugsweise Platin, Palladium und Raney-Nickel. Insbesondere bevorzugt ist Platin. Platin kann in metallischer Form oder oxidiert Form als Platinoxid auf Trägern wie z.B. Aktivkohle, Siliziumdioxid, Aluminiumoxid, Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Calciumsulfat, Bariumsulfat, Titandioxid, Magnesiumoxid, Eisenoxid, Bleioxid, Bleisulfat oder Bleicarbonat und gegebenenfalls zusätzlich dotiert mit Schwefel oder

Blei verwendet werden. Bevorzugtes Trägermaterial ist Aktivkohle, Siliziumdioxid oder Aluminiumoxid.

- Bevorzugte Kupfer-Verbindungen sind Verbindungen in denen Kupfer die
- 5 Oxidationsstufen I oder II einnimmt, beispielsweise die Halogenide des Kupfers wie z.B. CuCl, CuCl₂, CuBr, CuBr₂, CuI oder CuSO₄. Bevorzugte Eisen-Verbindungen sind Verbindungen in denen Eisen die Oxidationsstufen II oder III einnimmt, beispielsweise die Halogenide des Eisens wie z.B. FeCl₂, FeCl₃, FeBr₂, FeBr₃, FeF₂ oder andere Eisenverbindungen wie z.B. FeSO₄, FePO₄ oder Fe(acac)₂.
- 10 Bevorzugte Vanadium-Verbindungen sind Verbindungen in denen Vanadium die Oxidationsstufen 0, II, III, IV oder V einnimmt, beispielsweise anorganische oder organische Verbindungen oder Komplexe wie z.B. V₂O₃, V₂O₅, V₂O₄, Na₄VO₄, NaVO₃, NH₄VO₃, VOCl₂, VOCl₃, VOSO₄, VCl₂, VCl₃, Vanadiumoxobis(1-phenyl-1,3-butandionat), Vanadiumoxotriisopropoxid, Vanadium(III)acetylacetonat [V(acac)₃] oder
- 15 Vanadium(IV)oxyacetylacetonat [VO(acac)₂]. Besonders bevorzugt ist Vanadium(IV)oxyacetylacetonat [VO(acac)₂].

- Die Kupfer-, Eisen- oder Vanadium-Verbindung kann wahlweise entweder direkt zu Beginn der Hydrierung eingesetzt werden oder nach Bildung der Zwischenstufe der
- 20 Formel (III).

- Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren, worin die Menge an zugesetztem Hydrier-Katalysator zwischen 0.1 und 10 Gewichts-% bezogen auf die eingesetzte Menge der Verbindung der Formel (II) liegt.

25

- Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren, worin die Menge an eingesetzter Kupfer-, Eisen- oder Vanadium-Verbindung zwischen 0.01 und 10 Gewichts-% bezogen auf die eingesetzte Menge der Verbindung der Formel (II) liegt.
- 30 Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren, worin die Reaktion durchgeführt wird in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Dipolaren, aprotischen Lösungsmitteln, beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan; Alkoholen, beispielsweise

Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, die verschiedenen isomeren Alkohole des Butans und Pentans; Ethern, beispielsweise Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethoxyethan; Estern, beispielsweise Ethylacetat, 2-Propylacetat oder 1-Butylacetat; Ketonen, beispielsweise Aceton, Methylethylketon oder Methylisobutylketon; Carbonsäuren, beispielsweise Essigsäure; Apolaren Lösungsmitteln, beispielsweise Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Methylcyclohexan, sowie aus Acetonitril, Methylenchlorid und Wasser.

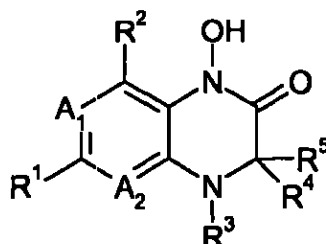
Die Lösungsmittel können auch als Gemische eingesetzt werden.

Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren, worin die Reaktionstemperatur zwischen 0 °C und 150 °C, vorzugsweise zwischen 20 °C und 100 °C liegt.

Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren, worin der Wasserstoffdruck 1 bar bis 100 bar beträgt.

15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (III)



(III)

20

worin R¹ bis R⁵ die angegebene Bedeutung aufweisen können.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (III) sind diejenigen wobei A₁ und A₂ gleich -N= bedeuten.

25

Die Aufarbeitung der Umsetzungen erfolgt nach gängigen Methoden z.B. über extraktive Reinigungsschritte oder Fäll- und Kristallisations-Prozeduren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren, Diastereomeren oder Racemate, in

Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren, beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, oder organische Säuren, wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder

5 Methansulfonsäure, vorliegen.

Als Alkylgruppen sowie Alkylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind, werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 - 6, besonders bevorzugt 1-4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, beispielsweise werden

10 genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl und Dodecyl. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl und Dodecyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die

15 Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl, die Bezeichnung Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl etc.

In den vorstehend genannten Alkylgruppen können gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese

20 Alkylgruppen durch Fluor substituiert sein. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkylgruppe ersetzt sein.

Als Alkylbrücke werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Ethylen, Propylen-,

25 Isopropylen-, n-Butylen, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc. Brücken bezeichnet. Besonders bevorzugt sind Etyhlen, Propylen- und Butylen-Brücken. In den genannten Alkylbrücken können gegebenenfalls 1 bis 2 C-Atome durch ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ersetzt sein.

30

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 - 6 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 2 - 3 Kohlenstoffatomen betrachtet, soweit sie

mindestens eine Doppelbindung aufweisen. Beispielsweise werden genannt: Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl etc. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propenyl, Eutenyl etc. sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Butenyl 1-Butenyl, 2-Butenyl,
 5 3-Butenyl, 1-Methyl-1-Propenyl, 1-Methyl-2-Propenyl, 2-Methyl-1-Propenyl, 2-Methyl-2-Propenyl und 1-Ethyl-1-Ethenyl.

In den vorstehend genannten Alkenylgruppen können, soweit nicht anders beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein.
 10 Beispielsweise können diese Alkylgruppen durch die Halogenatome Fluor substituiert sein. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkenylgruppe ersetzt sein.

Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte
 15 und unverzweigte Alkynylgruppen mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl etc., vorzugsweise Ethinyl oder Propinyl.

In den vorstehend genannten Alkynylgruppen können, soweit nicht anders beschrieben,
 20 gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkylgruppen Fluor substituiert sein. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkynylgruppe ersetzt sein.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen,
 25 vorzugsweise 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Phenyl, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: OH, NO₂, CN, OMe, -OCHF₂, -OCF₃, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor, C₁-C₁₀-Alkyl, vorzugsweise C₁-C₅-Alkyl, bevorzugt C₁-C₃-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, -O-C₁-C₃-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl oder -O-Ethyl, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl oder -O-Ethyl, -CONH₂.
 30

Als Cycloalkylreste werden Cycloalkylreste mit 3 - 12 Kohlenstoffatomen
 beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder
 Cyclooctyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet,
 wobei jeder der vorstehend genannten Cycloalkylreste gegebenenfalls ferner einen oder
 5 mehrere Substituenten tragen kann, beispielsweise: OH, NO₂, CN, OMe, -OCHF₂, -
 OCF₃ oder Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor, C₁-C₁₀-Alkyl, vorzugsweise
 C₁-C₅-Alkyl, bevorzugt C₁-C₃-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl,
 -O-C₁-C₃-Alkyl, vorzugsweise -O-Methyl oder -O-Ethyl, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl,
 vorzugsweise -COO-Methyl oder -COO-Ethyl oder -CONH₂. Besonders bevorzugte
 10 Substituenten der Cycloalkylreste sind =O, OH, Methyl oder F.

Als Cycloalkenylreste werden Cycloalkylreste mit 3 - 12 Kohlenstoffatomen, die
 mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise Cyclopropenyl,
 Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl, vorzugsweise
 15 Cyclopropenyl, Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl bezeichnet, wobei jeder der
 vorstehend genannten Cycloalkenylreste gegebenenfalls ferner einen oder mehrere
 Substituenten tragen kann.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.
 20

Als Heterocycloalkylreste werden, soweit in den Definitionen nicht anders beschrieben,
 3 bis 12 gliedrige, vorzugsweise 5- ,6- oder 7-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte
 Heterocyclen, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten
 können, beispielsweise Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran,
 25 γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan,
 Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazolin, Imidazolidin, Tetrazol,
 Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin,
 Thiomorpholin, Diazepan, Oxazin, Tetrahydro-oxazinyl, Isothiazol, Pyrazolidin
 genannt, vorzugsweise Morpholin, Pyrrolidin, Piperidin oder Piperazin, genannt, wobei
 30 der Heterocyclen gegebenenfalls Substituenten tragen kann, beispielsweise C₁-C₄-
 Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl.

Als Polycycloalkylreste werden gegebenenfalls substituierte, Bi-, Tri-, Tetra- oder pentacyclische Cycloalkylreste, beispielsweise Pinan, 2,2,2-Octan, 2,2,1-Heptan oder Adamantan, bezeichnet. Als Polycycloalkenylreste werden gegebenenfalls verbrückte oder/und substituierte, 8- gliedrige Bi-, Tri-, Tetra- oder pentacyclische

5 Cycloalkenylreste, vorzugsweise Bicycloalkenyl- oder Tricycloalkenylreste, sofern sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise Norbornen, bezeichnet. Als Spiroalkylreste werden gegebenenfalls substituierte spirocyclische C₅-C₁₂ Alkylreste bezeichnet.

10 Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, besonders bevorzugt Chlor.

Der Substituent R¹ kann ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Fluor, Brom, Methansulfonyl, Ethansulfonyl, Trifluormethansulfonyl und para-

15 Toluolsulfonyl, vorzugsweise Chlor bedeuten.

Der Substituent R² kann Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl, bevorzugt Wasserstoff, bedeuten.

20 Der Substituent R³ kann Wasserstoff, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkynyl, und C₆-C₁₄-Aryl, vorzugsweise Phenyl, oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls

25 substituiertem und/oder verbrücktem C₃-C₁₂-Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopentyl, C₃-C₁₂-Cycloalkenyl, C₇-C₁₂-Polycycloalkyl, C₇-C₁₂-Polycycloalkenyl, C₅-C₁₂-Spirocycloalkyl und gesättigtes oder ungesättigtes C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält, bedeuten.

30

Die Substituenten R⁴, R⁵ sind gleich oder verschieden und können Wasserstoff, oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl,

oder R^4 und R^5 gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann,
oder R^4 und R^3 oder R^5 und R^3 gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte C_3 - C_4 -Alkylbrücke, die gegebenenfalls 1 Heteroatom enthalten kann,

5 bedeuten.

A_1 und A_2 können gleich oder verschieden, $-CH=$ oder $-N=$, vorzugsweise $-N=$, bedeuten.

10 R^6 kann einen C_1 - C_4 -Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, bedeuten.

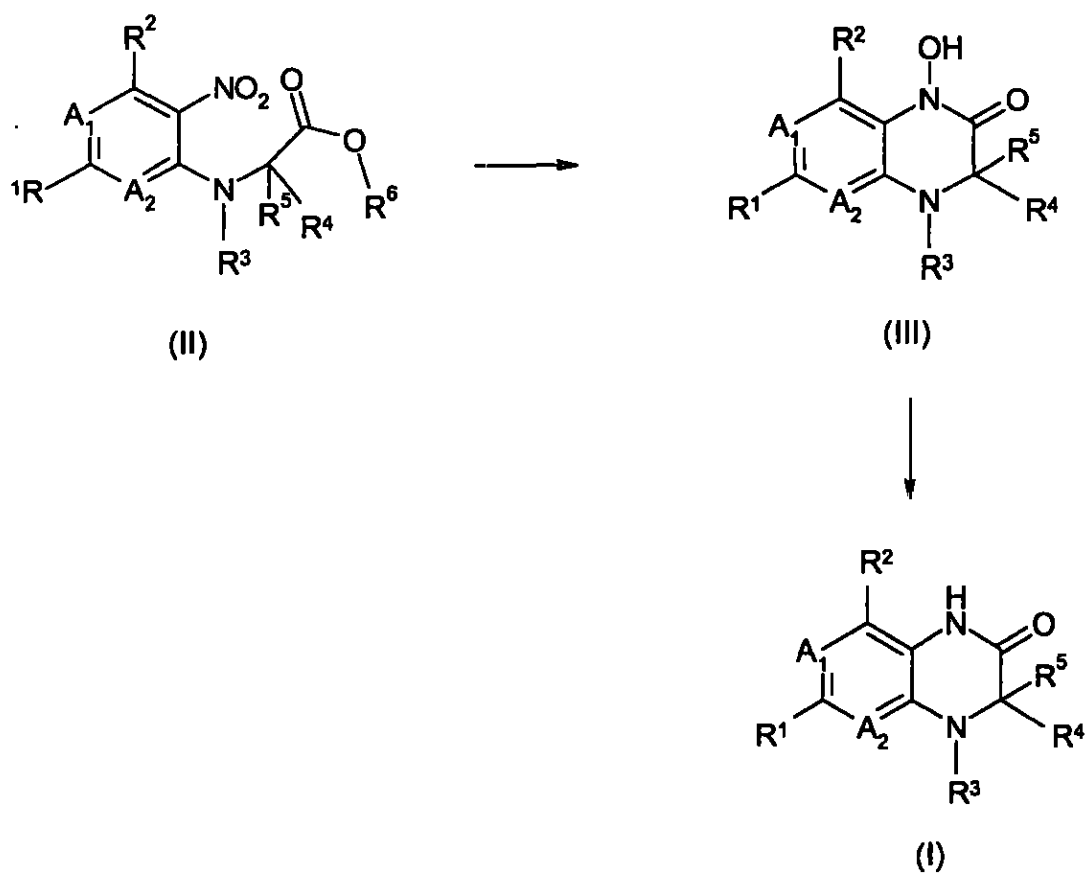
Die Herstellung der Verbindung der Formel (II) kann nach literaturbekannten Methoden, beispielsweise analog den in WO 03/020722 beschriebenen Synthesen erfolgen.

15

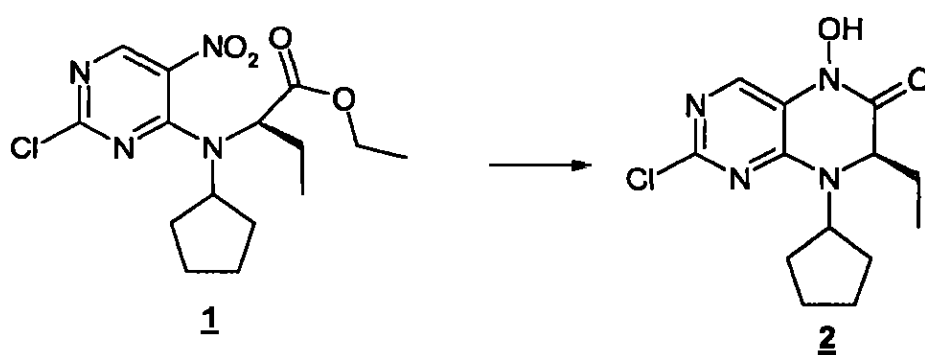
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können u.a. in Analogie zu nachfolgendem Synthesebeispielen synthetisiert werden. Diese Beispiele sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweise zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf dessen Gegenstand zu beschränken. Die allgemeine

20 Synthese ist in Schema (1) dargestellt.

Schema 1



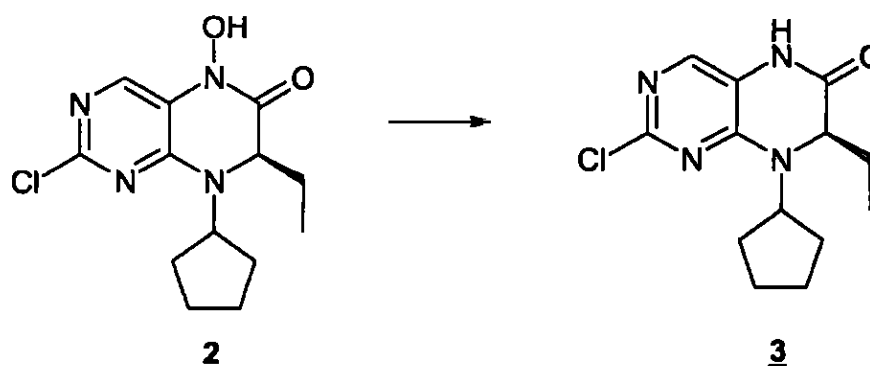
Synthese von (7R)-2-Chlor-8-cyclopentyl-7-ethyl-5-hydroxy-7,8-dihydro-5H-
5 pteridin-6-on



- 30 g (84.2 mmol) von 1 werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 3 g Pt/C (5%) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 5 h bei 35°C und einem Wasserstoffdruck von 4 bar hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit ca. 30 ml Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält 25,6g
- 5 von Produkt 2 als gelben Feststoff.
- ¹H-NMR (400 MHz) (DMSO_{d6}): δ 11.05 (bs 1H); 7.85 (s 1H); 4.47-4.45 (dd 1H); 4.16-4.08 (t 1H); 1.95-1.67 (m 10H); 0.80-0.73 (t 3H)

Synthese von (7R)-2-Chlor-8-cyclopentyl-7-ethyl-7,8-dihydro-5H-pteridin-6-on

10



- 15 5,22 g (17,6 mmol) von 2 werden in 55 ml Tetrahydrofuran gelöst. 520 mg Pt-C (5%) und 250 mg Vanadium(IV)oxyacetylacetonat werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden bei 20°C und einem Wasserstoffdruck von 4 bar hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit ca. 15 ml Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft.
- 20 Man erhält 5,0 g von Produkt 3 als gelbes Pulver.
- ¹H-NMR (400 MHz) (DMSO_{d6}): δ 11.82 (bs 1H); 7.57 (s 1H); 4.24-4.21 (dd 1H); 4.17-4.08 (m 1H); 1.97-1.48 (m 10H); 0.80-0.77 (t 3H).

- 25 Synthese von: (7R)-2-Chlor-8-cyclopentyl-7-ethyl-7,8-dihydro-5H-pteridin-6-on

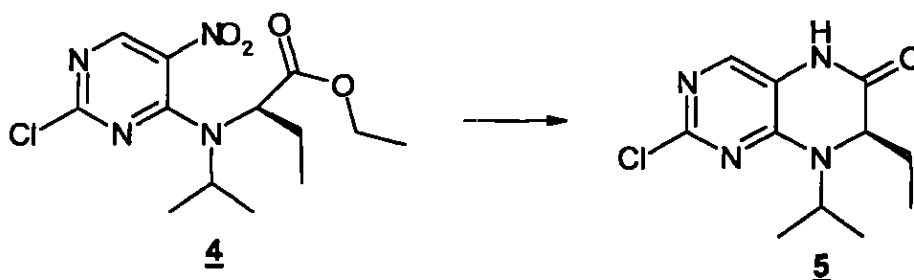
Zu einer Lösung von 700g (1,96 mol) von 1 in 700 ml Tetrahydrofuran gibt man 70g Pt/C (5%). Die Reaktionsmischung wird 2,5 Stunden bei 35°C und einem Wasserstoffdruck von 4 bar bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Autoklav wird geöffnet und man gibt 35g Vanadium(IV)oxyacetylacetonat zu. Man hydriert weitere 2,5 Stunden bei 35°C und einem Wasserstoffdruck von 4 bar. Es wird 5 filtriert und der Rückstand mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 2.75 L Aceton gelöst und durch Zusatz von ebenso viel entmineralisiertem Wasser gefällt. Der Feststoff wird abgenutscht und mit einem Aceton/Wasser Gemisch (1:1), anschließend mit tert.-
10 Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknung erhält man 551g von Produkt 3.

Synthese von: (7R)-2-Chlor-8-cyclopentyl-7-ethyl-7,8-dihydro-5H-pteridin-6-on

15 30g (84 mmol) von 1 werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst. 3g Pt/C (5%) und 1,5g Vanadium(IV)oxyacetylacetonat werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei 35°C und einem Wasserstoffdruck von 4 bar bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Es wird filtriert, der Rückstand mit Tetrahydrofuran gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 118 ml
20 Aceton gelöst und durch Zusatz von ebenso viel entmineralisiertem Wasser gefällt. Der Feststoff wird abgenutscht und mit einem Aceton/Wasser Gemisch (1:1) und anschließend mit tert.-Butylmethylether gewaschen. Nach Trocknung erhält man 18g von Produkt 3.

25

Synthese von: (7R)-2-Chlor-7-ethyl-8-isopropyl-7,8-dihydro-5H-pteridin-6-on

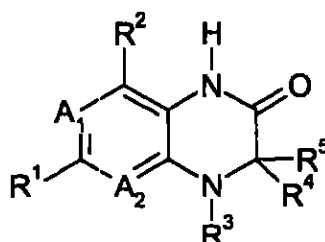


10g (316 mmol) von 4 werden in 800 ml Tetrahydrofuran und 200 ml Isopropanol gelöst. 10g Pt/C (5%) und 5g Vanadium(IV)oxyacetylacetonat werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei 35°C und einem Wasserstoffdruck von 4 bar
5 bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Es wird filtriert und das Filtrat bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. 150 ml Isopropanol werden zugegeben und die Suspension bis zur vollständigen Lösung auf 70-80°C erwärmt. Nach Zugabe von 600 ml entmineralisiertem Wasser wird das Produkt zur Kristallisation gebracht. Es wird abgesaugt und mit entmineralisiertem Wasser gewaschen. Nach Trocknung erhält
10 man 68g von Produkt 5.
¹H-NMR (400 MHz) (DMSO_{d6}): δ 10.81 (bs 1H); 7.56 (s 1H); 4.37-4.24 (m 2H); 1.89-1.65 (m 2H); 1.34-1.31 (m 6H); 0.80-0.73 (t 3H)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



(I)

10 worin

R¹ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Fluor, Brom, Methansulfonyl, Ethansulfonyl, Trifluormethansulfonyl, para-Toluolsulfonyl, CH₃S(=O)- und PhenylS(=O)-,

R² Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl,

15 R³ Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkynyl und C₆-C₁₄-Aryl, oder

ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem und/oder verbrücktem C₃-C₁₂-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Cycloalkenyl, C₇-C₁₂-Polycycloalkyl, C₇-C₁₂-Polycycloalkenyl, C₅-C₁₂-Spirocycloalkyl und gesättigtes oder ungesättigtes C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, das 1 bis 2 Heteroatome enthält,

20 R⁴, R⁵ gleich oder verschieden, Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₆-Alkyl, oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylbrücke, die 1 bis 2 Heteroatome enthalten kann, oder

R⁴ und R³ oder R⁵ und R³ gemeinsam eine gesättigte oder ungesättigte C₃-C₄-Alkylbrücke, die gegebenenfalls 1 Heteroatom enthalten kann,

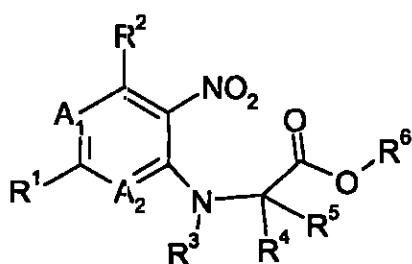
und

A₁ und A₂ gleich oder verschieden, -CH= oder -N= ,

bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel II

5



(II)

10 worin

R¹ bis R⁵, A₁ und A₂ die angegebene Bedeutung aus dem Anspruch 1 haben und
R⁶ C₁-C₄-Alkyl bedeutet,

- a) in Anwesenheit eines Hydrierkatalysators mit Wasserstoff hydriert wird und
- b) eine Kupfer-, Eisen- oder Vanadium-Verbindung zugegeben wird,

15 wobei die Schritte a) und b) gleichzeitig oder nacheinander erfolgen können.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt b) eine
Kupfer-Verbindung zugegeben wird.

20 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt b) eine
Eisen-Verbindung zugegeben wird.

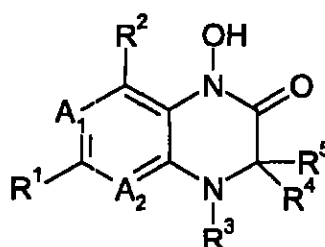
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt b) eine
Vanadium-Verbindung zugegeben wird.

25

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die
Schritte a) und b) nacheinander erfolgen.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass nach dem ersten Schritt a) zunächst das Zwischenprodukt der Formel III erhalten wird, das gegebenenfalls isoliert werden kann,

5



(III)

und daß nach dem anschließend Schritt b) eine Verbindung der Formel I erhalten wird.

10

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Schritte a) und b) gleichzeitig erfolgen.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Hydrierkatalysator ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Rhodium, Ruthenium, Iridium, Platin, Palladium und Nickel.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge an zugesetztem Hydrierkatalysator zwischen 0.1 und 10 Gewichts-% bezogen auf die eingesetzte Menge der Verbindung der Formel (II) liegt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge an zugesetzter Kupfer-, Eisen- oder Vanadium-Verbindung zwischen 0.01 und 10 Gewichts-% bezogen auf die eingesetzte Menge der Verbindung der Formel (II) liegt.

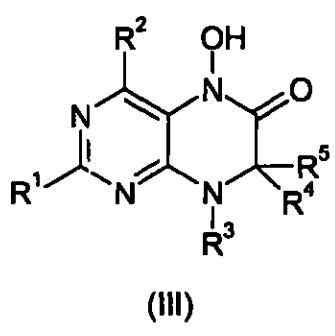
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus dipolaren, aprotischen Lösungsmitteln, Alkoholen, Ethern,

Estern, Carbonsäuren, apolaren Lösungsmitteln, Acetonitril, Methylenchlorid und Wasser, durchgeführt wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die
5 Reaktionstemperatur zwischen 0 °C und 150 °C liegt.

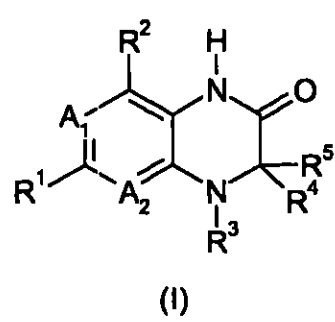
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Wasserstoffdruck 1 bar bis 100 bar beträgt.

10 14. Verbindung der Formel (III)



15 worin R¹ bis R⁵ die angegebene Bedeutung aus dem Anspruch 1 haben.

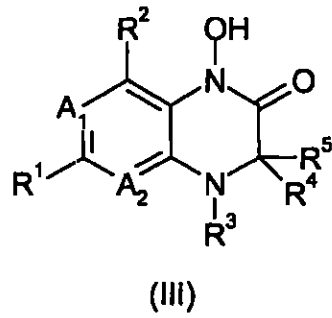
15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



20

worin
R¹ bis R⁵, A₁ und A₂ die angegebene Bedeutung aus dem Anspruch 1 haben,
dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel III

25

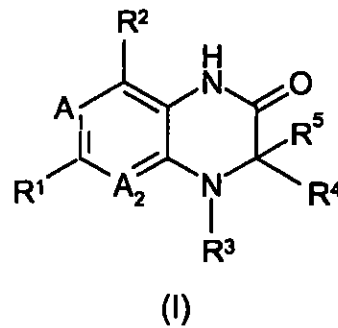


worin

- 5 R^1 bis R^5 und A_1 , A_2 die angegebene Bedeutung aus dem Anspruch 1 haben, in Anwesenheit eines Hydrierkatalysators und eine Kupfer-, Eisen- oder Vanadium-Verbindung mit Wasserstoff hydriert wird.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von annelierten Piperazin-2-on
5 Derivaten der allgemeinen Formel (I)

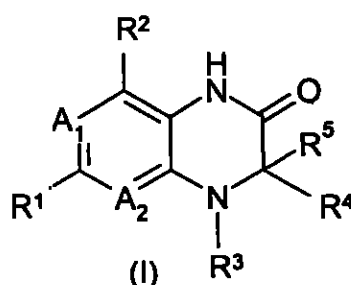


10 wobei die Reste R¹ bis R⁵, A₁ und A₂ die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, insbesondere die Herstellung von 7,8-Dihydro-5H-pteridin-6-on Derivaten.

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS CONDENSADOS DE PIPERAZIN-2-ONA, ASÍ COMO PRODUCTOS INTERMEDIOS DEL PROCEDIMIENTO

5

La invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados condensados de piperazin-2-ona de fórmula general (I)



10

en la cual los radicales R¹ hasta R⁵ tienen los significados que se indican en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, en especial a un procedimiento para preparar derivados de 7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona.

15 Antecedentes de la invención

En el estado de la técnica se conocen derivados de pteridinona como sustancias activas con acción antiproliferativa. El documento WO 03/020722 describe el empleo de derivados de dihidropteridinona para tratar enfermedades tumorales, y

20 procedimientos para su preparación.

Los derivados de 7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona de fórmula (I) constituyen importantes productos intermedios en la síntesis de estas sustancias activas. Hasta ahora, para prepararlos se han aplicado a nitrocompuestos de fórmula (II) descrita más

25 adelante, métodos de reducción que conducían a mezclas de productos fuertemente coloreadas, y que hacían necesarios costosos pasos de elaboración y de purificación.

El documento WO 96/36597 describe la hidrogenación catalítica de nitrocompuestos por medio de catalizadores de metal noble con adición de un

30 compuesto de vanadio, siendo publicados como productos finales aminas libres, pero

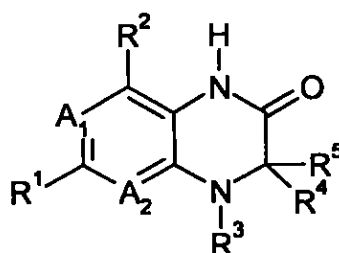
no lactamas.

Es misión de la presente invención ofrecer un procedimiento mejorado para preparar compuestos de fórmula (I), en especial derivados de 7,8-dihidro-5H-pteridin-
5 -6-ona.

Descripción detallada de la invención

La presente invención resuelve la misión antes mencionada a través del procedimiento de síntesis para compuestos de fórmula (I) que se describe a continuación.

Es objeto de la invención, por tanto, un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general I



(I)

en la cual

R¹ significa un radical seleccionado del grupo compuesto por cloro, fluoro, bromo, metansulfonilo, etansulfonilo, trifluorometansulfonilo, para-toluensulfonilo, CH₃S(=O)- y fenilS(=O)-,

R² significa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

R³ significa hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ y arilo C₆-C₁₄, eventualmente sustituidos, o bien

un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, policicloalquilo C₇-C₁₂, policicloalquenilo C₇-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₂ eventualmente sustituidos y/o puenteados, y heterocicloalquilo C₃-C₁₂ saturado o insaturado, que contiene 1 a 2 heteroátomos, eventualmente sustituido y/o puenteado,

R^4 , R^5 , iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 eventualmente sustituido, o bien

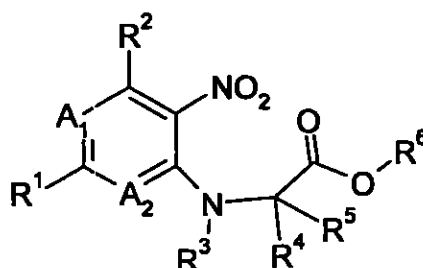
R^4 y R^5 significan juntos un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, que puede contener 1 a 2 heteroátomos, o bien

5 R^4 y R^3 o R^5 y R^3 significan juntos un puente de alquilo C_3-C_4 saturado o insaturado, que eventualmente puede contener 1 heteroátomo,

y

A_1 y A_2 , iguales o diferentes, significan $-CH=$ o $-N=$, preferiblemente $-N=$,

10 en el cual un compuesto de fórmula II



(II)

15

en la cual

R^1-R^5 y A_1 , A_2 tienen el significado que se ha indicado y

R^6 significa alquilo C_1-C_4 ,

a) es hidrogenado con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, y

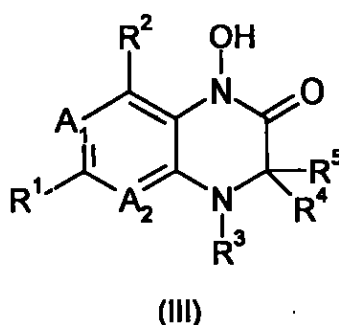
20 b) se le añade un compuesto de cobre, de hierro o de vanadio, pudiendo efectuarse los pasos a) y b) simultánea o sucesivamente.

Se prefiere un procedimiento en el cual la hidrogenación del compuesto de fórmula II se realiza directamente en presencia del catalizador de hidrogenación y del compuesto de cobre, de hierro, o de vanadio, para proporcionar el compuesto de fórmula I.

Se prefiere de manera especial un procedimiento en el cual, tras el primer paso de hidrogenación a) se obtiene primeramente el producto intermedio de fórmula III,

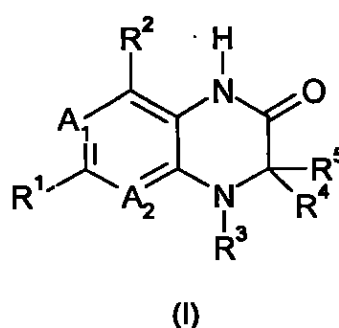
30

que eventualmente puede ser aislado,



5

y a continuación se continúa la reducción en presencia de un catalizador de hidrogenación y de un compuesto de cobre, de hierro, o de vanadio, para proporcionar un compuesto de fórmula I



10

Se prefiere también un procedimiento en el cual el catalizador de hidrogenación está seleccionado del grupo compuesto por rodio, rutenio, iridio, platino, paladio y níquel, preferiblemente platino, paladio y níquel-Raney. El platino es especialmente preferido. Se puede emplear platino en forma metálica o en forma oxidada como óxido de platino, sobre soportes tales como, por ejemplo, carbón activo, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, sulfato de bario, dióxido de titanio, óxido de magnesio, óxido de hierro, óxido de plomo, sulfato de plomo o carbonato de plomo, y eventualmente dotado adicionalmente de azufre o de plomo. El material de soporte preferido es el carbón activo, el dióxido de silicio, o el óxido de aluminio.

15

20

Los compuestos de cobre preferidos son aquellos compuestos en los cuales el cobre toma los estados de oxidación I o II, por ejemplo los halogenuros de cobre tales como, por ejemplo, CuCl, CuCl₂, CuBr, CuBr₂, CuI o CuSO₄. Son compuestos de

25

hierro preferidos aquellos compuestos en los cuales el hierro toma los estados de oxidación II o III, por ejemplo los halogenuros de hierro tales como, por ejemplo, FeCl_2 , FeCl_3 , FeBr_2 , FeBr_3 , FeF_2 u otros compuestos de hierro tales como, por ejemplo, FeSO_4 , FePO_4 o $\text{Fe}(\text{acac})_2$.

5

Son compuestos de vanadio preferidos aquellos compuestos en los cuales el vanadio toma los estados de oxidación 0, II, III, IV o V, por ejemplo compuestos inorgánicos u orgánicos, o complejos, tales como por ejemplo V_2O_3 , V_2O_5 , V_2O_4 , Na_4VO_4 , NaVO_3 , NH_4VO_3 , VOCl_2 , VOCl_3 , VOSO_4 , VCl_2 , VCl_3 , oxobis(1-fenil-1,3-
10 utandionato) de vanadio, oxotrisopropóxido de vanadio, acetilacetato de vanadio(III) $[\text{V}(\text{acac})_3]$, o bien oxiacetilacetato de vanadio(IV) $[\text{VO}(\text{acac})_2]$. Se prefiere especialmente oxiacetilacetato de vanadio(IV) $[\text{VO}(\text{acac})_2]$.

El compuesto de cobre, de hierro o de vanadio puede ser empleado, a elección, o bien directamente al comienzo de la hidrogenación, o bien una vez formado el
15 intermedio de fórmula (III).

Se prefiere también un procedimiento en el cual la cantidad de catalizador de hidrogenación añadido se sitúa entre 0,1 y 10% en peso, referida a la cantidad de
20 compuesto de fórmula (II) empleada.

Se prefiere también un procedimiento en el cual la cantidad de compuesto de cobre, de hierro o de vanadio, empleado, se sitúa entre 0,01 y 10% en peso, referida a la cantidad de compuesto de fórmula (II) empleada.

25

Se prefiere también un procedimiento en el cual la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo compuesto por disolventes apróticos dipolares, por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido o sulfolano; alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, los
30 distintos alcoholes isómeros del butano y del pentano; éteres, por ejemplo dietiléter, metil-*t*-butiléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano; ésteres, por ejemplo acetato de etilo, acetato de 2-propilo, o acetato de 1-butilo; cetonas, por ejemplo acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona; ácidos carboxílicos, por ejemplo ácido acético; disolventes apolares, por ejemplo tolueno, xileno,
35 ciclohexano o metilciclohexano, así como acetonitrilo, cloruro de metileno y agua. Los

disolventes pueden emplearse también como mezclas.

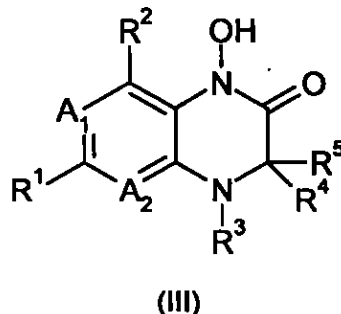
Se prefiere también un procedimiento en el cual la temperatura de reacción se sitúa entre 0°C y 150°C, preferiblemente entre 20°C y 100°C.

5

Se prefiere también un procedimiento en el cual la presión de hidrógeno asciende a un valor de 1 bar a 100 bares.

Es otro objeto de la invención un compuesto de fórmula (III)

10



en la cual R¹ hasta R⁵ pueden tener el significado que se ha indicado.

15

Son compuestos de fórmula (III) preferidos aquellos en los cuales A₁ y A₂ significan -N=.

La elaboración de las reacciones se efectúa según métodos habituales, por ejemplo a través de pasos de purificación por extracción, o a través de procedimientos de precipitación y cristalización.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros individuales, diastereómeros o racematos, en forma de los tautómeros, y en forma de las bases libres o de las correspondientes sales de adición con ácidos, tales como por ejemplo las sales de adición con ácidos hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metansulfónico.

30

Se designan como grupos alquilo y como grupos alquilo que son componentes de otros radicales, grupos alquilo ramificados y sin ramificar, con 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente con 1-5 átomos de carbono, y de manera especialmente preferente con 1-4 átomos de carbono. Se mencionarán, por ejemplo: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo. Si no se indica lo contrario, las denominaciones propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y dodecilo, antes mencionadas, comprenden todas las formas isómeras posibles. Por ejemplo, la denominación propilo comprende los dos radicales isómeros n-propilo e iso-propilo, la denominación butilo comprende n-butilo, iso-butilo, s-butilo y t-butilo, la denominación pentilo comprende isopentilo, neopentilo, etc.

Eventualmente, en los grupos alquilo antes mencionados uno o varios átomos de hidrógeno pueden haber sido reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con fluoro. Eventualmente pueden haber sido reemplazados también todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo.

Se designan como puentes de alquilo, en tanto no se indique otra cosa, grupos alquilo ramificados y sin ramificar, con 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo puentes de etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, isobutilo, s-butilo y t-butilo. Se prefieren especialmente puentes de etileno, propileno y butileno. Eventualmente, en los puentes de alquilo mencionados 1 a 2 átomos de C pueden haber sido reemplazados por uno o varios heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

Se consideran grupos alqueno (también si son componentes de otros radicales) grupos alqueno ramificados y sin ramificar, con 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 2 - 6 átomos de carbono, y de manera especialmente preferente 2 - 3 átomos de carbono, siempre que tengan al menos un enlace doble. Se mencionarán a modo de ejemplo: etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etc. Si no se indica otra cosa, las denominaciones propenilo, butenilo, etc., antes mencionadas comprenden todas las formas isómeras. Por ejemplo, la denominación butenilo comprende 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo y 1-etil-1-etenilo.

Eventualmente, en los grupos alqueno antes mencionados, si no se describe otra cosa, uno o varios átomos de hidrógeno pueden haber sido reemplazados por

otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alqueno pueden estar sustituidos con átomos del halógeno flúor. Eventualmente, también pueden haber sido reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alqueno.

5 Se designan como grupos alquino (también si son componentes de otros radicales) grupos alquino ramificados y sin ramificar, con 2 a 12 átomos de carbono, siempre que tengan al menos un enlace triple, por ejemplo etino, propargilo, butino, pentino, hexino, etc., preferiblemente etino o propino.

10 Eventualmente, en los grupos alquino antes mencionados, si no se describe otra cosa, uno o varios átomos de hidrógeno pueden haber sido reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquino pueden estar sustituidos con flúor. Eventualmente, también pueden haber sido reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alquino.

15

 El término arilo representa un sistema anular aromático con 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono, preferiblemente fenilo, que por ejemplo puede llevar, si no se describe otra cosa, uno o varios de los sustituyentes que se mencionan a continuación: OH, NO₂, CN, OMe, -OCHF₂, -OCF₃, halógeno, 20 preferiblemente flúor o cloro, alquilo C₁-C₁₀, preferiblemente alquilo C₁-C₅, preferiblemente alquilo C₁-C₃, de manera especialmente preferente metilo o etilo, -O-(alquilo C₁-C₃), preferiblemente -O-metilo u -O-etilo, -COOH, -COO-(alquilo C₁-C₄), preferiblemente -O-metilo u -O-etilo, -CONH₂.

25

 Se designan como radicales cicloalquilo los radicales cicloalquilo con 3 - 12 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo portar eventualmente cada uno de los radicales cicloalquilo antes mencionados, además, uno o varios sustituyentes, por ejemplo: OH, NO₂, CN, OMe, 30 -OCHF₂, -OCF₃ o halógeno, preferiblemente flúor o cloro, alquilo C₁-C₁₀, preferiblemente alquilo C₁-C₅, preferiblemente alquilo C₁-C₃, de manera especialmente preferente metilo o etilo, -O-(alquilo C₁-C₃), preferiblemente -O-metilo u -O-etilo, -COOH, -COO-(alquilo C₁-C₄), preferiblemente -COO-metilo ó -COO-etilo o -CONH₂. Son sustituyentes especialmente preferidos para los radicales cicloalquilo los =O, OH, 35 metilo o F.

Se designan como radicales cicloalquenilo los radicales cicloalquilo con 3 - 12 átomos de carbono, que tengan al menos un enlace doble, por ejemplo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, preferiblemente cicloprope-
nilo, ciclopententilo o ciclohexenilo, pudiendo portar eventualmente cada uno de los
5 radicales cicloalquenilo antes mencionados, además, uno o varios sustituyentes.

"=O" significa un átomo de oxígeno enlazado a través de un enlace doble.

Se mencionarán como radicales heterocicloalquilo, en tanto que en las defini-
10 ciones no se describa otra cosa, heterociclos de 3 a 12 miembros, preferiblemente heterociclos saturados o insaturados de 5, 6 ó 7 miembros, que pueden contener como heteroátomos nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo tetrahidrofurano, tetrahidrofuranona, γ -butirolactona, α -pirano, γ -pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, dihidrotiofeno, tiolano, ditiolano, pirrolina, pirrolidina, pirazolina, pirazolidina,
15 imidazolina, imidazolidina, tetrazol, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tetrazina, morfolina, tiomorfolina, diazepano, oxazina, tetrahidro-oxazinilo, isotiazol, pirazolidina, preferiblemente morfolina, pirrolidina, piperidina o piperazina, pudiendo llevar eventualmente sustituyentes el heterociclo, por ejemplo alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo, etilo o propilo.

20

Se designan como radicales policicloalquilo los radicales cicloalquilo bi-, tri-, tetra- o pentacíclicos, eventualmente sustituidos, por ejemplo pinano, 2,2,2-octano, 2,2,1-heptano o adamantano. Se designan como radicales policicloalquenilo los radicales cicloalquenilo bi-, tri-, tetra- o pentacíclicos de 8 miembros, eventualmente
25 puenteados y/o sustituidos, preferiblemente radicales bicicloalquenilo o tricicloalqueni-
lo, siempre que tengan al menos un doble enlace, por ejemplo norborneno.

Se designan como radicales espiroalquilo los radicales alquilo C₅-C₁₂ espirocí-
clicos eventualmente sustituidos.

30

Se designan como halógeno, en general, fluoro, cloro, bromo o yodo, preferi-
blemente fluoro, cloro o bromo, de manera especialmente preferente cloro.

El sustituyente R¹ puede significar un radical seleccionado del grupo compues-
35 to por cloro, fluoro, bromo, metansulfonilo, etansulfonilo, trifluorometansulfonilo y

para-toluensulfonilo, preferiblemente cloro.

El sustituyente R^2 puede significar hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , preferiblemente hidrógeno.

5

El sustituyente R^3 puede significar hidrógeno, o bien un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , y arilo C_6-C_{14} , preferiblemente fenilo, eventualmente sustituidos,

10 o bien un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C_3-C_{12} , preferiblemente ciclopentilo, cicloalquenilo C_3-C_{12} , policicloalquilo C_7-C_{12} , policicloalquenilo C_7-C_{12} , espirocicloalquilo C_5-C_{12} y heterocicloalquilo C_3-C_{12} saturado o insaturado, que contiene 1 a 2 heteroátomos, eventualmente sustituidos y/o puenteados.

15

Los sustituyentes R^4 , R^5 son iguales o diferentes, y pueden significar hidrógeno o alquilo C_1-C_6 eventualmente sustituido,

o bien R^4 y R^5 significan juntos un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, que puede contener 1 a 2 heteroátomos,

20 o bien R^4 y R^3 o R^5 y R^3 significan juntos un puente de alquilo C_3-C_4 saturado o insaturado, que eventualmente puede contener 1 heteroátomo.

A_1 y A_2 , iguales o diferentes, pueden significar $-CH=$ o $-N=$, preferiblemente $-N=$.

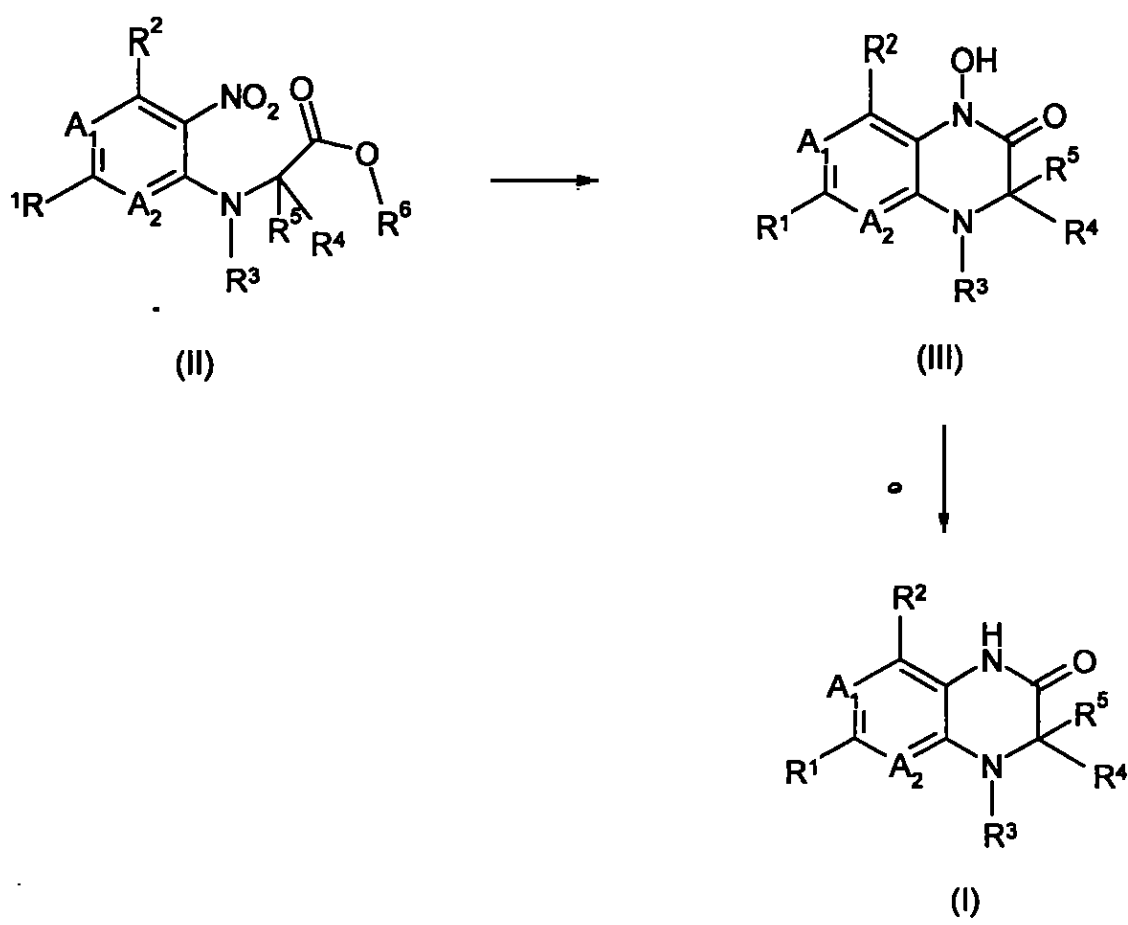
25 R^6 puede significar un alquilo C_1-C_4 , preferiblemente metilo o etilo.

La preparación del compuesto de fórmula (II) puede realizarse según métodos descritos en la bibliografía, por ejemplo de manera análoga a la síntesis descrita en el documento WO 03/020722.

30

Se pueden sintetizar los compuestos de fórmula general (I), entre otras posibilidades, de manera análoga a los siguientes ejemplos de síntesis. En cualquier caso, estos ejemplos han de ser entendidos sólo como modos de proceder ilustrativos, que tienen la finalidad de explicar en mayor medida la invención, pero sin limitarla a sus
35 objetos. La síntesis general está representada en el Esquema (1).

Esquema 1

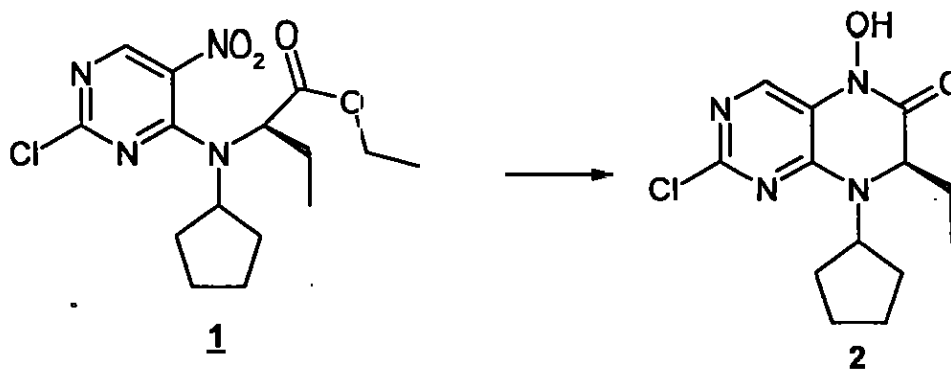


5

10

15

Síntesis de (7R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-5-hidroxi-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona



5

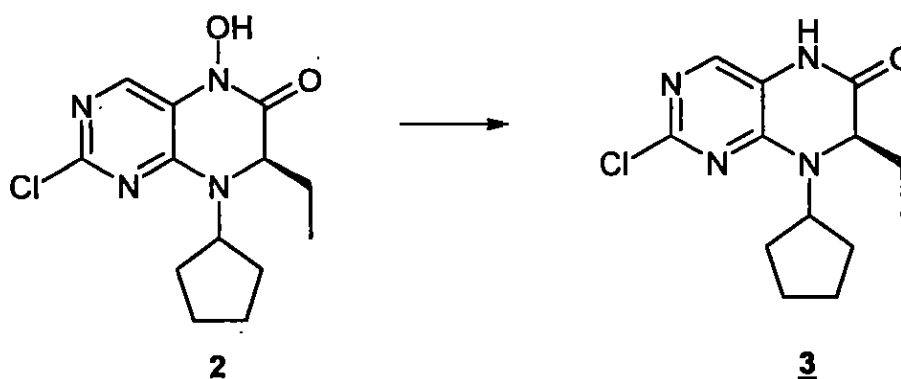
Se disuelven 30 g (84,2 mmol) de **1** en 300 ml de tetrahidrofurano, y se añaden 3 g de Pt/C (al 5%). Se hidrogena la mezcla de reacción, durante 5 horas, a 35°C y una presión de hidrógeno de 4 bares. Se separa por filtración el catalizador, y se lava con aprox. 30 ml de tetrahidrofurano. Se concentra el filtrado bajo presión reducida.

10 Se obtienen 25,6 g de producto **2** como un sólido amarillo.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO_{ds}): δ 11,05 (s ancho 1H); 7,85 (s 1H); 4,47-4,45 (dd 1H); 4,16-4,08 (t 1H); 1,95-1,67 (m 10H); 0,80-0,73 (t 3H)

Síntesis de (7R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona

15



20

Se disuelven 5,22 g (17,6 mmol) de **2** en 55 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 520 mg de Pt/C (al 5%) y 250 mg de oxiacetilacetato de vanadio(IV). Se hidrogena

la mezcla de reacción, durante 6 horas, a 20°C y una presión de hidrógeno de 4 bares. Se separa por filtración el catalizador, y se lava con aprox. 15 ml de tetrahidrofurano. Se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen 5,0 g de producto 3 como un polvo amarillo.

5 ¹H-NMR (400 MHz) (DMSO_{ds}): δ 11,82 (s ancho 1H); 7,57 (s 1H); 4,24-4,21 (dd 1H); 4,17-4,08 (m 1H); 1,97-1,48 (m 10H); 0,80-0,77 (t 3H).

Síntesis de (7R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona

10

Se añaden 70 g de Pt/C (al 5%) a una disolución de 700 g (1,96 mol) de 1 en 700 ml de tetrahidrofurano. Se hidrogena la mezcla de reacción durante 2,5 horas, a 35°C y una presión de hidrógeno de 4 bares, hasta que se detiene la absorción de hidrógeno. Se abre el autoclave y se añaden 35 g de oxiacetilacetato de vanadio(IV). Se hidrogena la mezcla de reacción durante 2,5 horas más, a 35°C y una presión de hidrógeno de 4 bares. Se filtra, y se lava con tetrahidrofurano el residuo. Se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 2,75 L de acetona y se precipita mediante la adición de una cantidad igual de agua desmineralizada. Se separa el sólido en un filtro con succión, y se lava con una mezcla de acetona y agua (1:1) y a continuación con *t*-butilmetiléter. Después de secar se obtienen 551 g de producto 3.

20

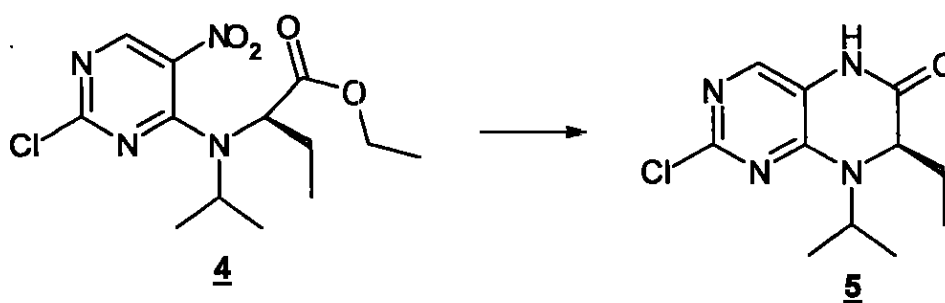
Síntesis de (7R)-2-cloro-8-ciclopentil-7-etil-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona

25

Se disuelven 30 g (84 mmol) de 1 en 300 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 3 g de Pt/C (al 5%) y 1,5 g de oxiacetilacetato de vanadio(IV). Se hidrogena la mezcla de reacción durante 24 horas, a 35°C y una presión de hidrógeno de 4 bares, hasta que se completa la transformación. Se filtra, se lava el residuo con tetrahidrofurano, y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 118 ml de acetona y se precipita mediante la adición de una cantidad igual de agua desmineralizada. Se separa por filtración el sólido, y se lava con una mezcla de acetona y agua (1:1) y a continuación con *t*-butilmetiléter. Después de secar se obtienen 18 g de producto 3.

30

35

Síntesis de (7R)-2-cloro-7-etil-8-isopropil-7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona

5 Se disuelven 10 g (316 mmol) de **4** en 800 ml de tetrahidrofurano y 200 ml de isopropanol. Se añaden 10 g de Pt/C (al 5%) y 5 g de oxiacetilacetato de vanadio(IV). Se hidrogena la mezcla de reacción durante 24 horas, a 35°C y una presión de hidrógeno de 4 bares, hasta que se completa la transformación. Se filtra, y se concentra el filtrado por evaporación hasta que comienza la cristalización. Se

10 añaden 150 ml de isopropanol, y se calienta la suspensión a 70-80°C hasta disolución completa. Tras la adición de 600 ml de agua desmineralizada se hace cristalizar el producto. Se filtra con succión y se lava con agua desmineralizada. Después de secar se obtienen 68 g de producto **5**.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-_d₆): δ 10,81 (s ancho 1H); 7,56 (s 1H); 4,37-4,24 (m

15 2H); 1,89-1,65 (m 2H); 1,34-1,31 (m 6H); 0,80-0,73 (t 3H)

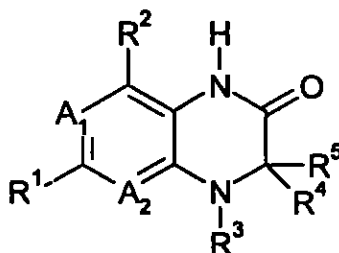
20

25

30

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula general I

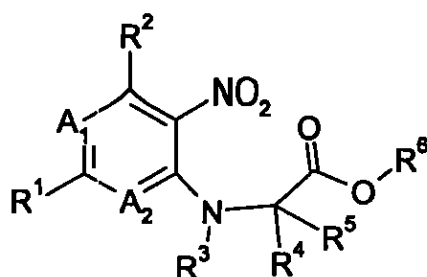


(I)

en la cual

- 10 R¹ significa un radical seleccionado del grupo compuesto por cloro, fluoro, bromo, metansulfonilo, etansulfonilo, trifluorometansulfonilo, para-toluensulfonilo, CH₃S(=O)- y fenilS(=O)-,
- R² significa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,
- R³ significa hidrógeno o un radical seleccionado del grupo compuesto por alquilo
15 C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂ y arilo C₆-C₁₄, eventualmente sustituidos, o bien
un radical seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, policicloalquilo C₇-C₁₂, policicloalquenilo C₇-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₂, eventualmente sustituidos y/o puenteados, y heterocicloalquilo C₃-C₁₂ saturado o insaturado, que contiene 1 a 2 heteroátomos, eventualmente sustituido y/o puenteado,
20 R⁴, R⁵, iguales o diferentes, significan hidrógeno o alquilo C₁-C₈ eventualmente sustituido, o bien
R⁴ y R⁵ significan juntos un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, que puede contener
25 1 a 2 heteroátomos,
o bien
R⁴ y R³ o R⁵ y R³ significan juntos un puente de alquilo C₃-C₄ saturado o insaturado, que eventualmente puede contener 1 heteroátomo,
y
30 A₁ y A₂, iguales o diferentes, significan -CH= o -N=,

caracterizado porque un compuesto de fórmula II



(II)

en la cual

R¹ hasta R⁵, A₁ y A₂ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y

R⁶ significa alquilo C₁-C₄,

- a) es hidrogenado con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, y
- b) se le añade un compuesto de cobre, de hierro o de vanadio, pudiendo efectuarse los pasos a) y b) simultánea o sucesivamente.

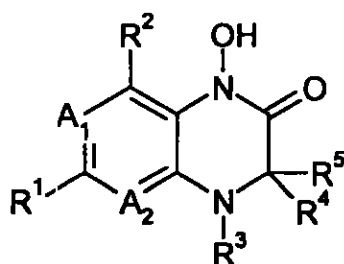
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el paso b) se añade un compuesto de cobre.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el paso b) se añade un compuesto de hierro.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el paso b) se añade un compuesto de vanadio.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los pasos a) y b) se efectúan sucesivamente.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque, tras el primer paso a) se obtiene primeramente el producto intermedio de fórmula III, que eventualmente puede ser aislado,



(III)

5 y porque tras el subsiguiente paso b) se obtiene un compuesto de fórmula I.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los pasos a) y b) se efectúan simultáneamente.

10 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación está seleccionado del grupo compuesto por rodio, rutenio, iridio, platino, paladio y níquel.

15 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la cantidad de catalizador de hidrogenación añadido se sitúa entre 0,1 y 10% en peso, referida a la cantidad de compuesto de fórmula (II) empleada.

20 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la cantidad de compuesto de cobre, de hierro, o de vanadio añadido se sitúa entre 0,01 y 10% en peso, referida a la cantidad de compuesto de fórmula (II) empleada.

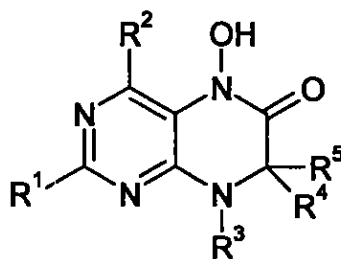
25 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados del grupo compuesto por disolventes apróticos dipolares, alcoholes, éteres, ésteres, ácidos carboxílicos, disolventes apolares, acetonitrilo, cloruro de metileno y agua.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la temperatura de reacción se sitúa entre 0°C y 150°C.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por-
que la presión de hidrógeno asciende a un valor de 1 bar a 100 bares.

14. Compuesto de fórmula (III)

5

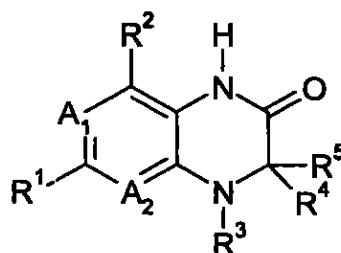


(III)

en donde R¹ hasta R⁵ tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

10

15. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula general I

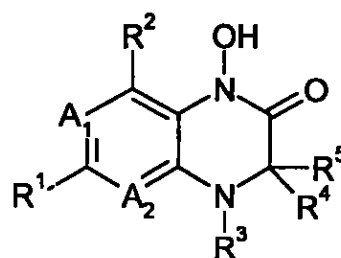


(I)

15

en la cual

R¹ hasta R⁵, y A₁ y A₂ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,
caracterizado porque se hidrogena un compuesto de fórmula III



(III)

20

en la cual

R^1 hasta R^5 , y A_1 y A_2 , tienen el significado indicado en la reivindicación 1, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y de un compuesto de cobre, de hierro o de vanadio.

5

10

15

20

25

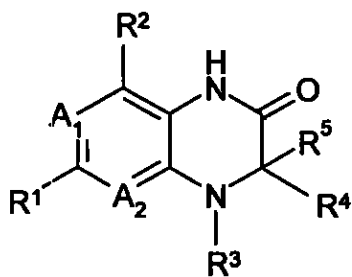
30

35

RESUMEN

5

La invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados condensados de piperazin-2-ona de fórmula general (I)



10

(I)

en la cual los radicales R¹ hasta R⁵, A₁ y A₂, tienen los significados que se indican en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, en especial para preparar derivados de 7,8-dihidro-5H-pteridin-6-ona.

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/056291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D475/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96/36597 A (CIBA-GEIGY AG; STUDER, MARTIN; BAUMEISTER, PETER) 21 November 1996 (1996-11-21) cited in the application claims; examples 1-5	1-13
Y	TENBRINK R E ET AL: "ANTAGONIST, PARTIAL AGONIST, AND FULL AGONIST IMIDAZO1,5-AQUINOXALINE AMIDES AND CARBAMATES ACTING THROUGH THE GABAA/BENZODIAZEPINE RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 37, 1994, pages 758-768, XP001012790 ISSN: 0022-2623 Seite 759, Schema 1 and 2	1-13
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

9 March 2006

Date of mailing of the international search report

21/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/056291

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/020722 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HOFFMANN, MATTHIAS; GRAUERT, MATTHIAS;) 13 March 2003 (2003-03-13) cited in the application claim 11 -----	14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/056291

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9636597	A	21-11-1996	AT 198471 T	15-01-2001
			AU 5814596 A	29-11-1996
			BR 9609083 A	02-02-1999
			CA 2219655 A1	21-11-1996
			CZ 9703640 A3	18-02-1998
			DE 69611443 D1	08-02-2001
			DE 69611443 T2	12-07-2001
			DK 825979 T3	07-05-2001
			EP 0825979 A1	04-03-1998
			ES 2154825 T3	16-04-2001
			IL 118312 A	23-05-2002
			JP 11505537 T	21-05-1999
			US 6096924 A	01-08-2000
			ZA 9603942 A	19-11-1996
WO 03020722	A	13-03-2003	CA 2458699 A1	13-03-2003
			CN 1551881 A	01-12-2004
			EP 1427730 A1	16-06-2004
			HR 20040213 A2	28-02-2005
			HU 0401293 A2	28-10-2004
			JP 2005501904 T	20-01-2005
			MX PA04002067 A	07-06-2004
			NZ 531928 A	28-10-2005
			ZA 200401365 A	27-05-2005

pudiendo efectuarse los pasos a) y b) simultánea o sucesivamente.

Expediente No		07053908	No de Follo
Item		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIÓDICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Arte final

57
58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 38,332
FECHA : MAYO 14 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053908- -00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:41:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
AVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800354	14/05/2007	65,551,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6040 09255 841 0749

59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053908- -00000-0000

Fecha: 2007-05-29 16:41:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Ene: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57



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 []

Claudia M. Nery C
Firma Responsable

Fecha 22 MAYO 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

60

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	7 53908
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/056291
	Fecha inicio fase nacional	02/07/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10141

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 AGO. 2007
adpall

Q. 11

11. 11