

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-091892- -00000-0000

Fecha: 2007-09-06 14:55:23 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

10/01/2007

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

SOLICITANTE (71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

Dirección: 174, avenue de France
Paris 75013
FRANCIADomicilio: Paris 75013
FRANCIA

Lugar de Constitución: FRANCIA

Teléfono: Fax:
E-mail:

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: Carrera 11A No. 94-76, Of. 308

Teléfono: 616 1948 Fax: 616 3976

E-mail: GUSTAVO_HOLLMANN@etb.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

INVENTOR (ES) (72)

Dieter MOST
Fritz-schubert-ring 57
Bruckköbel 63486 - ALEMANIA
AlemanaKai ROSSEN
Händelstrasse 3b
Hanau 63452 - ALEMANIA
Alemana

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/060320

Fecha 28/02/2006

Publicación Internacional No. WO 2006/094920 A3

Fecha 14/09/2006

⑥

Título (54)

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE 1-AMINOPIPERIDINA

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D295/22; C07D211/98

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

DE

10/03/2005

102005011050,9

⑨

Comprobante de pago No.

07-70,508

Fecha

3 de septiembre de 2007

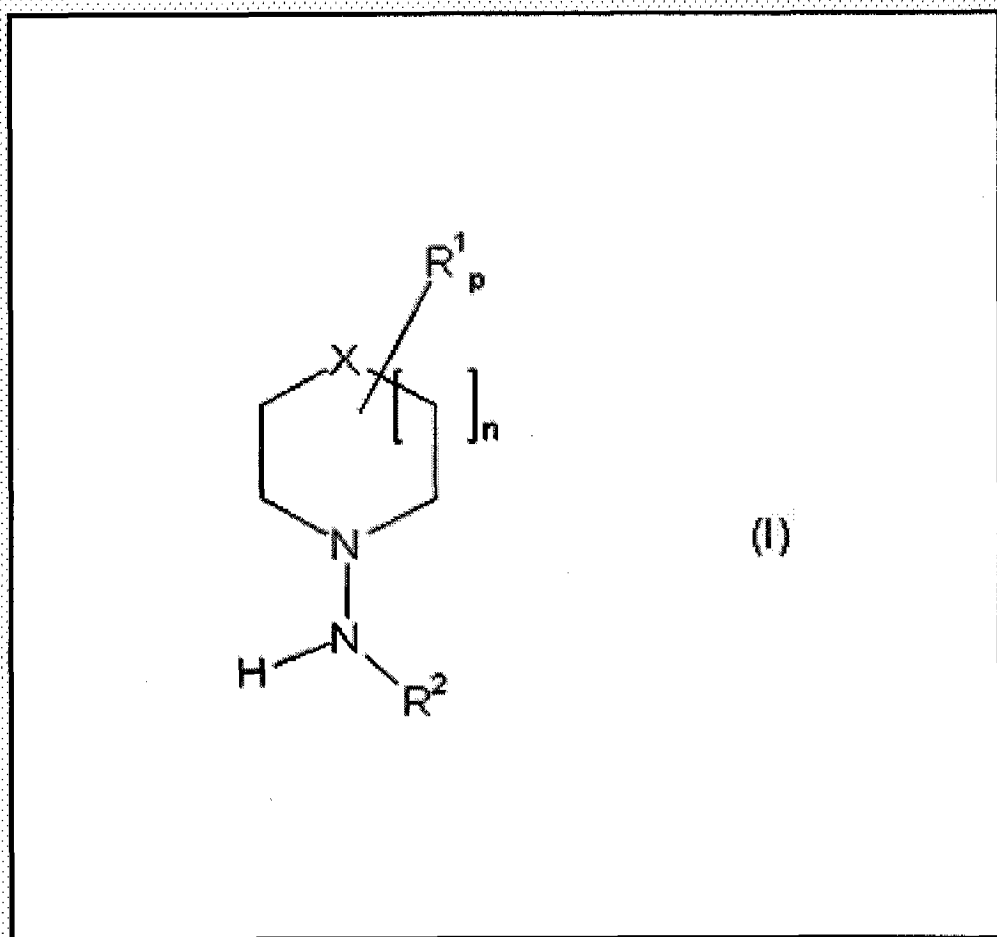
22

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Tarjeta Propietario, Extracto para la Publicación, Formato PCT/IB/304

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,


NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA
FIRMA: C.C. No. 2.930.616 de Bogotá - T.P.A. 2698 CSJ

**G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned SANOFI AVENTIS... , acting on behalf of and representing of , domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby

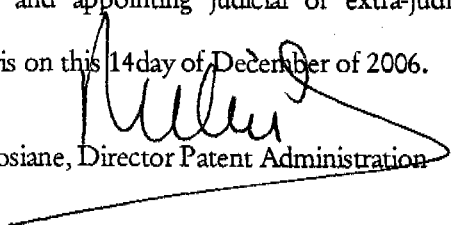
appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

- 1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, ~~utility models, industrial designs and models, commercial~~ ~~ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names~~ as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name;
- 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind;
- 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 14 day of December of 2006.


MERLIER Josiane, Director Patent Administration

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en , nombro(amos) a

LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO , con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

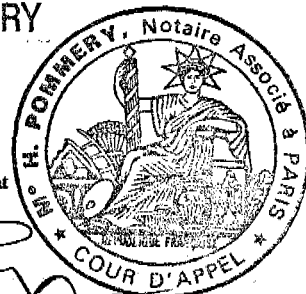
- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñanzas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre;
- 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases;
- 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomas todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Paris el de de .

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de *Mme Josiane MERLIER*
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document



04 SET 2007

AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO GUAYAMA Y UNO

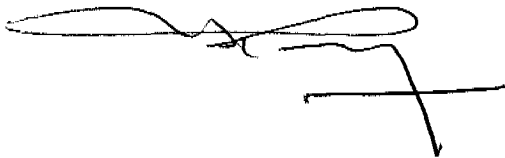
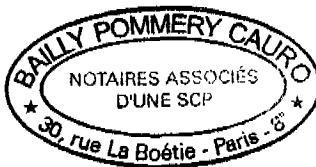
CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading Hervé POMMERY (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent administration; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in accordance with the Laws of FRANCE. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 19th day of February 2007.

Hervé POMMERY
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Hervé POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

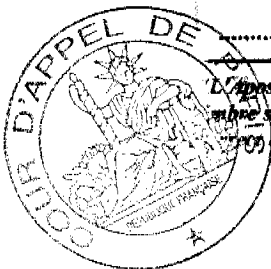
6. le 22/02/2007

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

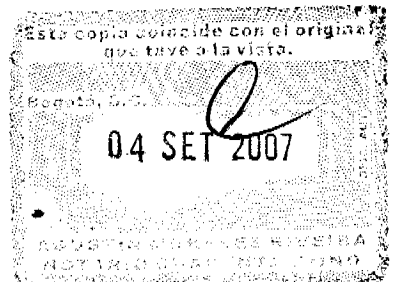
8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact ou que la République française approuve son contenu."



6

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Francés
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

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

1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

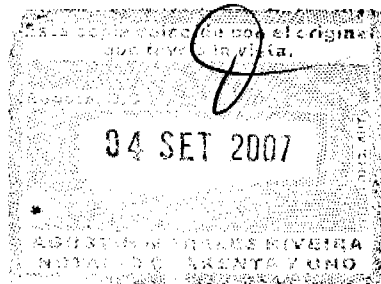
CERTIFICADO:

5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.

Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
Lic. 1706 Minjusticia



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 September 2006 (14.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/094920 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/BP2006/060320

(22) International Filing Date:
28 February 2006 (28.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
102005011050.9 10 March 2005 (10.03.2005) DE

(71) Applicant (for all designated States except US): **DE-GUSSA AG** [DE/DE]; Bennigsenplatz 1, 40474 Düsseldorf (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MOST, Dieter** [DE/DE]; Fritz-schubert-ring 57, 63486 Bruchköbel (DE). **ROSSEN, Kai** [DE/DE]; Händelstrasse 3b, 63452 Hanau (DE).

(74) Common Representative: **DEGUSSA AG**; Intellectual Property Management - PATENTE und MARKEN Standort Hanau, Postfach 13 45, 63403 Hanau (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, 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.

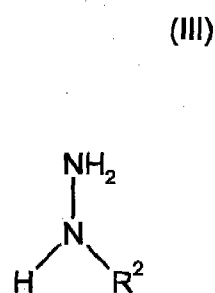
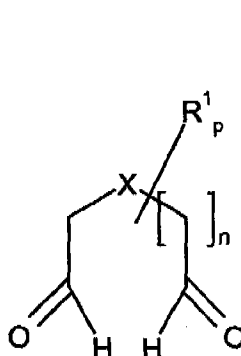
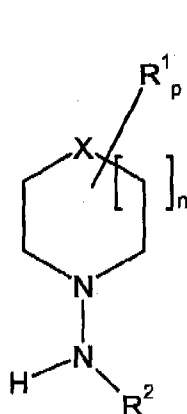
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 1-AMINOPIPERIDINE DERIVATIVES



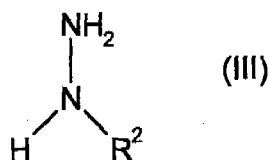
(57) Abstract: The present invention relates to a process for the preparation of compounds of the general formula (I). These are used as important intermediates in the preparation of bioactive substances. Preparation is carried out starting from dicarbonyl compounds of the general formula (II), which are reacted with appropriate hydrazine derivatives of the general formula (III) and subsequently hydrogenated. The present invention also relates to advantageous intermediate compounds.

- The preparation of, for example, 1-aminopiperidine is familiar to the person skilled in the art. Thus, Auelbekov et al. and Seebach et al. propose reducing 1-nitrosopiperidine to the amino derivative in the presence of
- 5 Zn/AcOH (Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 1985, 19, 829-32; Synthesis 1979, 6, 423-4). Jain et al. describe the reaction of piperidine with chloramine to give the corresponding hydrazine derivatives (Proceedings - Indian Academy of Science, Chemical Sciences 1985, 95, 381-9).
- 10 The proposed synthesis routes allow the preparation of the envisaged compound only using chemicals which cannot be used on the industrial scale without special protective measures as regards apparatus. Thus, the use of a Zn/acetic acid mixture as a reducing agent is disadvantageous on
- 15 account of the heterogeneity of the reaction and of the excess of Zn which must be employed in the reaction. The work-up of the reaction batch is, as a rule, relatively complicated. The handling of the 1-nitrosopiperidine, which is a very strong carcinogen, also represents a great
- 20 technical problem. Although chloramine is a widespread reagent for the disinfection of drinking water, its use in concentrated form is questionable for industrial safety reasons. Special safety precautions must guarantee that contamination of the workplace and of the environment by
- 25 the gas is avoided, since it is damaging to the lungs in relatively high concentration.

The object of the present invention was therefore to specify a further process for the preparation of compounds of the general formula (I). In particular, the process

30 should advantageously be employable on a large scale in comparison with the processes of the prior art. It should moreover be implementable in chemical plants without great expenditure and superior to the known processes from the economic and ecological points of view.

- 35 The object is achieved according to the claims.



in which

R^2 is an N-protective group which can be cleaved under acidic or basic conditions,

- 5 and subsequently hydrogenating the compound formed in the presence of a transition metal and optionally furthermore performing the cleavage of the group R^2 under acidic or basic conditions, the object set is achieved extremely surprisingly, but for that no less advantageously. It is
10 possible with the present process to prepare hydrazine derivatives of the general formula (I) in yields of > 76% starting from the dicarbonyl compound.

In principle, the person skilled in the art, within the scope indicated, can employ for the synthesis all starting
15 compounds of the general formula (II) or (III) appearing conceivable to him. He orients himself here on the reactivity of the compounds employed and preferably takes those which are capable of entering into the reaction described, but otherwise prove inert under the reaction
20 conditions, in order to suppress the generation of by-products as much as possible during the reaction.

In relation to the index n , the person skilled in the art preferably chooses those compounds of the general formula (II) which form a five- or six-membered ring. The index p
25 is preferably 0. Advantageously, X assumes radicals such as CH_2 or O . R^1 is, in a preferred embodiment, H , $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkyl or $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ -aryl. R^2 is an N-protective group such as formyl, acetyl, propionyl, benzoyl, aryl-, arylalkyl- or alkoxy-carbonyl, such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxy-carbonyl,
30 carbonyl, Z , Boc, phenoxycarbonyl.

12
12

A process is very particularly preferred in which compounds of the formula (II) or (III) are employed, in which n is = 1, p is = 0, X is = CH_2 , R^2 is = acetyl or methoxycarbonyl.

For the hydrogenation, the person skilled in the art can use the transition metals suitable to him for this purpose. These can be employed in the hydrogenation in the form of the known homogeneously soluble transition metal complexes, which contain metals such as Ru, Rh, Pt, Pd as the central atom, or as heterogeneously soluble, optionally supported transition metals. Transition metal complexes preferably to be employed can be found from the literature (Katalytische Hydrierungen im Organisch-Chemischen Laboratorium [Catalytic Hydrogenations in the Organic Chemistry Laboratory], F. Zymalkowski, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1965). Very particularly preferably, those catalysts are employed which contain Pt or Pd. Extremely preferred heterogeneously soluble transition metals as a catalyst are Pd/C, PtO_2 , Pt/C.

The hydrogenation mentioned can be carried out as a hydrogenation using H_2 gas or as a transfer hydrogenation. These procedures are likewise known to the person skilled in the art ("Asymmetric transfer hydrogenation of C=O and C=N bonds", M. Wills et al. Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 2045; "Asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by chiral ruthenium complexes" R. Noyori et al. Acc. Chem. Res. 1997, 30, 97; "Asymmetric catalysis in organic synthesis", R. Noyori, John Wiley & Sons, New York, 1994, p.123; "Transition metals for organic Synthesis" Ed. M. Beller, C. Bolm, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, Vol.2, p.97; "Comprehensive Asymmetric Catalysis" Ed.: Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Springer-Verlag, 1999). The hydrogen pressure to be set in the reaction according to the invention can be chosen arbitrarily by the person skilled in the art. Preferably, a pressure from 1 to 100 bar, more preferably 1 to 50 bar and very particularly preferably 1 to 30 bar, is set. Extremely preferred here is

13
17
a pressure range from 1 to 20 bar.

The transition metal complexes mentioned can be employed in the reaction in an amount of from 0.1 - 10 mol% based on compound (II). Preferably, an amount of from 0.5 -

5 7.5 mol%, more preferably 1.0 - 5.0 mol% and very particularly preferably 2.0 - 3.0 mol% is employed. The person skilled in the art orients himself in the choice of the amount on the reaction economy, meaning to say that with a yield which is as optimal as possible as little as
10 possible expensive catalyst is employed.

The cleavage of the protective group R² is carried out optionally. It can preferably be carried out in an acidic aqueous or basic aqueous solution. To this end, an inorganic acid is more advantageously dissolved in water or
15 a solution of an inorganic base in water is employed for cleavage of the protective groups. Aqueous solution is understood according to the invention as meaning a homogeneous solution of the inorganic acid or base in water as the main constituent (> 50 mol%) of the mixture.

20 Suitable inorganic acids are, in particular, acids such as hydrochloric acid, sulphuric acid or phosphoric acid. Inorganic bases can be selected from the group consisting of alkali metal carbonate, alkali metal hydroxide, in particular lithium hydroxide, sodium hydroxide and
25 potassium hydroxide.

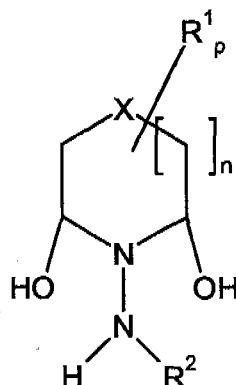
The temperature during the reaction can be between RT and 140°C. Preferably, a temperature range from 80°C to 140°C and extremely preferably between 100°C and 130°C is set.

The person skilled in the art is free in the choice of
30 whether he would like to carry out the individual reaction steps mentioned sequentially or together in one pot. A process is preferred, however, in which the reaction of the compound of the formula (II) with the compound of the formula (III) and the hydrogenation of the compound formed
35 therefrom is carried out as a one-pot reaction. Optionally,

the entire reaction can also be carried out in one pot. According to the invention, entire reaction here is understood as meaning the preparation of the compound of the general formula (III), its reaction with compounds of the general formula (II), the hydrogenation of the intermediate formed and the optional cleavage of the N-protective groups (see Example 2). The compound of the general formula (I) is thus obtained in a manner which is simple and can be carried out particularly readily on the industrial scale.

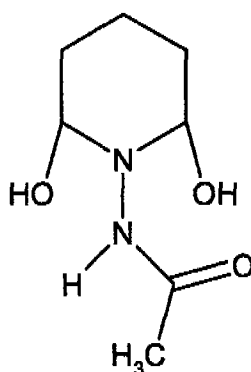
Suitable solvents for the reaction according to the invention are essentially water, alcohols, ethers or mixtures thereof. Preferably, water in the presence of alcohols (methanol or ethanol) is employed. The reaction can be carried out homogeneously as a single phase or as two phases, the homogeneous procedure, however, being preferred. The work-up of the reaction mixture is carried out according to processes known to the person skilled in the art by distillation, extraction and/or crystallization of the products of the formula (III).

The present invention also relates to intermediate compounds of the general formula (V).



In these, as described further at the front for compounds of the general formula (I), n is $= 0, 1$, p can be $0, 1, 2, 3$, X can be CR^1R^1 , O , NR^2 , NR^1 , S , R^1 is H , C_1-C_8 -alkyl,

(C₁-C₈)-alkoxy, (C₁-C₈)-alkoxyalkyl, (C₃-C₈)-cycloalkyl, (C₆-C₁₈)-aryl, (C₇-C₁₉)-aralkyl, (C₃-C₁₈)-heteroaryl, (C₄-C₁₉)-heteroaralkyl, ((C₁-C₈)-alkyl)₁₋₃-(C₃-C₈)-cycloalkyl, ((C₁-C₈)-alkyl)₁₋₃-(C₆-C₁₈)-aryl, ((C₁-C₈)-alkyl)₁₋₃-(C₃-C₁₈)-heteroaryl, and R² is H or an N-protective group which can be cleaved under acidic or basic conditions.
A compound as follows is very particularly preferred:



The reaction according to the invention can be carried out by way of example by reacting an aqueous solution of the dicarbonyl compound (II), for example glutaraldehyde, with a compound of the general formula (III), for example acetylhydrazine. The aqueous (glutaraldehyde) solution is treated with the compound (II) optionally dissolved in a solvent such as ethanol and added to an autoclave in the presence of a catalyst (for example 5% Pd/C). After hydrogenation at a hydrogen pressure of 20 bar and a temperature of 80°C, the reaction is as a rule complete after one hour. The compound of the general formula (III) obtained, in this case 1-acetamidopiperidine, can be worked up according to the person skilled in the art and isolated by distillation.

Subsequently, the cleavage of the N-protective group can be carried out as indicated. The work-up of the cleavage solution is preferably carried out by separation of the phases and extraction of the reaction mixture with organic solvents suitable for this purpose to the person skilled in

(C₁-C₈)-Alkyl is to be regarded as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, hexyl, heptyl or octyl together with all bonding isomers. This can be mono- or polysubstituted by (C₁-C₈)-haloalkyl, OH, halogen, NH₂.

(C₁-C₈)-Alkoxy is a (C₁-C₈)-alkyl bonded via an oxygen atom to the molecule considered.

(C₁-C₈)-Alkoxyalkyl is a (C₁-C₈)-alkyl containing an oxygen atom.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl is understood as meaning cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl or cyclooctyl radicals.

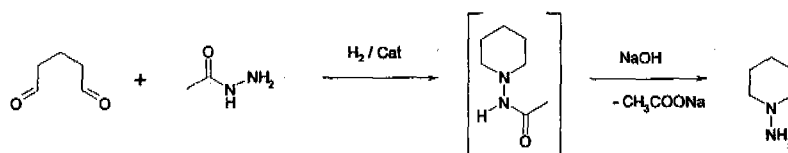
A (C₆-C₁₈)-aryl radical is understood as meaning an aromatic radical having 6 to 18 C atoms. In particular, compounds such as phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, biphenyl radicals are included. These can be mono- or polysubstituted by (C₁-C₈)-alkoxy, (C₁-C₈)-haloalkyl, OH, halogen, NH₂, S-(C₁-C₈)-alkyl.

A (C₇-C₁₉)-aralkyl radical is a (C₆-C₁₈)-aryl radical bonded to the molecule via a (C₁-C₈)-alkyl radical.

(C₁-C₈)-Haloalkyl is a (C₁-C₈)-alkyl substituted by one or more halogen atoms. Possible halogen atoms are, in particular, chlorine and fluorine.

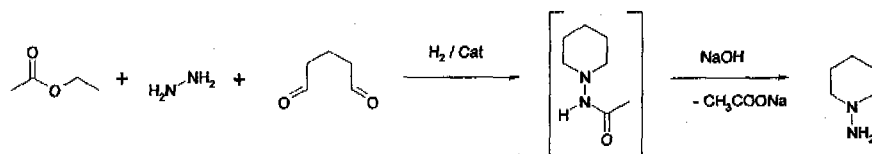
A (C₃-C₁₈)-heteroaryl radical is, in the context of the invention, a five-, six- or seven-membered aromatic ring system of 3 to 18 C atoms, which in the ring contains heteroatoms such as, for example, nitrogen, oxygen or sulphur. Such heteroaromatics are in particular regarded as radicals such as 1-, 2-, 3-furyl, 1-, 2-, 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 3-thienyl, 2-, 3-, 4-pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-indolyl, 3-, 4-, 5-pyrazolyl, 2-, 4-, 5-imidazolyl, acridinyl, quinolinyl, phenanthridinyl, 2-, 4-, 5-,

Experimental section

5 Procedure

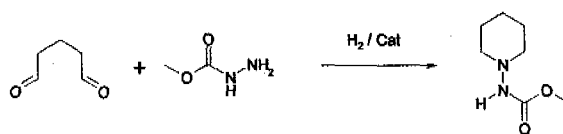
280.4 g (1.4 mol) of aqueous glutaraldehyde (50% by weight in water) and 115.2 g (1.4 mol) of solid acetylhydrazine are dissolved in 1400 ml of ethanol and stirred for 30 min at RT. The solution is added to a 2 l autoclave and treated with 14.0 g of a commercially available moist Pd/C (5%). A hydrogen pressure of 20 bar is set and the mixture is then hydrogenated at 80°C. After absorption of the necessary amount of hydrogen after about 4 - 5 h, it is cooled to RT and the autoclave is depressurized. The catalyst is filtered off. The filtrate is evaporated in vacuo in order to remove the ethanol. For complete removal of the ethanol, water is added once more and distilled off again. Under argon, 252.0 g (6.3 mol) of solid NaOH are added. The reaction mixture is refluxed for 4 h at a temperature of 128-130°C. The stirrer is switched off. The product deposits as an oily phase here. The oily phase is separated off and distilled at 100-50 mbar and a bath temperature of 90°C.

Yield: 125.7 g of product having a water content of 6.85% by weight. Corresponds to 117.1 g of 100% strength product = 83.5% of theory, NMR OK.

29
20One-pot variant

Procedure

- 5 1 mol of ethyl acetate and 1 mol of hydrazine hydrate solution are refluxed for 10 h. The mixture is cooled to 50°C and 1 mol of aqueous glutaraldehyde solution is added. After addition of 3 mol% Pd/C (5%), it is flushed with nitrogen, the autoclave is closed and 20 bar of hydrogen
- 10 are injected. The mixture is heated to 80°C and hydrogenated at a constant hydrogen pressure of 20 bar. The reaction is complete after 2 h. The mixture is cooled to RT, depressurized and the catalyst is filtered off. The filtrate is distilled in vacuo in order to reduce the
- 15 amount of alcohol, before 4.5 mol of conc. sodium hydroxide solution are added. The mixture is refluxed for 4 h. After cooling to RT, it is worked up as described above. Yield: 75%



20

Procedure

- 1081.1 g (5.4 mol) of aqueous glutaraldehyde (50% by weight in water) and 486.0 g (5.4 mol) of methyl carbamate are dissolved in 10 l of ethanol. In the course of this the
- 25 reaction mixture heats up to 50°C. It is stirred for 30 minutes at the same temperature. The reaction mixture is added to a 20 l autoclave. 150 g of a moist Pd/C (5%)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 September 2006 (14.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/094920 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 295/22 (2006.01) C07D 211/98 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/060320

(22) International Filing Date:
28 February 2006 (28.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
102005011050.9 10 March 2005 (10.03.2005) DE

(71) Applicant (for all designated States except US): **DE-GUSSA AG** [DE/DE]; Bennigsenplatz 1, 40474 Düsseldorf (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MOST, Dieter** [DE/DE]; Fritz-schubert-ring 57, 63486 Bruchköbel (DE). **ROSSEN, Kai** [DE/DE]; Händelstrasse 3b, 63452 Hanau (DE).

(74) Common Representative: **DEGUSSA AG**; Intellectual Property Management - PATENTE und MARKEN Standort Hanau, Postfach 13 45, 63403 Hanau (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, 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.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

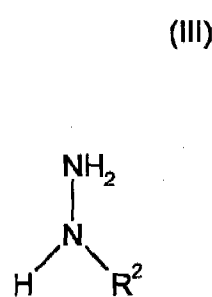
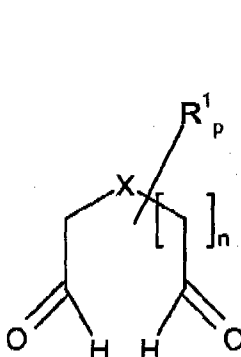
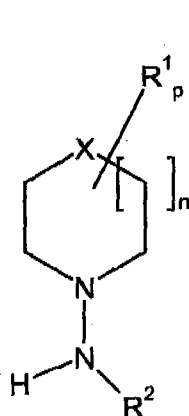
Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
28 December 2006

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

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 1-AMINOPIPERIDINE DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to a process for the preparation of compounds of the general formula (I). These are used as important intermediates in the preparation of bioactive substances. Preparation is carried out starting from dicarbonyl compounds of the general formula (II), which are reacted with appropriate hydrazine derivatives of the general formula (III) and subsequently hydrogenated. The present invention also relates to advantageous intermediate compounds.

26
26

WO 2006/094920 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/060320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D295/22 C07D211/98

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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, INSPEC, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COCQUET G ET AL: "A Mild and Efficient Procedure for Ring-Opening Reactions of Piperidine and Pyrrolidine Derivatives by Single Electron Transfer Photooxidation" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 56, no. 19, May 2000 (2000-05), pages 2975-2984, XP004198007 ISSN: 0040-4020 page 2979; compound 10 ----- -/-	1-10

☒ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 2006

Date of mailing of the international search report

26/09/2006

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. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Papathoma, Sofia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/060320

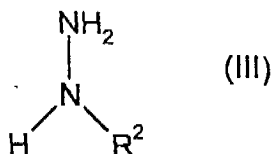
C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BARRY, V. C. ET AL: "The reaction of the periodate-oxidation products of 1,4-anhydroerythritol and of some related pyrrolidine glycols with thiosemicarbazides" CARBOHYDRATE RESEARCH, 7(3), 299-310 CODEN: CRBRAT; ISSN: 0008-6215, 1968, XP002398067 the whole document	1-10
X	BARRY, VINCENT C. ET AL: "Anticancer agents. IV. Antitumor activity of some 1,4- and 1,5-(bisthiosemicarbazones) and of related heterocycles" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 13(3), 421-7 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1970, XP002398068 abstract page 422; compounds V, VI, VII, VIII, IX, X page 424 - page 425; tables IV, V	1-10
X	US 3 542 776 A (WILLIAM DVONCH ET AL) 24 November 1970 (1970-11-24) the whole document	1-10
A	KATRITZKY A R ET AL: "A novel and versatile synthesis of 1-alkyl-, 1-aryl-, 1-(alkylamino)-, or 1-amido-substituted and 1,2,6-trisubstituted piperidines from glutaraldehyde and primary amines or monosubstituted hydrazines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 55, 1990, pages 3205-3209, XP002309090 ISSN: 0022-3263 the whole document	1-10
A	JACOBI P A ET AL: "A NOVEL SYNTHESIS OF PYRROMETHENONES" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 29, no. 38, 1988, pages 4823-4826, XP002398069 ISSN: 0040-4039 page 4824 - page 4825; compounds 10A, 11, 14A	1-10
A	EP 0 850 930 A (JAPAN HYDRAZINE CO., LTD) 1 July 1998 (1998-07-01) the whole document	1-10
A	EP 0 894 788 A (OTSUKA CHEMICAL COMPANY, LIMITED) 3 February 1999 (1999-02-03) the whole document	1-10
	-/--	

proponen la reducción de 1-nitroso-piperidina para obtener el derivado de amina en presencia de Zn/AcOH (Khimiko-Farmatsevticheski Zhurnal, 1985, 19, 829-32; Synthesis 1979, 6, 423-4). Jain y colaboradores describen la reacción de piperidina con cloramina para obtener los correspondientes derivados de hidrazina (Proceedings - Indian Academy of Science, Chemical Sciences 1985, 95, 381-9).

Las rutas de síntesis propuestas permiten la preparación del compuesto deseado utilizando únicamente sustancias químicas las cuales no pueden ser usadas a escala industrial sin medidas especiales de protección en lo referente a aparatos. De este modo, el uso de una mezcla de zinc/ácido acético como agente reductor es inconveniente debido a la heterogeneidad de la reacción y al exceso de zinc que debe utilizarse en la reacción. La preparación del lote de reacción es en general relativamente complicada. La manipulación de la 1-nitrosopiperidina, que es un compuesto altamente carcinógeno, también constituye un gran problema técnico. Aunque la cloramina es un reactivo bastante difundido para desinfectar el agua potable, su uso en forma concentrada es cuestionable por razones de seguridad industrial. Precauciones especiales de seguridad tienen que garantizar que se evite que el sitio de trabajo y el medio ambiente resulten contaminados por el gas puesto que, en concentraciones relativamente altas, el gas es nocivo para los pulmones.

El objeto de la presente invención es por consiguiente especificar otro proceso para la preparación de compuestos de la fórmula general (I). En particular, el proceso ha de ser ventajosamente utilizable a gran escala en comparación con los procesos de la técnica anterior. Dicho proceso ha de poderse implementar en plantas químicas sin grandes gastos y ha de ser superior a los procesos conocidos desde el punto de vista económico y ecológico.

y se hace reaccionar éste con un equivalente del derivado de hidrazina de la fórmula general (III)



en la cual

R^2 es un grupo protector de N que puede ser escindido bajo condiciones ácidas o básicas,

y posteriormente se hidrogena en presencia de un metal de transición el compuesto formado y opcionalmente se lleva a cabo además una escisión del grupo R^2 bajo condiciones ácidas o básicas, lográndose muy sorprendentemente pero no menos ventajosamente el objeto establecido. Con el presente objeto es posible preparar derivados de hidrazina de la fórmula general (I) con rendimientos de $> 76\%$ partiendo del compuesto de dicarbonilo.

En principio la persona con experiencia en este campo de la técnica y dentro del alcance indicado puede utilizar para la síntesis todos los compuestos de partida de la fórmula general (II) o (III) que a ella le parezcan concebibles. En este caso dicha persona se orienta por la reactividad de los compuestos empleados y preferiblemente toma aquellos capaces de entrar en la reacción descrita, pero que por lo demás han demostrado ser inertes durante las condiciones de reacción, con el fin de suprimir en la medida de lo posible la generación de productos secundarios durante la reacción.

Con respecto al índice n, la persona con experiencia en este campo de la técnica preferiblemente escoge aquellos compuestos de la fórmula general (II) que forman un anillo de cinco o seis miembros. El índice p es preferiblemente 0. Ventajosamente X asume el significado de radicales tales como CH_2 u O. R^1 es en una forma preferida de realización H, $(\text{C}_1-$

35

C₈)-alquilo o C₆-C₁₈-arilo. R² es un grupo protector de N como por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, benzoilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbo-nilo o alcoxicarbonilo tal como por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, Z, Boc, fenoxicarbonilo.

Se prefiere muy particularmente un proceso en el cual se utilizan compuestos de la fórmula (II) o (III), en donde n es igual a 1, p es igual a 0, X es igual CH₂, R² es igual a acetilo o metoxicarbonilo.

Para la hidrogenación, la persona con experiencia en este campo de la técnica puede usar los metales de transición que considere apropiados para este propósito. Estos pueden emplearse en la hidrogenación en forma de complejos conocidos de metal de transición homogéneamente solubles, que contienen metales tales como Ru, Rh, Pt, Pd como átomo central, o como metales de transición heterogéneamente solubles opcionalmente soportados. Los complejos de metal de transición a ser preferiblemente utilizados pueden encontrarse en la literatura (Catalytic Hydrogenations in the Organic Chemistry Laboratory, F. Zymalkowski, Editorial Ferdinand Enke, Stuttgart, 1965). De manera muy particularmente preferida se utilizan aquellos catalizadores que contienen Pt o Pd. Metales de transición heterogéneamente solubles sumamente preferidos como catalizadores son Pd/C, PtO₂, Pt/C.

La hidrogenación mencionada puede llevarse a cabo como una hidrogenación utilizando gas de H₂ o como una hidrogenación de transferencia. Estos procedimientos también son conocidos por la persona con experiencia en este campo de la técnica ("Asymmetric transfer hydrogenation of C=O and C=N bonds", M. Wills y colaboradores, Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 2045; "Asymmetric transfer hydrogenation catalized by chiral ruthenium complexes", R. Noyori y colaboradores, Acc. Chem. Res. 1997, 30, 97; "Asimmetric catalysis in organic

synthesis", R. Noyori, John Wiley & Sons, New York, 1994, p. 123; "Transition metals for organic Synthesis", Ed. M. Beller, C. Bolm, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, Vol. 2, p. 97; "Comprehensive Asymmetric Catalysis", Ed.: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Springer-Verlag, 1999). De acuerdo con la invención, la presión de hidrógeno que se ha de ajustar en la reacción puede ser escogida arbitrariamente por la persona con experiencia en este campo de la técnica. Preferiblemente se escoge una presión de 1 hasta 100 bar, más preferiblemente de 1 hasta 50 bar, y muy preferiblemente de 1 hasta 30 bar. Sumamente preferido en este caso es un rango de presión de 1 hasta 20 bar.

Los mencionados complejos de metal de transición pueden utilizarse en la reacción en una cantidad de 0,1 - 10 moles % con base en el compuesto (II). Preferiblemente se utiliza una cantidad de 0,5 - 7,5 moles %, más preferiblemente de 1,0 - 5,0 moles %, y muy preferiblemente de 2,0 - 3,0 moles %. La persona con experiencia en este campo de la técnica se orienta por la economía de la reacción respecto al catalizador escogido, es decir teniendo en cuenta un rendimiento tan óptimo como sea posible al utilizar un catalizador lo menos costoso posible.

Opcionalmente se efectúa la escisión del grupo protector R². Ella se puede llevar a cabo preferiblemente en una solución acuosa ácida o básica. Para tal fin resulta más ventajoso disolver un ácido inorgánico en agua o bien utilizar una solución de una base inorgánica en agua para la escisión de los grupos protectores. De acuerdo con la presente invención por solución acuosa se entiende una solución homogénea del ácido o base inorgánicos en agua como el principal constituyente (> 50 moles %) de la mezcla. Ácidos inorgánicos adecuados son en particular los ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Las bases inorgánicas se pueden seleccionar entre el grupo constituido

por carbonato de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino, en particular hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

La temperatura durante la reacción puede estar entre temperatura ambiente y 140°C. Preferiblemente se ajusta un rango de temperatura de 80°C hasta 140°C y muy preferiblemente entre 100°C y 130°C.

La persona con experiencia en este campo de la técnica tiene libertad para decidir si lleva a cabo secuencialmente o conjuntamente en una sola vasija los pasos de la reacción individual mencionados. No obstante, se prefiere un proceso en el cual la reacción del compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula (III) y la hidrogenación del compuesto formado en dicha reacción se efectúa como reacción de una sola vasija. Opcionalmente la reacción entera también puede efectuarse utilizando solamente una vasija. De acuerdo con la invención, por "la reacción entera" se entiende la preparación del compuesto de la formula general (III), su reacción con los compuestos de la fórmula general (II), la hidrogenación del producto intermedio formado y la escisión opcional de los grupos protectores de N (ver Ejemplo 2). El compuesto de la fórmula general (I) se obtiene entonces de una manera que es sencilla y que puede llevarse a cabo de modo particularmente fácil a escala industrial.

De acuerdo con la invención, los solventes particularmente adecuados para la reacción son esencialmente agua, alcoholes, éteres, o mezclas de ellos. Preferiblemente se usa agua en presencia de alcoholes (metanol o etanol). La reacción se puede efectuar homogéneamente como una sola fase o bien como dos fases, sin embargo se prefiere el procedimiento homogéneo. La preparación de la mezcla de reacción se lleva a cabo de acuerdo con procesos conocidos por la persona con experiencia

39
39
J

La reacción de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo a modo de ejemplo haciendo reaccionar una solución acuosa del compuesto de dicarbonilo (II), por ejemplo glutaraldehído, con un compuesto de la fórmula general (III), por ejemplo acetilhidrazina. La solución acuosa (de glutaraldehído) se trata con el compuesto (II) opcionalmente disuelto en un solvente como por ejemplo etanol y se coloca en un autoclave en presencia de un catalizador (por ejemplo Pd/C al 5%). Luego de hidrogenación a una presión de hidrógeno de 20 bar y a una temperatura de 80°C, la reacción está completa generalmente después de una hora. El compuesto de la fórmula general (III) obtenido, en este caso 1-acetamidopiperidina, puede ser preparado de la forma escogida por la persona con experiencia en este campo de la técnica y se aísla mediante destilación.

Posteriormente se puede llevar a cabo la escisión del grupo protector de N tal como se indicó arriba. La preparación de la solución de escisión se efectúa preferiblemente mediante separación de las fases y extracción de la mezcla de reacción con solventes orgánicos adecuados para este propósito y conocidos por la persona con experiencia en este campo de la técnica. Estos se combinan posteriormente y el compuesto de la fórmula general (III) en la cual $R^2 = H$ se aísla de ellos, por ejemplo, mediante destilación. El rendimiento total de la reacción descrita aquí es > 76%.

Los siguientes esquemas de reacción ilustran de nuevo el procedimiento descrito:

Por (C₃-C₈)-cicloalquilo se entiende radicales de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

Por un radical (C₆-C₁₈)-arilo se entiende un radical aromático que tiene de 6 hasta 18 átomos de carbono. Se incluyen en particular compuestos tales como radicales fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, bifenilo. Estos pueden estar mono- o poli-substituidos por (C₁-C₈)-alcoxi, (C₁-C₈)-haloalquilo, OH, halógeno, NH₂, S-(C₁-C₈)-alquilo.

Un radical (C₇-C₁₉)-aralquilo es un radical (C₆-C₁₈)-arilo enlazado a la molécula vía un radical (C₁-C₈)-alquilo.

(C₁-C₈)-haloalquilo es un (C₁-C₈)-alquilo substituido por uno o por varios átomos de halógeno. Átomos de halógeno posibles son en particular cloro o fluoro.

En el contexto de la invención un radical (C₃-C₁₈)-heteroarilo es un sistema de anillo aromático de seis o siete miembros con 3 hasta 18 átomos de carbono, el cual en el anillo contiene heteroátomos tales como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales heteroaromáticos son en particular radicales tales como 1-furilo, 2-furilo, 3-furilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, acridinilo, quinolinilo, fenantrinidilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo. Estos pueden estar mono- o poli-substituidos por (C₁-C₈)-alcoxi, (C₁-C₈)-haloalquilo, OH, halógeno, NH₂, NO₂, SH, S-(C₁-C₈)-alquilo.

Por un (C₄-C₁₉)-heteroaralquilo se entiende un sistema heteroaromático correspondiente al radical (C₇-C₁₉)-aralalquilo.

Halógeno es fluoro, cloro, bromo o yodo.

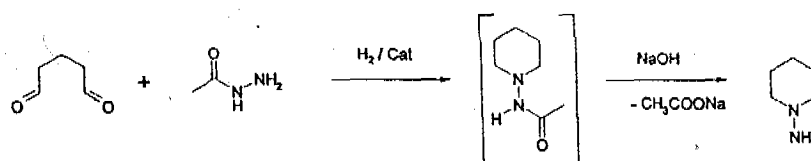
42

EJEMPLOS

Por un grupo protector de N se entiende de acuerdo con la invención lo siguiente. Dicho grupo se puede escoger arbitrariamente siempre y cuando contenga una función carbonilo y se encuentre enlazado a través de éste al nitrógeno. Tales grupos son conocidos por la persona con experiencia en este campo de la técnica (Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons, 1981). Allí él entiende en el contexto de la invención en particular un radical seleccionado entre el grupo constituido por: formilo, acetilo, propionilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, Z, Fmoc, ftaloilo.

En el contexto de la invención, en presencia de un número de radicales R^1 en la molécula, cada uno puede ser diferente en el contexto indicado.

Parte experimental

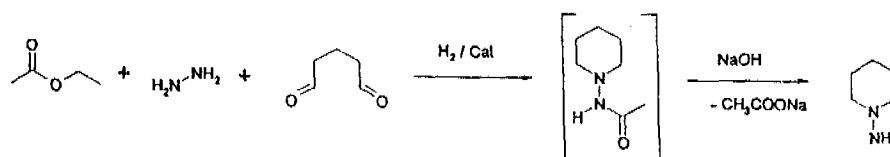
Procedimiento

280,4 gr (1,4 moles) de glutaraldehído acuoso (50% de peso en agua) y 115,2 gr (1,4 moles) de acetilhidrazina sólida se disuelven en 1400 ml de etanol y se agitan durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se coloca en un autoclave de 2 lt y se trata con 14,0 gr de un Pd/C (5%) húmedo disponible comercialmente. Se ajusta una presión de hidrógeno de 20 bar y entonces se hidrogena la mezcla a 80°C. Después de la absorción de la cantidad necesaria de hidrógeno luego de aproximadamente 4 - 5 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se despresuriza el autoclave. Se retira el

catalizador por filtración. El filtrado se evapora al vacío con el fin de remover el etanol. Para la remoción completa del etanol se agrega agua una vez más y se retira de nuevo por destilación. Bajo argón se agregan 252,0 gr (6,3 moles) de NaOH sólido. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 4 horas a una temperatura de 128-130°C. Se apaga el agitador. El producto se deposita como una fase aceitosa aquí. La fase aceitosa se separa y se destila a 100-50 mbar y a una temperatura de baño de 90°C.

Rendimiento: 125,7 gr de producto que tiene un contenido de agua de 6,85% de peso. Corresponde a 117,1 gr de producto de concentración 100% = 83,5% de la teoría, NMR OK.

Variante de una sola vasiija



Procedimiento

1 mol de acetato de etilo y 1 mol de solución de hidrato de hidrazina se someten a reflujo durante 10 horas. La mezcla se enfría a 50°C y se agrega 1 mol de solución acuosa de glutaraldehído. Luego de la adición de 3 moles % de Pd/C (5%), la solución se purga con nitrógeno, se cierra el autoclave y se inyectan 20 bar de hidrógeno. Se calienta la mezcla a 80°C y se hidrogena a una presión constante de hidrógeno de 20 bar. La reacción está completa después de 2 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se despresuriza y el catalizador se retira mediante filtración. El filtrado se destila en vacío con el fin de reducir la cantidad de alcohol antes de agregar 4,5 moles de solución de hidróxido de sodio concentrada. La mezcla se somete a reflujo durante 4 horas.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/060320



H000548319

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DEGUSSA GMBH
Intellectual Property Management
PATENTE und MARKEN Standort Hanau
Postfach 13 45
63403 Hanau
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 26 March 2007 (26.03.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2004P10136WO Div. Re	
International application No. PCT/EP2006/060320	
International filing date (day/month/year) 28 February 2006 (28.02.2006)	

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address DEGUSSA AG Bennigsenplatz 1 40474 Düsseldorf Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. +49 6181-59-3924	
	Facsimile No. +49 6181-59-4304	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address DEGUSSA GMBH Bennigsenplatz 1 40474 Düsseldorf Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. +49 6181-59-3924	
	Facsimile No. +49 6181-59-4304	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

The above change is to be recorded also in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nissen Diana
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 82 70 Telephone No. +41 22 338 80 54

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SANOFI-AVENTIS
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date of mailing (day/month/year)

28 August 2007 (28.08.2007)

Applicant's or agent's file reference

2004P10136WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2006/060320

International filing date (day/month/year)

28 February 2006 (28.02.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

DEGUSSA GMBH
Bennigsenplatz 1
40474 Düsseldorf
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

+49 6181-59-3924

Facsimile No.

+49 6181-59-4304

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

SANOFI-AVENTIS
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

State of Nationality

FR

State of Residence

FR

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The correspondence should now be sent to the applicant as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ other: DEGUSSA GMBHThe International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Tolu Catherine

e-mail pt05.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 05

Facsimile No. +41 22 338 89 75



No. 07-091892- -00000-0000

Fecha: 2007-09-06 14:55:23 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

51

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	(✓)
- Descripción de la invención	(X)	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	(✓)

COMPLETA (X) 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 ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- 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 del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: Claudia M Nena

Fecha: _____

54
52

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

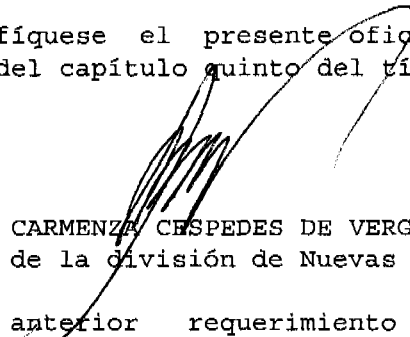
REFERENCIA	Radicación No.	7 91892
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/060320
	Fecha inicio fase nacional	10/10/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13325

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.

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 Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CHISPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 OCT 2007
jfernand