

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

145
134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077069-00005-0000

Fecha: 2009-06-25 16:12:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 11

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

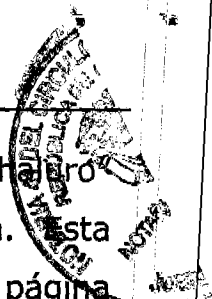
E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ARENA PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de
Invención en Fase Nacional PCT para "PROCESOS PARA
PREPARAR DERIVADOS DEL ÁCIDO 4-(FENOXI-5-METIL-
PIRIMIDIN-4-ILOXI) PIPERIDIN-1-CARBOXÍLICO Y
COMPUESTOS RELACIONADOS".-Clase C07D 401/12.-
Expediente número 07-077.069.-

1. Me refiero a mi memorial de 11 de Marzo de 2009.
2. Debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar en forma voluntaria un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza al originalmente presentado, el cual consta de 34 reivindicaciones. Este capítulo tiene como base el capítulo reivindicatorio presentado el 11 de Marzo de 2009, sobre el cual se han realizado las siguientes modificaciones:
 - (a) Nueva Reivindicación 1: En la última línea, después de la Fórmula III, se ha reemplazado la expresión "sal" por la expresión "sal de yoduro". Esta modificación encuentra sustento en la línea 8 de la página 11 de la descripción;

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701



- (b) Nueva Reivindicación 2: Se ha reemplazado la expresión "haluro" por la expresión "yoduro" al final de la reivindicación. Esta modificación encuentra sustento en las líneas 15 y 16 de la página 11 de la memoria descriptiva;
- (c) Nueva Reivindicación 3: Se ha reemplazado la expresión "amonio tetrasustituido" por la expresión "tetrabutilamonio". Esta reivindicación encuentra sustento en la línea 17 de la misma página 8 de la descripción;
- (d) Reivindicaciones 4 y 5 actualmente presentadas: Estas reivindicaciones fueron eliminadas; y
- (e) Nuevas Reivindicaciones 4 a 34: corresponden a las reivindicaciones 6 a 36 actualmente presentadas, que han sido reenumeradas, al igual que sus dependencias.

En relación con la anterior modificación, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que la misma **no amplía** de ninguna manera el alcance de la presente invención y que el nuevo capítulo modificado es el que debe ser tenido en cuenta en el trámite de Fase Nacional.

3. Anexo me permito presentar:

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
- (b) Recibo No. 09-41,708, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación;
- (c) Copia de las páginas **33 a 39** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de **34** reivindicaciones.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

tel 606
135



Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

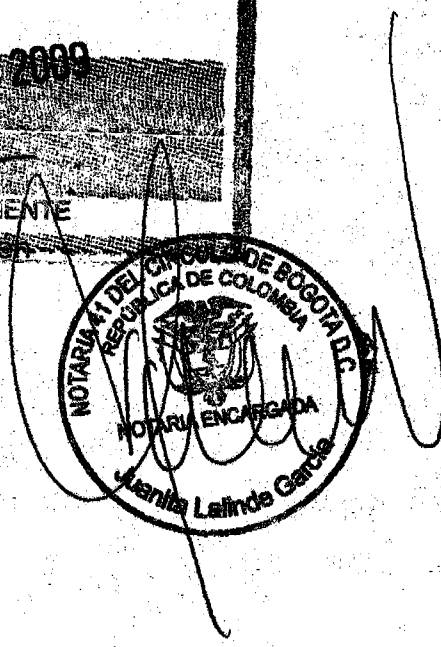
T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

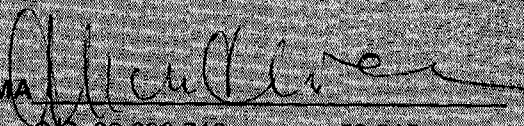
El Notario 41 del Círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: *[Signature]*
Identificada (o) con: *[Signature]* y tarjeta profesional de abogado No. *[Signature]* del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C., 25 JUN. 2009

[Signature]
ALICIA LLOREDA RICAURTE ECIENTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

1		SOLICITUD DE:	
☐ Corrección de Error Material.		☒ Modificación a una Solicitud.	
2	SOLICITANTE	Nombre: ARENA PHARMACEUTICALS, INC., sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.	IDENTIFICACION
		Dirección: 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, Estados Unidos de América.	
		Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
		Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América.	
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE	IDENTIFICACION
		Dirección: Calle 72 No. 5-83 5° Piso	
		Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____ TP _____
4 Número de expediente: <u>07-077.069</u>			
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada <u>Nuevo capítulo Revindicatorio en la</u> <u>solicitud de patente de invención arriba referida.</u>			
6 Comprobante de pago No. <u>09-41.708</u> Fecha <u>Junio 8 de 2009</u>			
7 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.			
8 NOMBRE <u>ALICIA LLOREDA RICAURTE</u> FIRMA  C.C. <u>39.690.713</u> 53.215			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

148
137

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-077069- -00005-0000

Fecha: 2009-08-25 16:12:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 41,708
FECHA : JUNIO 8 DE 2009

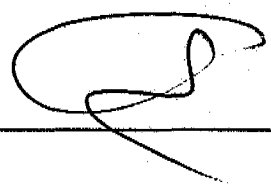
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464490	08/06/2009	16,869,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

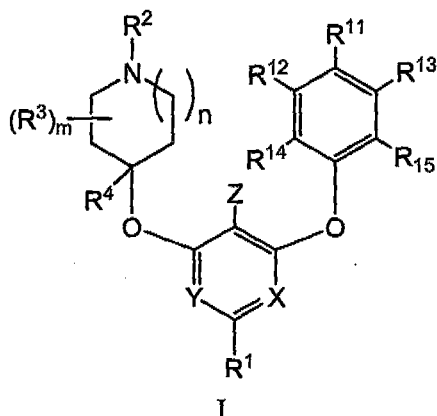
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



donde:

X es N o CR⁷;

Y es N o CR⁸;

Z es C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄

alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ alquilureilo, amino, C₁₋₂ alquilamino, C₂₋₄ dialquilamino, carbamimidoilo, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₈ diacilamino, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ diaquiltiocarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, C₂₋₆ dialquilsulfonilamino, formilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilcarboxamida, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidroxycarbamimidoilo, hidroxilamino, nitro o tetrazolilo; donde dicho C₁₋₈ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados entre C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, amino, C₁₋₂ alquilamino, C₂₋₄ dialquilamino, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, formilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R¹ es H, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, carboxamida, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio o hidroxilo;

R² es -R²², -CR²³R²⁴C(O)-R²², -C(O)CR²³R²⁴-R²², -C(O)-R²², -CR²³R²⁴C(O)NR²⁵-R²², -NR²⁵C(O)CR²³R²⁴-R²², -C(O)NR²³-R²², -NR²³C(O)-R²², -C(O)O-R²², -OC(O)-R²², -C(S)-

R^{22} , $-C(S)NR^{23}-R^{22}$, $-NR^{23}C(S)-R^{22}$, $-C(S)O-R^{22}$, $-OC(S)-R^{22}$, $-CR^{23}R^{24}-R^{22}$ o $-S(O)_2-R^{22}$;

R^3 es C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxi, carboxi, ciano, C_{1-3} haloalquilo o halógeno;

R^4 es H, C_{1-8} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, donde dicho C_{1-8} alquilo está opcionalmente sustituido con C_{1-4} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo o heteroarilo;

R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, H, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, carboxamida, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio o hidroxilo;

R^{11} es C_{1-5} acilo, C_{1-6} acilsulfonamida, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltiureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, arilsulfonilo, carbamimidoilo, carbo- C_{1-6} -alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquiloxi, C_{2-6} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, guanidinilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-oxi, heterocicloalquilsulfonilo, heterocicloalquil-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, C_{4-7} oxo-cicloalquilo, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico o tiol; y donde dicho C_{1-5} acilo, C_{1-6} acilsulfonamida, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, arilsulfonilo, carbamimidoilo, C_{2-6} dialquilamino, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-7} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, carbo- C_{1-6} -alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquiloxi, C_{2-6} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heteroarilo, heterocicilo, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, donde dicho C_{1-7} alquilo y C_{1-4} alquilcarboxamida están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre C_{1-4} alcoxi e hidroxilo;

R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno, independientemente, H, C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, carbo- C_{1-6} -alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo,

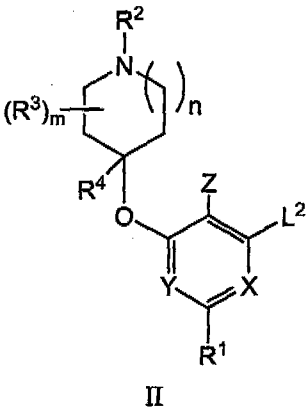
151
140

C₁₋₄ haloalquiltio, hidroxilo o nitro;

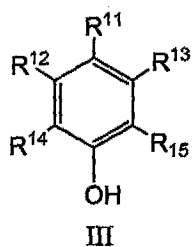
R²² es H, C₁₋₈ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilamino, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ dialquiltiocarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico donde dicho C₁₋₇ alquilo, heteroarilo, fenilo y fenoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquiltiocarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilamino, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, C₂₋₆ dialquiltiocarboxamida, C₂₋₆ dialquilsulfonamida, C₁₋₄ alquiltioureilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquiltio, halógeno, heterociclilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R²³, R²⁴ y R²⁵ son cada uno, independientemente, H o C₁₋₈ alquilo;
n es 0 ó 1; y
m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



donde L² es un grupo saliente, con el compuesto de fórmula III:



en presencia de una base y una sal de yoduro, formando de ese modo el compuesto de fórmula

I.

2. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha sal es una sal tetra(C₁₋₈ alquil)amonio de yoduro.
3. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha sal es un yoduro de tetrabutilamonio.
4. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha base es una amida de un metal alcalino, un hidruro de un metal alcalino, un carbonato de un metal alcalino o un bicarbonato de un metal alcalino.
5. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha base es K₂CO₃.
6. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha reacción se lleva a cabo a temperatura elevada.
7. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 120 °C y aproximadamente 140 °C.
8. El proceso de la reivindicación 1 donde dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente.
9. El proceso de la reivindicación 8 donde dicho disolvente comprende el DMSO.
10. El proceso de la reivindicación 1 donde L² es halo.
11. El proceso de la reivindicación 1 donde L² es Cl.
12. El proceso de la reivindicación 1 donde tanto X como Y son N.
13. El proceso de la reivindicación 1 donde Z es C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxi, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alquinilo, formilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, halógeno, hidroxilo o

153
142

nitro.

14. El proceso de la reivindicación 1 donde Z es metilo.
- 5 15. El proceso de la reivindicación 1 donde R^1 es H.
16. El proceso de la reivindicación 1 donde R^2 es $-C(O)O-R^{22}$ y R^{22} es metilo, etilo, prop-1-ilo o prop-2-ilo.
- 10 17. El proceso de la reivindicación 1 donde R^2 es $-C(O)O-R^{22}$ y R^{22} es prop-2-ilo.
18. El proceso de la reivindicación 1 donde R^4 es H.
19. El proceso de la reivindicación 1 donde n es 1.
- 15 20. El proceso de la reivindicación 1 donde m es 0.
21. El proceso de la reivindicación 1 donde R^{11} es C_{1-4} alquilsulfonilo.
- 20 22. El proceso de la reivindicación 1 donde R^{11} es metilsulfonilo.
23. El proceso de la reivindicación 1 donde R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno, independientemente, H o halógeno.
- 25 24. El proceso de la reivindicación 1 donde R^{15} es F.
25. El proceso de la reivindicación 1 donde R^{11} es C_{1-4} alquilsulfonilo; R^{12} , R^{13} y R^{14} son cada uno H; y R^{15} es halógeno.
- 30 26. El proceso de la reivindicación 1 donde:
X es N;
Y es N;
Z es metilo;
 R^1 es H;
35 R^2 es $-C(O)O-R^{22}$;
 R^4 es H;
 R^{11} es metilsulfonilo;

15A
143

R^{12} , R^{13} y R^{14} son cada uno H;

R^{15} es F;

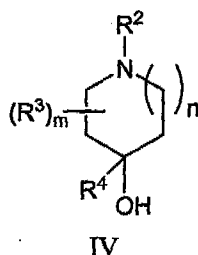
R^{22} es prop-2-ilo;

n es 1; y

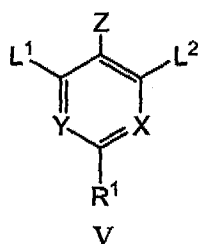
m es 0.

27. El proceso de la reivindicación 1 donde dicho compuesto de fórmula II se prepara mediante:

a) la combinación de un compuesto de fórmula IV:



con un compuesto de fórmula V:



donde L^1 es un grupo saliente, para formar una mezcla; y

b) la adición de una base a dicha mezcla, formando de ese modo el compuesto de fórmula II.

28. El proceso de la reivindicación 27 donde dicha base es una sal C_{1-6} alcóxido, una amida de un metal alcalino, un hidruro de un metal alcalino, un carbonato de un metal alcalino o un bicarbonato de un metal alcalino.

29. El proceso de la reivindicación 27 donde dicha base es el *t*-butóxido de potasio.

30. El proceso de la reivindicación 27 donde dichas combinación y adición se llevan a cabo en un disolvente.

31. El proceso de la reivindicación 30 donde dicho disolvente comprende el tetrahidrofurano.

32. Los procesos de la reivindicación 27 donde dicha adición se lleva a cabo a una temperatura

por debajo de 10° C.

33. El proceso de la reivindicación 27 donde L^1 es halo.

5 34. El proceso de la reivindicación 27 donde L^1 es Cl.

155
149

#6
145

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-77069

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **596** DE

FECHA **30 DE SEPTIEMBRE DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL **30 DE DICIEMBRE DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

PATENT SPECIFICATION

(11) 1 495 665

1 495 665

- (21) Application No. 3579/75 (22) Filed 28 Jan. 1975
 (31) Convention Application No. 7 402 810
 (32) Filed 29 Jan. 1974 in
 (33) France (FR)
 (44) Complete Specification published 21 Dec. 1977
 (51) INT CL³ C07D 239/46; A61K 31/505; C07D 401/00, 413/00
 (C07D 401/00, 295/14) (C07D 413/00, 211/46, 239/46)
 (52) Index at acceptance
 C2C 1532 1562 1600 215 220 226 22Y 246 247 250 251 252
 255 25Y 28X 29X 29Y 30Y 311 313 31Y 323 32Y 337
 338 364 36Y 373 37Y 464 614 620 624 630 634 640
 650 660 670 672 680 694 790 79Y QM RM
 (72) Inventors JEAN-MARIE CLAVERIE, GEORGES MATTIODA
 and RENE MILLISCHER

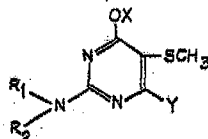


(54) IMPROVEMENTS IN AND RELATING TO PYRIMIDINES

(71) We, PRODUITS CHIMIQUES UGINE KUHLMANN, a French body corporate, of 25 boulevard de l'Amiral Bruix, Paris 16ème, France, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us, and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement:—

The present invention relates to new pyrimidines which may be used as medicaments for their hypoglycemic and hypocholesterolic properties.

According to the present invention pyrimidines are provided of the following general formula:



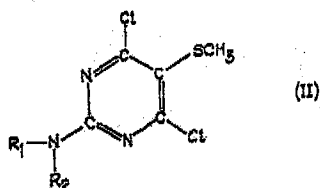
in which R₁ and R₂ may be the same or different and represent alkyl, benzyl or substituted or unsubstituted phenyl groups, or form with the nitrogen atom a heterocyclic group possibly comprising another hetero-atom, X is a dialkylamino-alkyl group or preferably R₃, Y is a chlorine atom, an alkoxy or dialkylamino-alkoxy group or preferably OR₄, R₃ and R₄ being the same or different and representing a saturated nitrogen containing heterocyclic group, more particularly the N-methyl-4-piperidyl group. The invention includes salts of these compounds with pharmaceutically acceptable acids such as hydrobromides, hydrochlorides, sulphates, phosphates, citrates, succinates, fumarates, maleates or methanesulphates. The invention also includes medicaments comprising a compound of formula I, or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

The preferred alkyl and alkoxy groups are those containing 1 to 5 carbon atoms.

The heterocyclic group which may substituted the 2 position of the pyrimidine nucleus is preferably saturated and the other hetero-atom which it may contain is, for example, oxygen.

The phenyl group may be substituted for example by one or two halogen atoms, or alkoxy or trihalo-methyl groups, the total number of substituents preferably not exceeding 3.

Compounds of the formula (I) may be prepared for example by reacting a compound of the formula:



with an excess of alcohol of the formula X—OH in the presence of caustic potash at a temperature of from 50°C. to 140°C. and preferably from 60°C. to 130°C., X, R₁ and R₂ having the same significance as above.

This one stage process is not applicable for the preparation of compounds where OX is different from Y and Y is other than chlorine since in this case it is necessary to use two different alcohols. In this embodiment of the invention, the preparation of the compounds of the invention may be carried out according to the process described above, operating in two successive stages. In a first stage the substitution of one of the two chlorine atoms of the pyrimidine ring in the compound (II) is effected by treating this compound with a first alcohol at a temperature of from 50°C. to 90°C. and preferably about 80°C. In a second stage the derivative thus obtained is subjected to the action of a second alcohol at a temperature of from 120°C. to 140°C. and preferably at about 130°C.

The process of synthesising the products of formula (II) is described in U.K. Patent Specification No. 1,450,211 (42867/73).

The invention is illustrated by the following Examples in which the parts are parts by weight unless the contrary is stated. The percentage analyses of the products thus described have given results within the accepted suitable limits (±0.3%).

Example 1.

The dihydrobromide monohydrate of 2-diethylamino-4,6-di-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-pyrimidine

50 parts of 1-methyl-4-piperidinol and 15 parts of caustic potash tablets are introduced into a reactor provided with a stirrer, a condenser and a thermometer. The mixture is heated to above 60°C. and after 15 minutes 30 parts of 2-diethylamino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine are introduced in small quantities while the temperature is maintained so as to limit the heating. The mixture is then heated at 130°C. for 3 hours. After cooling, the product is extracted with an ether/water mixture. The organic phase is washed until neutral, dried and evaporated. An oil is obtained which is dissolved in the alcohol and 25 parts by volume of 48% hydrobromic acid are added. The salt formed is precipitated with ether. After filtering and washing with ether it is recrystallised in alcohol. M.p. (with decomposition) 230°C.

Examples 2 to 8.

The process is operated as in Example 1 with the same molar proportions but replacing the 2-diethylamino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine by one of the following substances:

- 2-(N-methylanilino)-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
- 2-morpholino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
- 2-(N-methyl-3,4-dimethoxy-anilino)-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
- 2-(N-methyl-3-trifluoro-anilino)-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
- 2-piperidino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
- 2-(N-methyl-4-chloro-anilino)-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
- 2-(N-methyl-N-benzylamino)-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine.

The following compounds are respectively obtained:

Example 2.

Dihydrobromide monohydrate of 2-(N-methylanilino)-4,6-di[N-methyl-4-piperidyloxy]-5-methylthiopyrimidine. M.p.: 253°C. with decomposition (recrystallised in methanol).

Example 3.

2-Morpholino-4,6-di-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-pyrimidine (in the form of the base). M.p.: 144°C. (recrystallised from acetone).

Example 4.

2-(N-methyl-3,4-dimethoxy-anilino)-4,6-di(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthiopyrimidine (in the form of the base). M.p.: 124°C. (recrystallised from an ethanol-water mixture).

Example 5.

Dihydrobromide, hemihydrate of 2-(N-methyl-3-trifluoromethyl-anilino)-4,6-di(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-pyrimidine. M.p. 206°C. (recrystallised from ethanol).

Example 6.

Dihydrobromide, monohydrate of 2-piperidino-4,6-di-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-pyrimidine. M.p.: 260°C. with decomposition (recrystallised from a methanol-ether mixture).

Example 7.

Dihydrobromide of 2-(N-methyl-4-chloroanilino)-4,6-di-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-pyrimidine (dihydrate). M.p.: 270°C. (recrystallised from methanol).

Example 8.

Dihydrobromide, ethanolate of 2-(N-methyl-N-benzylamino)-4,6-di-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-pyrimidine. M.p.: 228°C. with decomposition (recrystallised from ethanol).

Example 9.

Hydrobromide of 2-diethylamino-4-N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-6-chloro-pyrimidine

A mixture of 30 parts of 1-methyl-4-piperidinol and 6.6 parts of caustic potash is heated to about 60°C. After 15 minutes 26.6 parts of 2-diethylamino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine are slowly introduced while maintaining the temperature at about 60°C. The mixture is heated for three hours at 80°C. After cooling, it is extracted with ether and water, and the ethereal phase is washed until neutral, dried and evaporated to dryness.

An oil is obtained which is dissolved in alcohol, and 12 parts by volume of 48% hydrobromic acid are added and the salt formed is precipitated with ether. It is recrystallised from an alcohol/ether mixture. M.p. 182°C.

Example 10.

2-Morpholino-4-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-6-chloro-pyrimidine

The operation is as in Example 9 with the same molar proportions as in that Example, but on replacing the pyrimidine derivative by 2-morpholino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine. The above product is obtained in the form of the base after recrystallisation from ethyl acetate. M.p.: 125°C.

Example 11.

Hydrobromide of 2-diethylamino-4-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-6-methoxy-pyrimidine

30 parts of 2-diethylamino-4-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-6-chloro-pyrimidine obtained as in Example 9 are placed in an autoclave with 200 parts by volume of methanol and 7 parts of caustic potash. The mixture is heated for three hours at 130°C. After cooling, the potassium chloride is filtered off, the solvent is evaporated, and the product is extracted with ether and water, and is washed until neutral, and the organic phase is dried and evaporated to dryness.

An oil is obtained which is isolated in the form of a salt in methanol by means of gaseous hydrogen bromide, and is then crystallised from ethyl acetate. M.p.: 186°C.

Example 12.

Dihydrobromide dihydrate of 2-morpholino-4-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-6-(2-N,N-diisopropylamino-ethoxy)-pyrimidine

50 parts of N,N-diisopropyl-aminoethanol and 7 parts of caustic potash are introduced into a reactor and heated to about 60°C. After 15 minutes 33 parts of the 2-morpholino-4-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-6-chloro-pyrimidine obtained in Example 10 are introduced and the mixture is heated for three hours at 130°C. After cooling, several extractions are effected with ether and water

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA DE RICAURTE

ASUNTO Radicación 07-077069
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 329
 Oficio
 Folios 07

0 4 0 2 2

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

No. Solicitud Internacional PCT/US2006/000565
Fecha de Presentación Internacional 09/Enero/2006

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 60 a 91	como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones:	Folios 92 a 100	como se radicó inicialmente
	Folios 138 a 144	modificadas en fase nacional
	Folios 145 a 155	modificadas en fase nacional.
Prioridad:	US 60/642,627, 10 de enero de 2005 Folio 01	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Procesos para preparar derivados del ácido 4-(fenoxi-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico y compuestos relacionados"

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener un proceso de preparación de éteres aromáticos, tales como los compuestos derivados del ácido 4-(fenoxi-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico y los cuales son útiles como moduladores del metabolismo de la glucosa.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento de preparación de compuestos derivados del ácido 4-(fenoxi-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-carboxílico.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 401/12

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- Se sugiere al solicitante restringir de una manera razonable los diferentes sustituyentes del compuesto de fórmula II y III, puesto que entre los radicales mencionados, se presentan grupos hidroxilo, o con hidrógeno libre que también podrían reaccionar con un grupo saliente y de los cuales no hay evidencia que el experto en la materia pueda realizar con éxito el proceso de preparación y obtener el compuesto de fórmula I. Esto además aplica al proceso de la reivindicación 27.
- 2- Sólo se encuentra sustentado en la descripción la preparación del éster isopropílico del ácido 4-[6-2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-carboxílico.
- 3- Se sugiere definir o precisar el grupo saliente L² en el proceso de la reivindicación 27.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 10/01/2005

Fecha de Presentación de la Solicitud de Patente Nacional: 27/07/2007

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: 10/01/2005

Fecha de Presentación Internacional: 09/01/2006

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	GB 1495665	Improvements in and relating to pyrimidines	21/12/1977

D1 divulga (página 1, renglones 8 – 17, folio 157-159) un proceso de preparación de derivados de pirimidina.

12. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

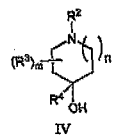
Novedad (Art 16 D486)

Reivindicación 27:

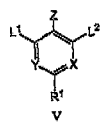
La reivindicación 27 consiste en:

El proceso de la reivindicación 1 donde dicho compuesto de fórmula II se prepara mediante:

a) La combinación de un compuesto de fórmula IV:



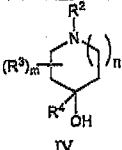
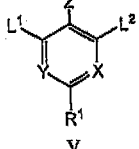
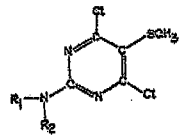
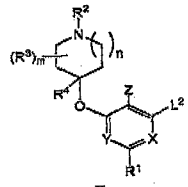
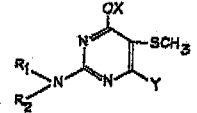
Con un compuesto de fórmula V:



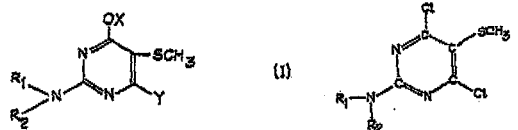
Donde L¹ es un grupo saliente, para formar una mezcla y

b) La adición de una base a dicha mezcla, formando de ese modo el compuesto de fórmula II.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales		D1
Reactivo 1	 IV n es 1 R² es -CR²³R²⁴, R²², donde R²³, R²⁴, R²² son hidrógeno R³, R⁴ es H	✓ X-OH X es N-metil-4 piperidil, en presencia de soda cáustica (base) Ver página 1, ejemplo 10
Reactivo 2	 V L¹, L² es cloro X, Y es N Z es C₁₋₄ alquilitio R¹ es C₂₋₈ dialquilamino	✓  Ver página 2, ejemplo 10
Producto	 II Con adición de una base	✓  Ver página 1, ejemplo 10

El documento D1 divulga un procedimiento para preparar derivados de pirimidinas de fórmula I, el cual consiste en hacer reaccionar una pirimidina sustituida que tiene dos grupos salientes (cloro) con una piperidina alcohólica, en medio básico (soda potásica) (Ver páginas 1-2, ejemplo 10, tabla novedad).



Las características **esenciales** del procedimiento de preparación de la reivindicación 27, como se observa ya se había divulgado en D1. Por lo cual la reivindicación no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 27 -34 no mencionan alguna característica que haga nuevo al procedimiento de preparación de la reivindicación 27, por lo cual se considera que no son nuevas.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	GB1495665	27-34	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
04 MAR 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 0225	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
-------------------------------------	--