



No. 07-129347- -00006-0000

Fecha: 2012-05-29 16:23:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 37

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 07-129.347

Solicitud de patente de invención titulada: "PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE 5-(METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL-)-3-(TRIFLUOROMETIL)-BENCENAMIDA"

Solicitante: NOVARTIS A.G.

Nuestra Ref.: P2007/000189

RESPUESTA AL OFICIO No. 00561, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 10
DE FECHA 19 DE ENERO DE 2012
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Descriptivo Modificado** y un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplazan en su totalidad a los originalmente presentados al momento de radicar la presente solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Las modificaciones del Capítulo Descriptivo se explican en el punto 2.b- del presente memorial. De otra parte, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se modificó la Reivindicación 1 al delimitar el compuesto R^1-NH-R^2 a una amina primaria aril sustituida, definiendo R_1 como arilo C_6-C_{14} y R_2 como Hidrógeno;
- se modificaron las Reivindicaciones 1, 2 y 3, limitando la materia reclamada por adición de las Reivindicaciones originales 6 y 7, de forma que se especifica la naturaleza química de la base y el solvente orgánico; asimismo, se especifica el número de miembros en los sustituyentes arilo y alquilo;
- se eliminaron las Reivindicaciones 4 y 5, en vista de la delimitación realizada a la Reivindicación 1.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador señala que la descripción no divulga de manera suficientemente clara y completa la invención, porque el Esquema 2 ilustra reacciones de éster con aminas primarias o secundarias, mientras que el Ejemplo 1 solamente presenta la reacción con una amina primaria, lo cual no puede ser extrapolado a reacciones con aminas secundarias.

El Examinador también señala que la persona medianamente versada en la materia conoce que la reactividad de las aminas primarias y secundarias es diferente y que además puede variar drásticamente dependiendo de los sustituyentes del grupo amino.

b- i) Considero superada la anterior objeción, pues con el fin de facilitar el trámite de la presente solicitud, adjunto un Capítulo Descriptivo Modificado donde se ha limitado el Esquema 2, de modo que el compuesto R^1-NH-R^2 ahora está definido únicamente como una amina primaria aril sustituida en concordancia con el Ejemplo 1 (R^1 es arilo sustituido y R^2 es Hidrógeno).

ii) De otra parte, se corrige un error tipográfico en el Capítulo descriptivo introduciendo la expresión correcta “N-metil-pirrolidona”. El soporte para esta modificación se encuentra en el Capítulo Reivindicatorio Original (Reivindicación 7), que establecía que una de las opciones del solvente orgánico es la “N-metil-pirrolidona”. Para referencia inmediata del Examinador, adjunto una versión del Capítulo Descriptivo con los cambios realizados marcados.

3. a- El Examinador señala que la materia contenida en las Reivindicaciones 1, 2, 4 y 5, no está claramente definida, porque las condiciones de ejecución de la reacción no se especifican. El Examinador sugiere que se definan al menos los reactantes específicos, la base que actúa como catalizador y el solvente específico en el cual se lleva a cabo la reacción.

Además, el Examinador afirma que el Capítulo Reivindicatorio corresponde a una generalización sin soporte en la descripción, porque la reacción puede ejecutarse de forma diferente teniendo en cuenta que la amina reaccionante puede variar ampliamente de naturaleza química. Por ello, el Examinador recomienda limitar el alcance de la invención mediante la definición específica de las condiciones de ejecución ilustradas en la descripción y suprimir las frases “arilo sustituido o insustituido, alquilo inferior o arilo, fenilalquilo inferior, una base en un solvente orgánico, alquílico voluminoso, hidruro de metal, amida de metal, alcóxido de metal”, pues éstas son imprecisas y no definen la materia ni el alcance de la invención de manera específica.

b- Considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se ha limitado el compuesto R^1-NH-R^2 a una amina primaria aril sustituida; es más, las Reivindicaciones 2 y 3 especifican concretamente la amina utilizada en los procesos de la invención. De la misma forma el Capítulo Reivindicatorio Modificado especifica la naturaleza química de la base que actúa como catalizador (según la Reivindicación original 6) y del solvente orgánico (según la Reivindicación original 7). Adicionalmente, se eliminaron las Reivindicaciones 4 a 7 y se especificó el número de miembros presentes en los grupos arilo y alquilo según el Capítulo Descriptivo.

4. a- El Examinador argumenta que la patente WO2004005281 (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 1 a 3 y 7.

El Examinador señala que las características esenciales del proceso de la Reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual revela la síntesis de los compuestos de la Fórmula I (Página 2) por reacción de un éster de la Fórmula II y una amina de Fórmula II, en presencia de una base y un solvente adecuado (Páginas 24, 25, 27 y 29). Por lo tanto, concluye que el proceso reclamado no es nuevo.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

b- i) En primer lugar, respecto al arte previo citado, me permito señalar que D1 no contiene mención alguna específica del terbutóxido de potasio como base considerada en el proceso reclamado.

En este punto es importante recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, para afectar la novedad de la invención, el arte previo debería divulgar todos los elementos característicos de la invención, como es, por ejemplo, la naturaleza química de los compuestos que intervienen en el proceso de síntesis, tal y como se reclama en las Reivindicaciones de la solicitud aquí reclamada.

En conclusión, la materia objeto de la presente invención es novedosa sobre D1.

5. a- El Examinador argumenta que la patente WO2004005281 (D1) afecta el nivel inventivo de las Reivindicaciones 4 a 6.

El Examinador señala que el efecto que se logra al utilizar una base tipo hidruro o alcóxido parecía ser la obtención de un proceso más barato, consistente, eficiente y con altos rendimientos. No obstante, la presente solicitud no demostró ningún efecto técnico inesperado o sorprendente en cuanto a la obtención de un proceso con las ventajas mencionadas. Así entonces, el Examinador afirma que la utilización de otra base se considera una práctica común o una alternativa evidente que no proporciona ningún efecto técnico que represente algún salto cualitativo en la técnica.

El Examinador, concluye que la persona del oficio medianamente versada en la materia, a partir del proceso conocido desde D1, puede modificar de forma evidente la base que interviene en la ruta sintética por una base opcional alternativa y que por tanto, el proceso reclamado carece de nivel inventivo.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

b- Respetuosamente me permito afirmar que una persona del oficio medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1, necesariamente se motivaría a hacer reaccionar un éster con una amina sólo en presencia de trietilamina (como base) y cianofosfonato de dietilo (reactivos que no se utilizan en la invención reclamada, pues el compuesto de partida ya se encuentra en forma de éster).

En consecuencia, no existe enseñanza o sugerencia alguna en D1 que motivara a la persona medianamente versada en la materia a utilizar una base diferente para la producción de compuestos de Fórmula I, tales como las bases utilizadas en la presente invención, especialmente terbutóxido de potasio, y esperar obtener un rendimiento resultante de 67% (Ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo).

Adicionalmente, el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente lo es. Aplicar un estándar de "posibilidad" en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna).

Expuesto lo anterior, es evidente que D1 no señala a la invención de la solicitud ni logra el efecto técnico señalado. Por lo tanto, el nivel inventivo del proceso reclamado debe ser reconocido.

6. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Europa.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

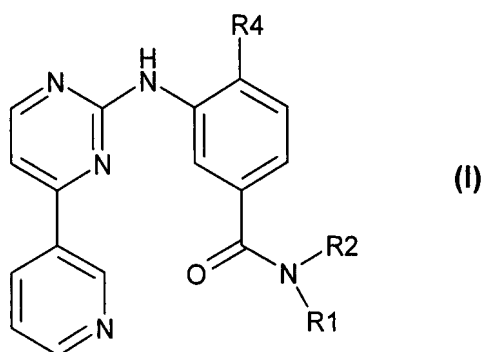
Anexos:

- Capítulo Descriptivo Modificado
- Capítulo Descriptivo Modificado con cambios marcados
- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Capítulo Reivindicatorio Modificado con cambios marcados

PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE 5-(METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)-3-(TRIFLUOROMETIL)-BENCENAMINA

Antecedentes de la Invención

La presente invención proporciona un nuevo método para hacer compuestos de la fórmula (I):



en donde:

R1 es arilo mono- o poli-sustituido;

R2 es hidrógeno, alquilo inferior, o arilo; y

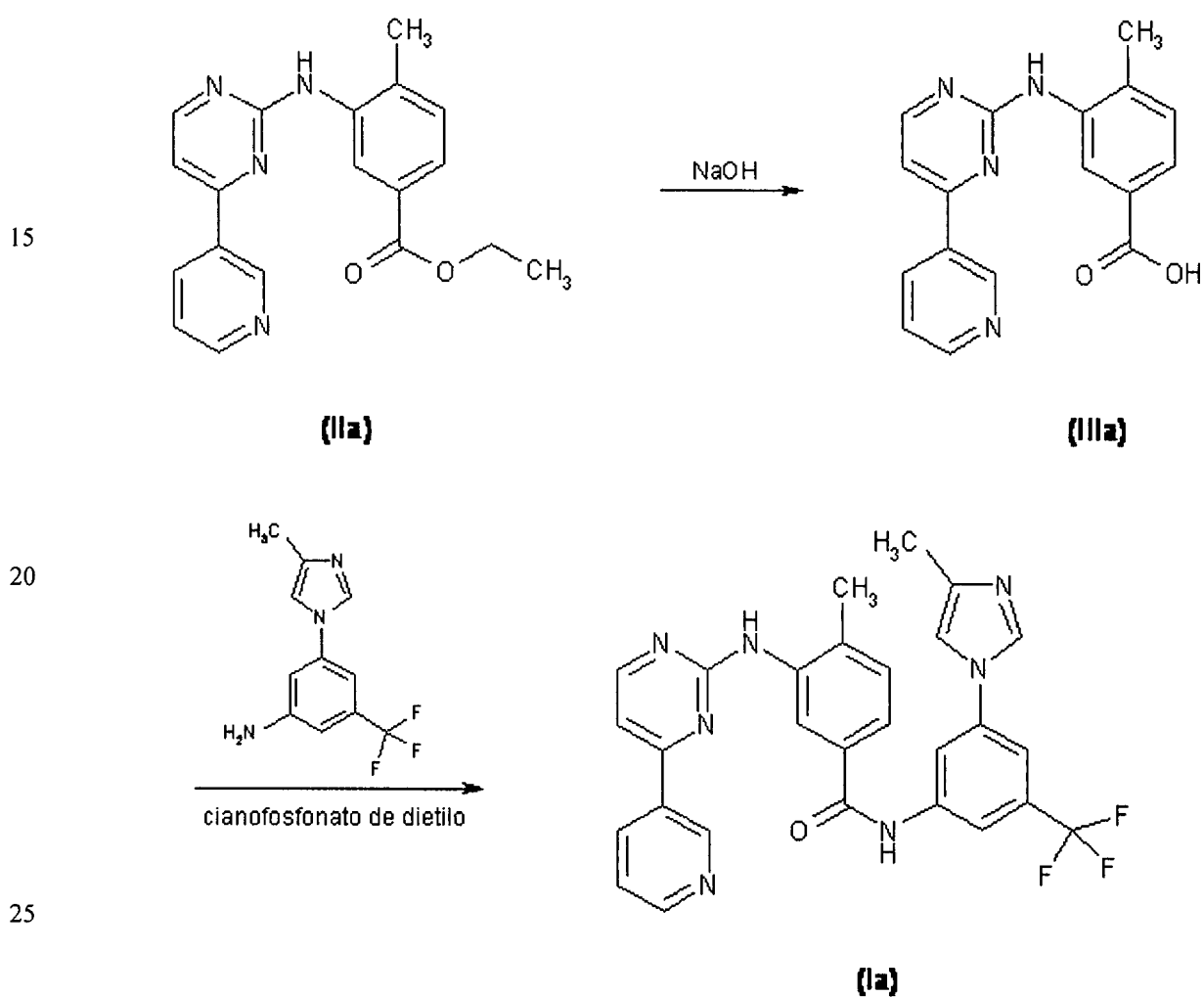
R4 es hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno.

Los compuestos de la fórmula (I) se han dado a conocer en W. Breitenstein y colaboradores, Publicación Internacional Número WO 04/005281, la cual se publicó el 15 de enero de 2004, cuya divulgación se incorpora como referencia. Un compuesto preferido de la fórmula (I) es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluoro-metil)-fenil]-benzamida (Ia). Se ha demostrado que los compuestos de la fórmula (I) inhiben una o más quinasas de tirosina, tales como c-Abl, Bcr-Abl,

las quinasas de tirosina receptoras PDGF-4, Flt3, VEGF-R, EGF-R, y c-Kit. Como tales, los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, tales como leucemia.

La síntesis previa de los compuestos de la fórmula (I), y específicamente (Ia), involucra una hidrólisis de un etil-éster hasta un ácido carboxílico, el cual luego se hace reaccionar con una anilina, y empleando cianofosfonato de dietilo como un agente de acoplamiento, como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



Este proceso da rendimientos bajos e inconsistentes. Además, el cianofosfonato de dietilo es un reactivo costoso. Por consiguiente, existe una necesidad de un proceso alternativo que sea más barato, consistente, eficiente, y que produzca los compuestos (I) en altos rendimientos.

Es un objeto de esta invención proporcionar un proceso alternativo para hacer compuestos de la fórmula (I) de una manera eficiente y con rendimientos altos y consistentes.

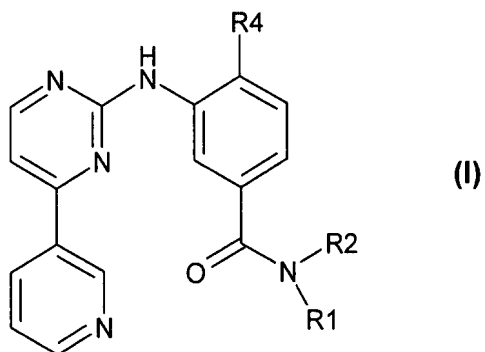
Es un objeto adicional de esta invención hacer compuestos de la fórmula (I) a partir de reactivos de costo más bajo.

Es todavía un objeto adicional de esta invención proporcionar un proceso para hacer compuestos de la fórmula (I) utilizando reactivos más seguros.

La presente invención supera los problemas encontrados en la síntesis previa descrita en el Esquema 1, y típicamente dio como resultado un mayor rendimiento global desde el 54 hasta el 86 por ciento.

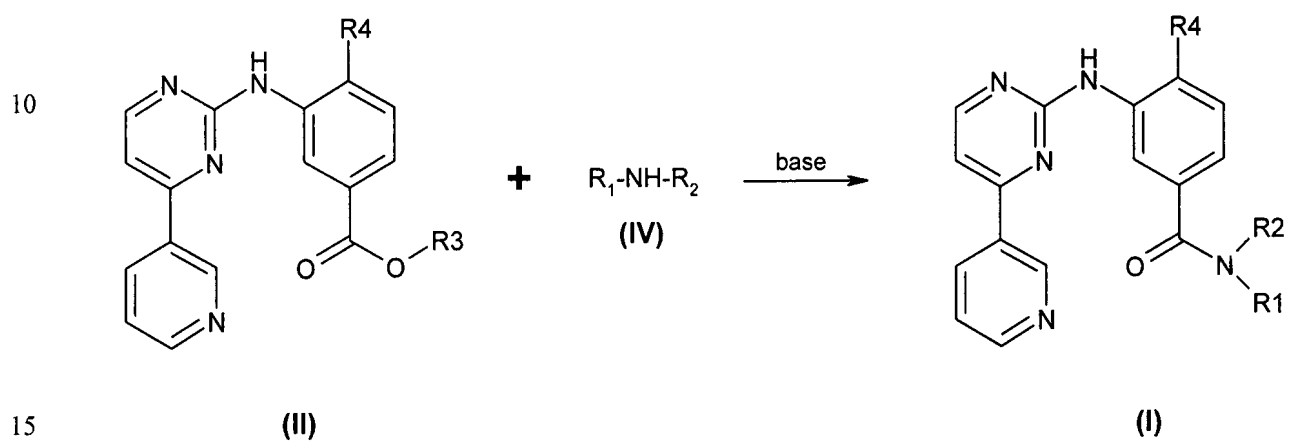
Breve Descripción de la Invención

La presente invención proporciona un nuevo método para hacer compuestos de la fórmula (I):



el cual comprende la siguiente reacción:

Esquema 2



en donde:

R₁ es arilo sustituido;

R₂ es hidrógeno;

R₄ es hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno; y

R₃ es alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior, o fenilo sustituido.

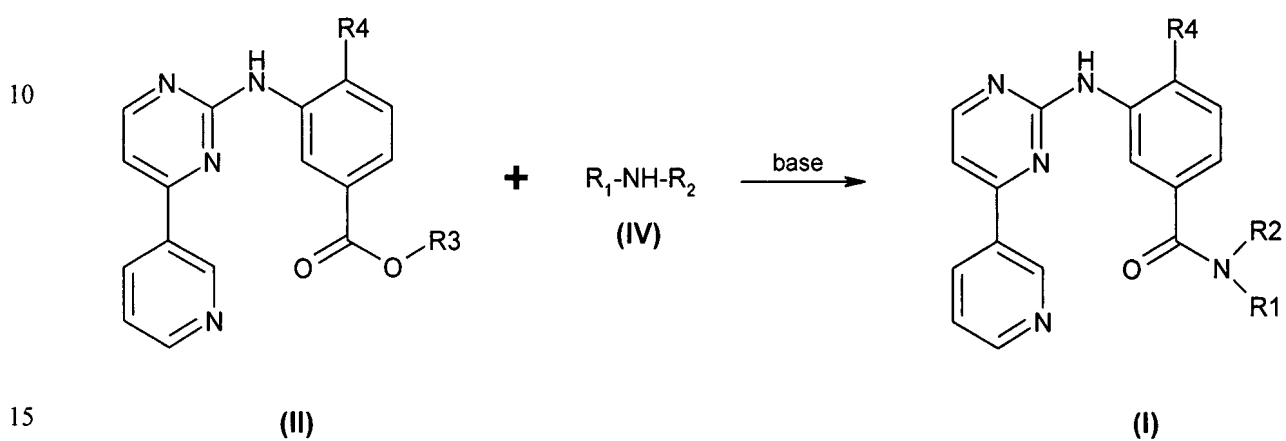
La condensación directa del éster (II) con anilina (IV) se cataliza mediante una base, tal como terbutóxido de potasio, para hacer los compuestos de la fórmula (I). El proceso se lleva a cabo a

una temperatura de entre -50°C a 50°C, en un solvente orgánico de tetrahidrofurano, dimetil-formamida, tolueno, o N-metil-pirrolidona.

Descripción Detallada de la Invención

El esquema de reacción general de la invención se puede ilustrar como sigue:

Esquema 2



en donde:

R1 es arilo sustituido ;

R2 es hidrógeno, ;

20 R4 es hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno; y

R3 es alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior, o fenilo sustituido.

La condensación directa del éster (II) con la anilina (IV) se puede catalizar mediante una base fuerte, tal como terbutóxido de potasio, para hacer los compuestos de la fórmula (I) en un buen

25

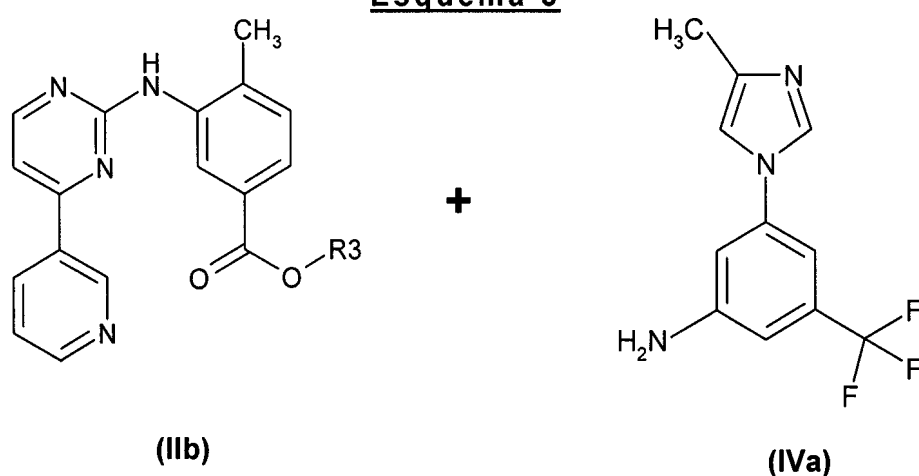
rendimiento y en una alta pureza sin purificación por cromatografía o
recristalización. También se pueden utilizar otras bases, tales como
hidruro de metal, litio alquílico voluminoso, alcóxido de metal, bis-
(trimetil-silil)-amida de metal, o dialquil-amida de litio. El metal
5 puede ser litio, sodio, o potasio. El proceso se lleva a cabo a una
temperatura de entre -50°C a 50°C , en un solvente orgánico de
tetrahidrofurano, dimetil-formamida, tolueno, o N-metil-pirrolidona.

En una modalidad preferida, el proceso comprende la
siguiente reacción:

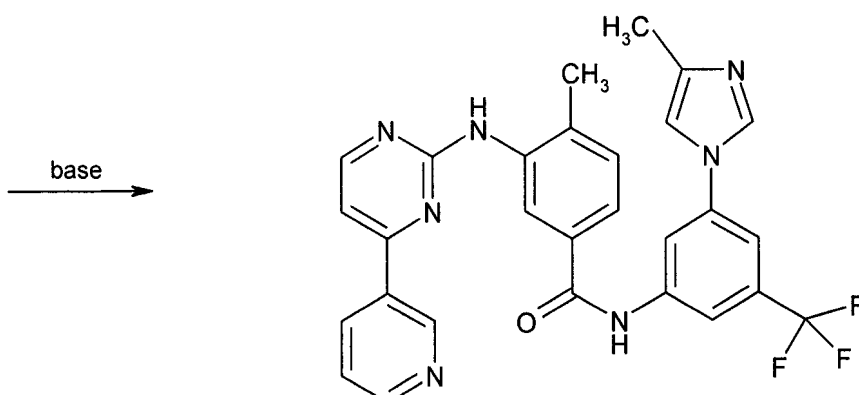
10

Esquema 3

15



20



25

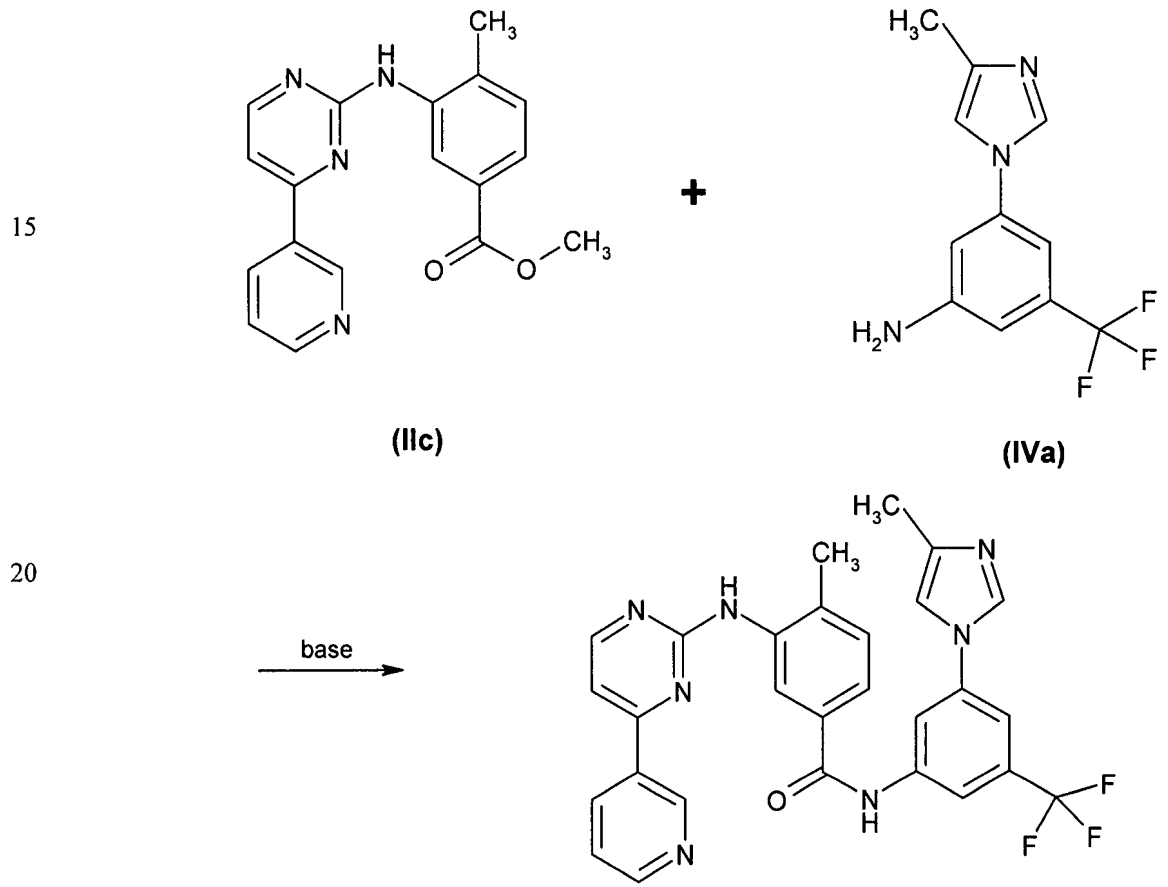
en donde R3 es alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior, o fenilo
(Ia)

sustituido.

El compuesto de la fórmula (IVa) se puede preparar
empleando los procesos dados a conocer en las Solicitudes de
Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Números SN
5 60/688,920 y SN 60/688,976, ambas tituladas como "Process for the
Synthesis of Organic Compounds", las cuales se presentaron
concurrentemente con la presente. Las divulgaciones de estas
solicitudes se incorporan a la presente como referencia.

En la modalidad más preferida, el proceso comprende la
10 siguiente reacción:

Esquema 4



Como se utilizan en esta solicitud, excepto como se
25 (Ia)

disponga expresamente de otra manera en la presente, cada uno de los siguientes términos tendrán el significado estipulado en seguida.

Alquilo inferior comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y es lineal o ramificado; las fracciones preferidas de alquilo inferior son butilo, tal como butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, propilo, tal como propilo normal o isopropilo, etilo o metilo. Las fracciones de alquilo inferior particularmente preferidas son metilo, etilo, propilo normal, o butilo terciario.

Un grupo arilo es un radical aromático que se enlaza a la molécula por medio de un enlace localizado en un átomo de carbono del anillo aromático del radical. En una modalidad preferida, arilo es un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, en especial fenilo, naftilo, tetrahidro-naftilo, fluorenilo, o fenantrenilo, y está insustituido o sustituido por uno o más, de preferencia hasta tres, en especial uno o dos sustituyentes, en donde los sustituyentes son grupos heterociclilo que comprenden uno, dos, tres átomos de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; otros sustituyentes sobre arilo incluyen amino disustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo, hidroxilo eterificado, hidroxilo esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanóilo, benzoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- o N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, tioalquilo inferior, tiofenilo, fenil-tioalquilo inferior, alquilo inferior-tiofenilo, alquilo inferior-sulfinilo, fenil-sulfinilo, fenil-alquilo inferior-sulfinilo, alquilo inferior-fenil-

sulfinilo, alquilo inferior-sulfonilo, fenil-sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfonilo, alquilo inferior-fenil-sulfonilo, halo-alquilo inferior-mercapto, halo-alquilo inferior-sulfonilo, tal como en especial trifluoro-metan-sulfonilo, heterociclilo, un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico o alquileno inferior-dioxilo enlazado en los átomos de carbono adyacentes del anillo, tal como metilen-dioxilo. De acuerdo con una modalidad preferida, arilo es fenilo, naftilo, o tetrahidro-naftilo, que en cada caso está insustituido o independientemente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, en especial flúor, cloro, o bromo; hidroxilo eterificado por alquilo inferior, por ejemplo por metilo, por halo-alquilo inferior, por ejemplo trifluoro-metilo, o por fenilo; alquileno inferior-dioxilo enlazado a dos átomos de carbono adyacentes, por ejemplo metilen-dioxilo, alquilo inferior, por ejemplo metilo o propilo; halo-alquilo inferior, por ejemplo trifluoro-metilo; hidroxil-alquilo inferior, por ejemplo hidroxil-metilo o 2-hidroxil-2-propilo; alcóxilo inferior-alquilo inferior; por ejemplo metoxil-metilo o 2-metoxil-etilo; alcóxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, por ejemplo metoxil-carbonil-metilo; alquilil inferior, tal como 1-propinil; carboxil esterificado, en especial alcóxilo inferior-carbonil, por ejemplo metoxil-carbonil, n-propoxil-carbonil, o iso-propoxil-carbonil; carbamoílo N-mono-sustituido, en particular carbamoílo mono-sustituido por alquilo inferior, por ejemplo metilo, propilo normal, o isopropilo; di-alquilo inferior-amino, por ejemplo dimetil-amino o dietil-amino; alquileno inferior-amino, por ejemplo pirrolidino

o piperidino; oxa-alquileo inferior-amino, por ejemplo morfolino, aza-alquileo inferior-amino, por ejemplo piperazino, acilamino, por ejemplo acetil-amino o benzoil-amino; alquilo inferior-sulfonilo, por ejemplo metil-sulfonilo; sulfamoilo; y fenil-sulfonilo.

5 Halógeno es flúor, cloro, bromo, o yodo, en especial flúor, cloro, o bromo.

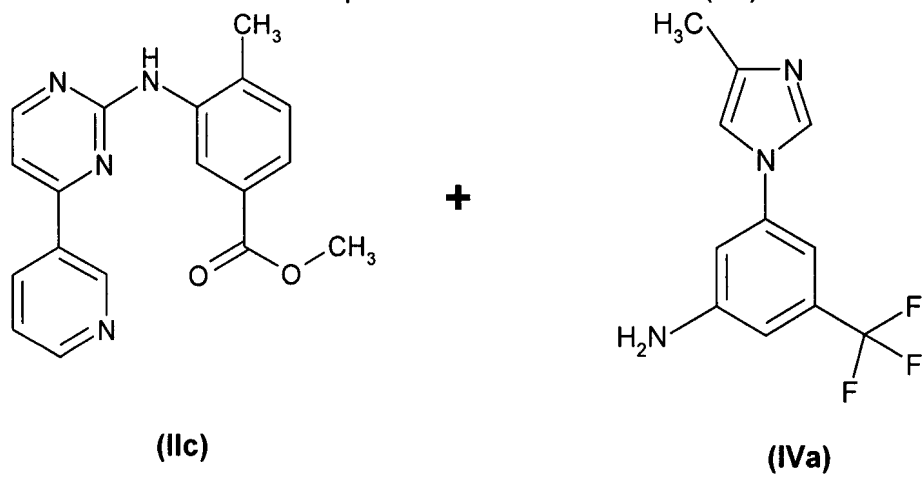
Los siguientes ejemplos ilustran de una manera más particular la presente invención, pero no limitan la invención de ninguna manera.

10

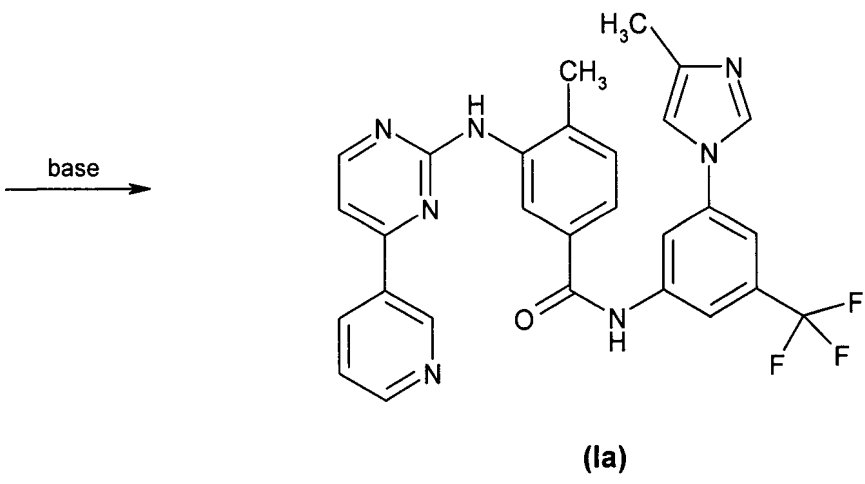
Ejemplo 1

Síntesis del compuesto de la fórmula (Ia):

15



20



25

A un matraz de 1 litro, equipado con un agitador mecánico, sensor de temperatura, condensador de reflujo, embudo de adición, y entrada-salida de nitrógeno, bajo una atmósfera de nitrógeno a 23°C, se le carga con los compuestos (IIc) (16g), (IVa) (12g), y tetrahidrofurano (300 mililitros). La mezcla se agita durante 15 minutos a 23°C, y se enfría de -20°C a -15°C. Se agrega una solución de terbutóxido de potasio 1 M en tetrahidrofurano (275 mililitros) de -20°C a -10°C. Después de la adición, la mezcla se calienta a 18-23°C. Cuando se termina la reacción de acuerdo con la HPLC, la mezcla se enfría a 5°C. Se agrega a la mezcla una solución de cloruro de sodio acuoso al 15 por ciento (500 mililitros), manteniendo la temperatura debajo de 15°C. El producto se extrae en acetato de isopropilo (500 mililitros), y se lava en secuencia con una solución acuosa de cloruro de sodio al 15 por ciento (500 mililitros) y agua (500 mililitros). La fase orgánica se destila bajo presión atmosférica a una temperatura interna de 75-85°C, hasta que el volumen residual sea de aproximadamente 200 mililitros. La suspensión resultante se enfría a $70 \pm 5^\circ\text{C}$, y se carga con etanol (250 mililitros) y agua (30 mililitros). La mezcla se calienta a reflujo (78°C) durante 1 hora, y luego se enfría de -10°C a -15°C. La suspensión se agita durante 30 minutos adicionales de -10°C a -15°C. Cualquier sólido se recolecta mediante filtración, se enjuaga con etanol frío (5°C) (85 mililitros), y se seca al vacío (10-20 torr) a 55-60°C con una purga de nitrógeno (de 8 a 16 horas), para obtener el AMN107 (17.4 gramos, rendimiento del 67 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ 10.5 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

5

10

15

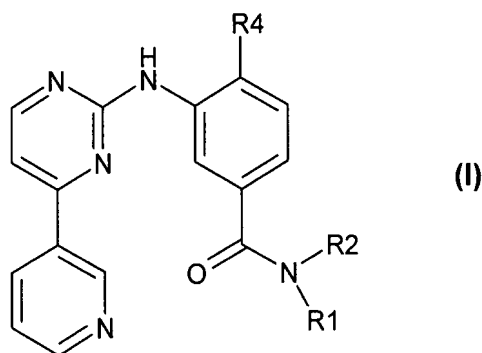
20

25

PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE 5-(METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)-3-(TRIFLUOROMETIL)-BENCENAMINA

Antecedentes de la Invención

La presente invención proporciona un nuevo método para hacer compu
estos de la fórmula (I):



en donde:

R1 es arilo mono- o poli-sustituido;

R2 es hidrógeno, alquilo inferior, o arilo; y

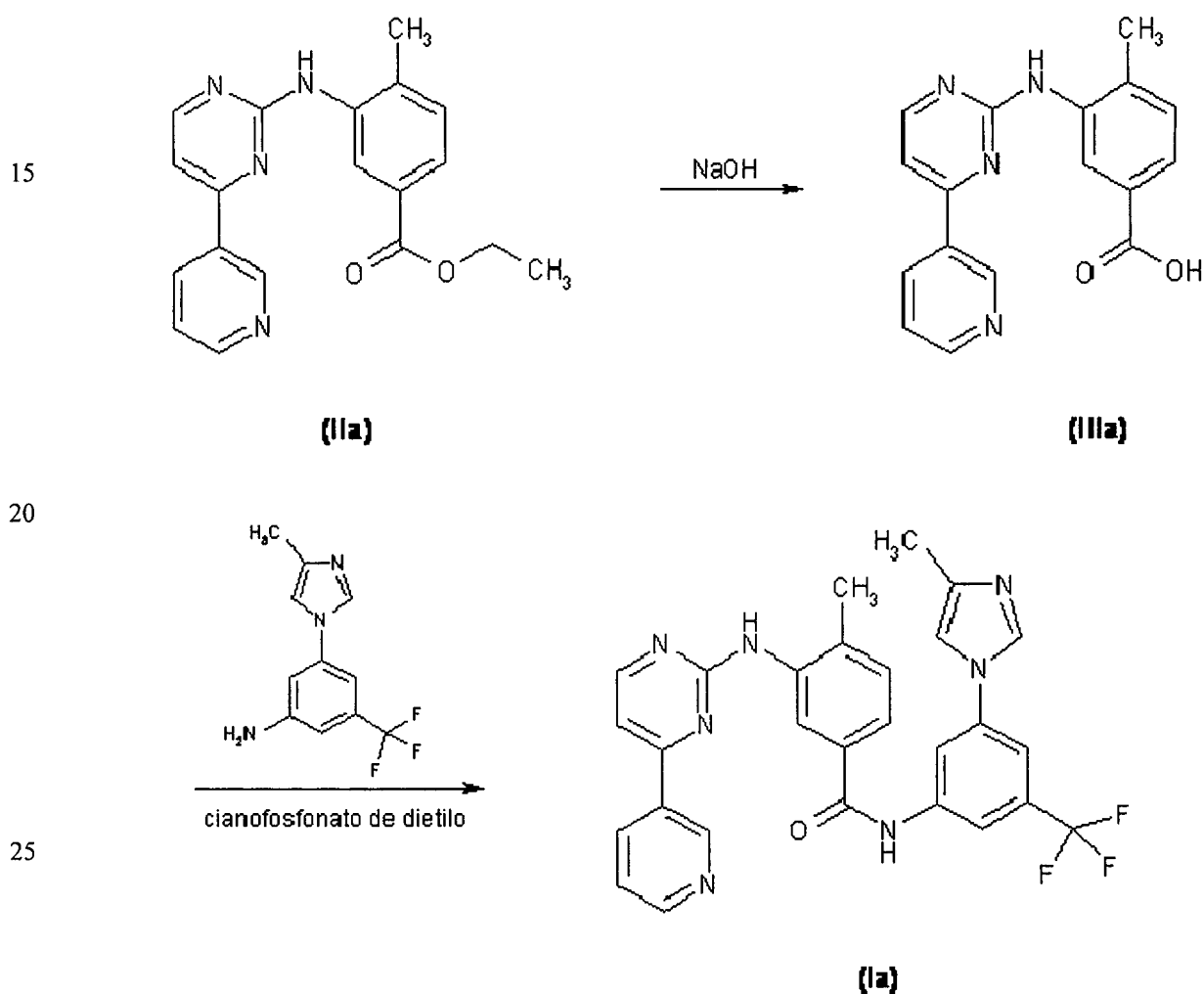
R4 es hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno.

Los compuestos de la fórmula (I) se han dado a conocer en W. Breitenstein y colaboradores, Publicación Internacional Número WO 04/005281, la cual se publicó el 15 de enero de 2004, cuya divulgación se incorpora como referencia. Un compuesto preferido de la fórmula (I) es 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluoro-metil)-fenil]-benzamida (Ia). Se ha demostrado que los compuestos de la fórmula

(I) inhiben una o más quinasas de tirosina, tales como c-Abl, Bcr-Abl, las quinasas de tirosina receptoras PDGF-4, Flt3, VEGF-R, EGF-R, y c-Kit. Como tales, los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar para el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas, tales como leucemia.

La síntesis previa de los compuestos de la fórmula (I), y específicamente (Ia), involucra una hidrólisis de un etil-éster hasta un ácido carboxílico, el cual luego se hace reaccionar con una anilina, y empleando cianofosfonato de dietilo como un agente de acoplamiento, como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



Este proceso da rendimientos bajos e inconsistentes. Además, el cianofosfonato de dietilo es un reactivo costoso. Por consiguiente, existe una necesidad de un proceso alternativo que sea más barato, consistente, eficiente, y que produzca los compuestos (I) en altos rendimientos.

Es un objeto de esta invención proporcionar un proceso alternativo para hacer compuestos de la fórmula (I) de una manera eficiente y con rendimientos altos y consistentes.

Es un objeto adicional de esta invención hacer compuestos de la fórmula (I) a partir de reactivos de costo más bajo.

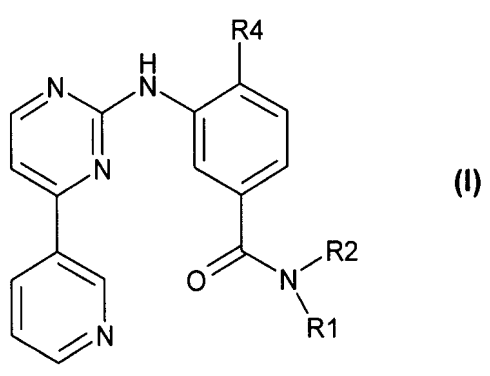
Es todavía un objeto adicional de esta invención proporcionar un proceso para hacer compuestos de la fórmula (I) utilizando reactivos más seguros.

La presente invención supera los problemas encontrados en la síntesis previa descrita en el Esquema 1, y típicamente dio como resultado un mayor rendimiento global desde el 54 hasta el 86 por ciento.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención proporciona un nuevo método para hacer compuestos de la fórmula (I):

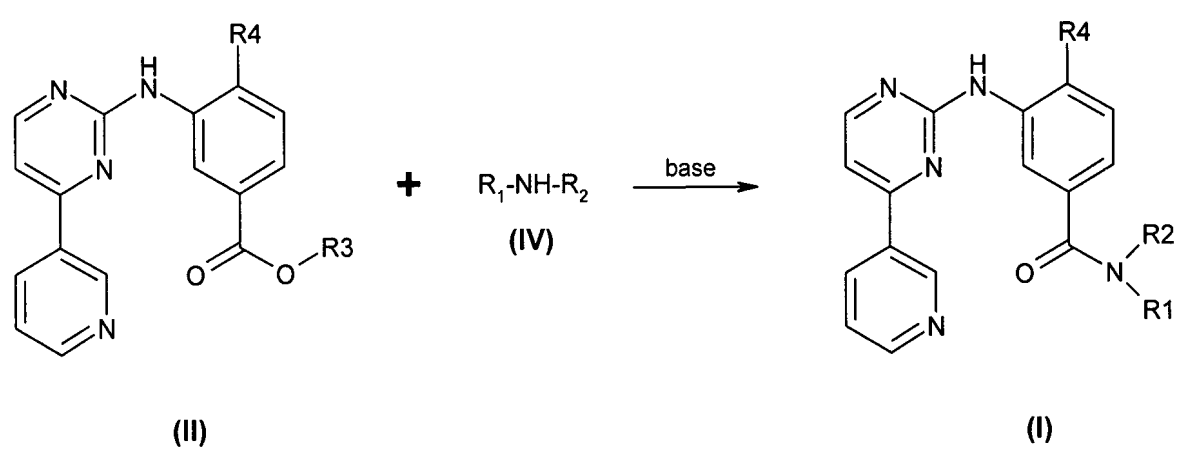
5



el cual comprende la siguiente reacción:

Esquema 2

10



15

en donde:

20

- R1 es arilo sustituido o insustituido;
- R2 es hidrógeno, alquilo inferior, o arilo;
- R4 es hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno; y
- R3 es alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior, o fenilo sustituido.

25

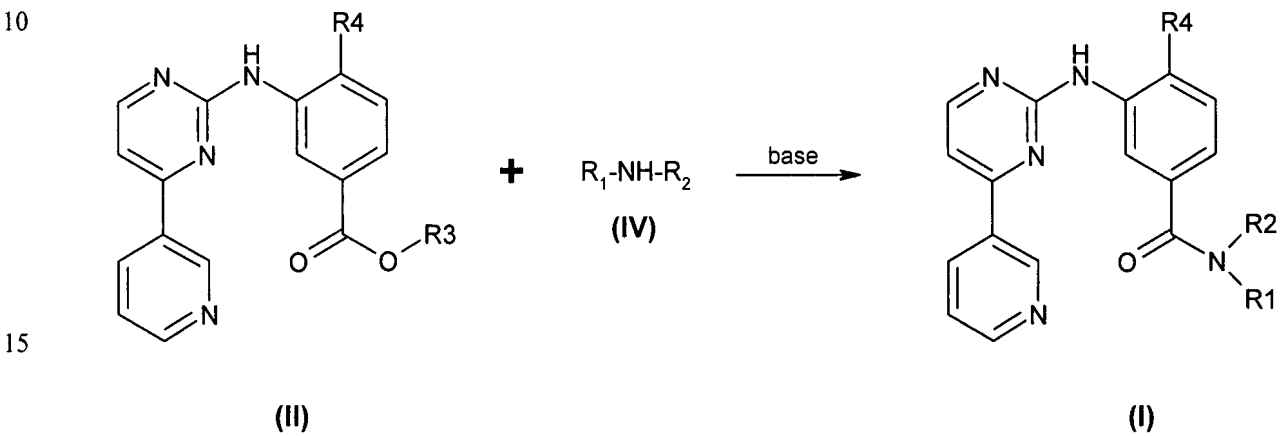
La condensación directa del éster (II) con anilina (IV) se cataliza mediante una base, tal como terbutóxido de potasio, para

hacer los compuestos de la fórmula (I). El proceso se lleva a cabo a una temperatura de entre -50°C a 50°C, en un solvente orgánico de tetrahidrofurano, dimetil-formamida, tolueno, o N-metil-pirrolidina.

5 **Descripción Detallada de la Invención**

El esquema de reacción general de la invención se puede ilustrar como sigue:

Esquema 2



en donde:

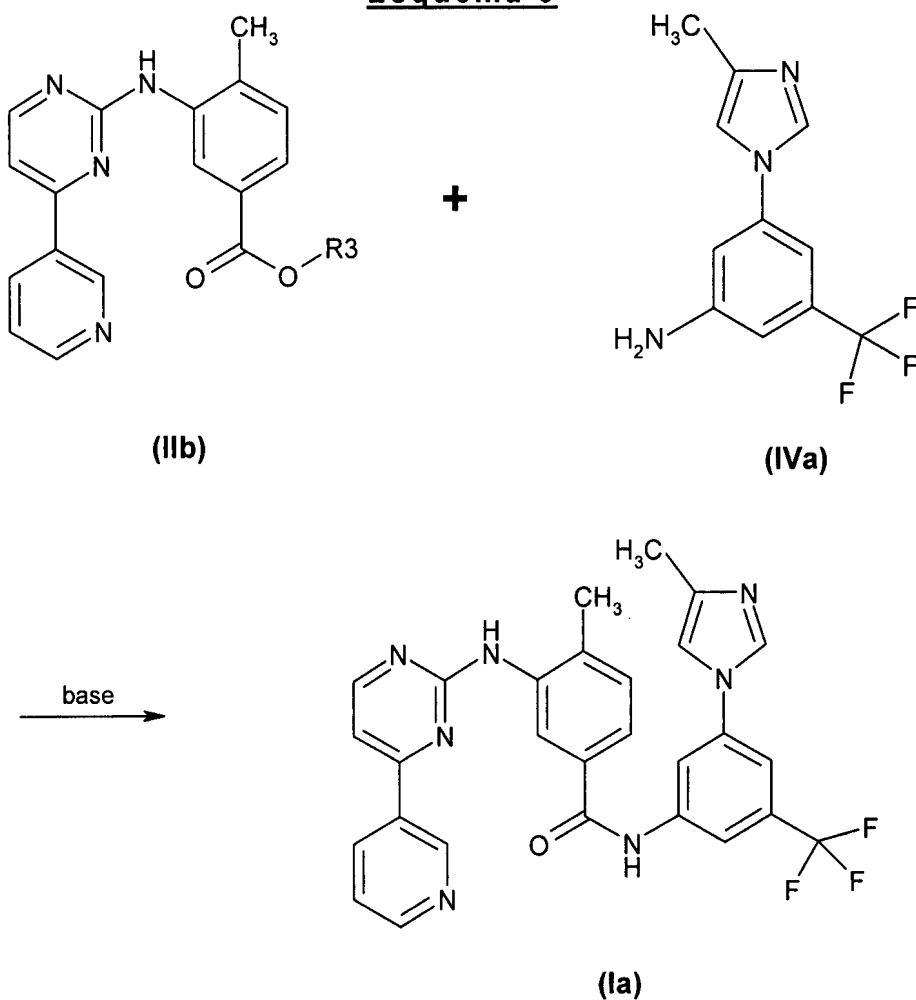
- 20
- R1 es arilo sustituido ~~o insustituido~~;
 - R2 es hidrógeno, alquilo inferior, ~~o arilo~~;
 - R4 es hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno; y
 - R3 es alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior, o fenilo sustituido.

25 La condensación directa del éster (II) con la anilina (IV) se puede catalizar mediante una base fuerte, tal como terbutóxido de

potasio, para hacer los compuestos de la fórmula (I) en un buen rendimiento y en una alta pureza sin purificación por cromatografía o recristalización. También se pueden utilizar otras bases, tales como hidruro de metal, litio alquílico voluminoso, alcóxido de metal, bis-
5 (trimetil-silil)-amida de metal, o dialquil-amida de litio. El metal puede ser litio, sodio, o potasio. El proceso se lleva a cabo a una temperatura de entre -50°C a 50°C , en un solvente orgánico de tetrahidrofurano, dimetil-formamida, tolueno, o N-metil-pirrolidina.

En una modalidad preferida, el proceso comprende la
10 siguiente reacción:

Esquema 3

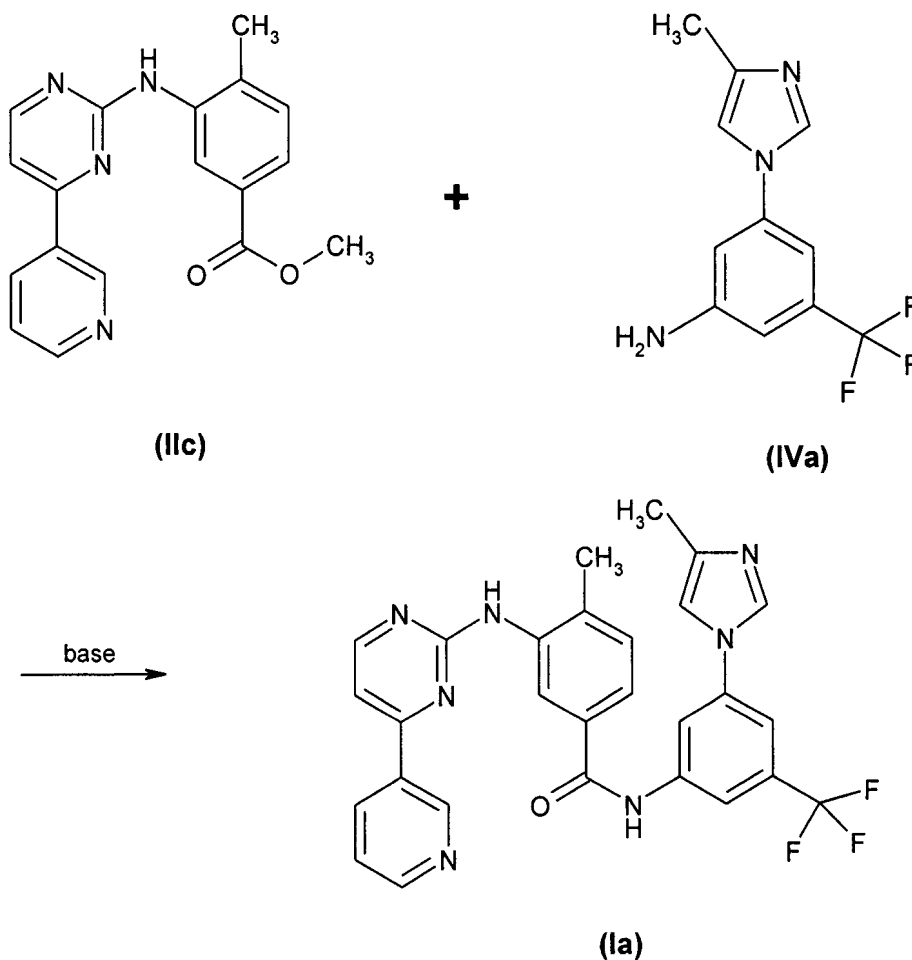


en donde R3 es alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior, o fenilo sustituido.

El compuesto de la fórmula (IVa) se puede preparar empleando los procesos dados a conocer en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Números SN 60/688,920 y SN 60/688,976, ambas tituladas como "Process for the Synthesis of Organic Compounds", las cuales se presentaron concurrentemente con la presente. Las divulgaciones de estas solicitudes se incorporan a la presente como referencia.

En la modalidad más preferida, el proceso comprende la siguiente reacción:

Esquema 4



Como se utilizan en esta solicitud, excepto como se disponga expresamente de otra manera en la presente, cada uno de los siguientes términos tendrán el significado estipulado en seguida.

Alquilo inferior comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y es lineal o ramificado; las fracciones preferidas de alquilo inferior son butilo, tal como butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, propilo, tal como propilo normal o isopropilo, etilo o metilo. Las fracciones de alquilo inferior particularmente preferidas son metilo, etilo, propilo normal, o butilo terciario.

Un grupo arilo es un radical aromático que se enlaza a la molécula por medio de un enlace localizado en un átomo de carbono del anillo aromático del radical. En una modalidad preferida, arilo es un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, en especial fenilo, naftilo, tetrahidro-naftilo, fluorenilo, o fenantrenilo, y está insustituido o sustituido por uno o más, de preferencia hasta tres, en especial uno o dos sustituyentes, en donde los sustituyentes son grupos heterociclilo que comprenden uno, dos, tres átomos de nitrógeno del anillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; otros sustituyentes sobre arilo incluyen amino disustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo, hidroxilo eterificado, hidroxilo esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo esterificado, alcanóilo, benzoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- o N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, tioalquilo inferior, tiofenilo, fenil-tioalquilo inferior, alquilo inferior-tiofenilo, alquilo inferior-sulfinilo,

fenil-sulfinilo, fenil-alquilo inferior-sulfinilo, alquilo inferior-fenil-sulfinilo, alquilo inferior-sulfonilo, fenil-sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfonilo, alquilo inferior-fenil-sulfonilo, halo-alquilo inferior-mercapto, halo-alquilo inferior-sulfonilo, tal como en especial trifluoro-metan-sulfonilo, heterociclilo, un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico o alquilenio inferior-dioxilo enlazado en los átomos de carbono adyacentes del anillo, tal como metilen-dioxilo. De acuerdo con una modalidad preferida, arilo es fenilo, naftilo, o tetrahidro-naftilo, que en cada caso está insustituido o independientemente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, en especial flúor, cloro, o bromo; hidroxilo eterificado por alquilo inferior, por ejemplo por metilo, por halo-alquilo inferior, por ejemplo trifluoro-metilo, o por fenilo; alquilenio inferior-dioxilo enlazado a dos átomos de carbono adyacentes, por ejemplo metilen-dioxilo, alquilo inferior, por ejemplo metilo o propilo; halo-alquilo inferior, por ejemplo trifluoro-metilo; hidroxil-alquilo inferior, por ejemplo hidroxil-metilo o 2-hidroxil-2-propilo; alcoxilo inferior-alquilo inferior; por ejemplo metoxil-metilo o 2-metoxil-etilo; alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, por ejemplo metoxil-carbonil-metilo; alquinilo inferior, tal como 1-propinilo; carboxilo esterificado, en especial alcoxilo inferior-carbonilo, por ejemplo metoxil-carbonilo, n-propoxil-carbonilo, o iso-propoxil-carbonilo; carbamoilo N-mono-sustituido, en particular carbamoilo mono-sustituido por alquilo inferior, por ejemplo metilo, propilo normal, o isopropilo; di-alquilo inferior-amino, por ejemplo dimetil-

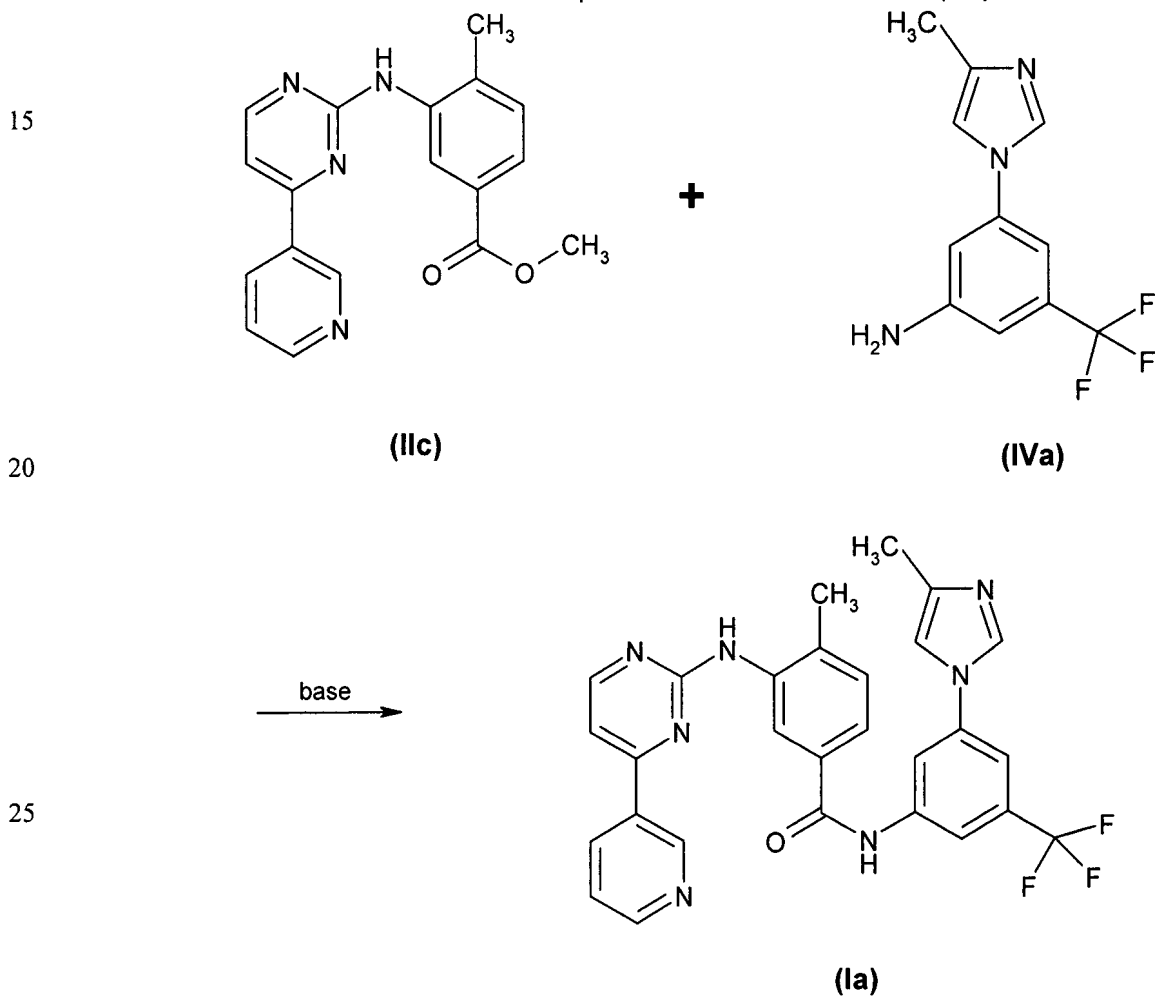
amino o dietil-amino; alquileo inferior-amino, por ejemplo pirrolidino o piperidino; oxa-alquileo inferior-amino, por ejemplo morfolino, aza-alquileo inferior-amino, por ejemplo piperazino, acilamino, por ejemplo acetil-amino o benzoil-amino; alquilo inferior-sulfonilo, por ejemplo metil-sulfonilo; sulfamoilo; y fenil-sulfonilo.

Halógeno es flúor, cloro, bromo, o yodo, en especial flúor, cloro, o bromo.

Los siguientes ejemplos ilustran de una manera más particular la presente invención, pero no limitan la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Síntesis del compuesto de la fórmula (Ia):



A un matraz de 1 litro, equipado con un agitador mecánico, sensor de temperatura, condensador de reflujo, embudo de adición, y entrada-salida de nitrógeno, bajo una atmósfera de nitrógeno a 23°C, se le carga con los compuestos (IIc) (16g), (IVa) (12g), y tetrahidrofurano (300 mililitros). La mezcla se agita durante 15 minutos a 23°C, y se enfría de -20°C a -15°C. Se agrega una solución de terbutóxido de potasio 1 M en tetrahidrofurano (275 mililitros) de -20°C a -10°C. Después de la adición, la mezcla se calienta a 18-23°C. Cuando se termina la reacción de acuerdo con la HPLC, la mezcla se enfría a 5°C. Se agrega a la mezcla una solución de cloruro de sodio acuoso al 15 por ciento (500 mililitros), manteniendo la temperatura debajo de 15°C. El producto se extrae en acetato de isopropilo (500 mililitros), y se lava en secuencia con una solución acuosa de cloruro de sodio al 15 por ciento (500 mililitros) y agua (500 mililitros). La fase orgánica se destila bajo presión atmosférica a una temperatura interna de 75-85°C, hasta que el volumen residual sea de aproximadamente 200 mililitros. La suspensión resultante se enfría a $70 \pm 5^\circ\text{C}$, y se carga con etanol (250 mililitros) y agua (30 mililitros). La mezcla se calienta a reflujo (78°C) durante 1 hora, y luego se enfría de -10°C a -15°C. La suspensión se agita durante 30 minutos adicionales de -10°C a -15°C. Cualquier sólido se recolecta mediante filtración, se enjuaga con etanol frío (5°C) (85 mililitros), y se seca al vacío (10-20 torr) a 55-60°C con una purga de nitrógeno (de 8 a 16 horas), para obtener el AMN107 (17.4 gramos, rendimiento del 67 por ciento) como un sólido blanco.

20

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ 10.5 (s, 1H), 9.15 (s, 1H),
9.05 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.22 (d, 2H),
8.10 (d, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

5

10

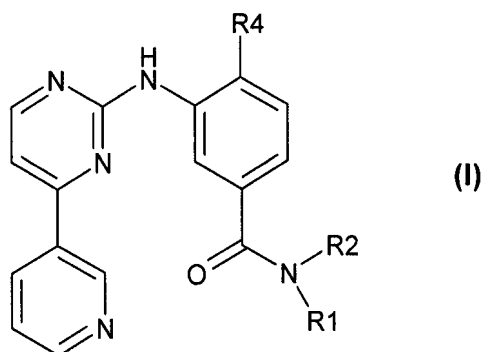
15

20

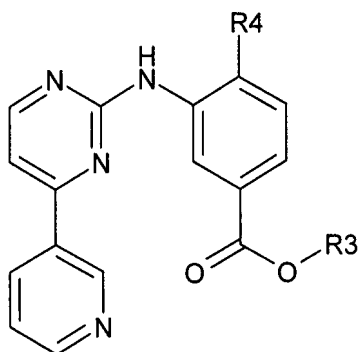
25

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I):



el cual comprende hacer reaccionar el compuesto:



con R_1-NH-R_2 , en donde:

R_1 es ariloC₆-C₁₄ sustituido ;

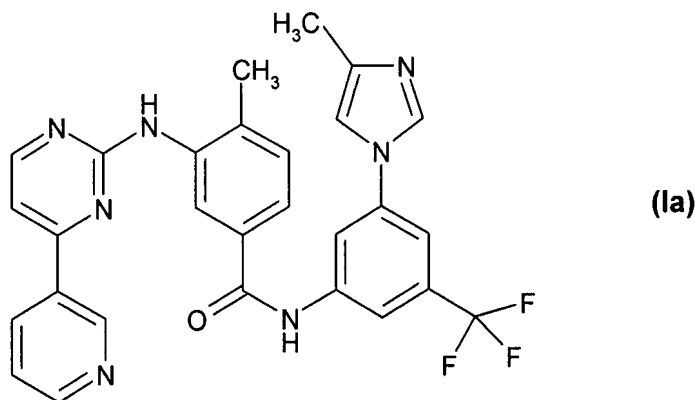
R_2 es hidrógeno;

R_4 es hidrógeno, alquiloC₁-C₆, o halógeno; y

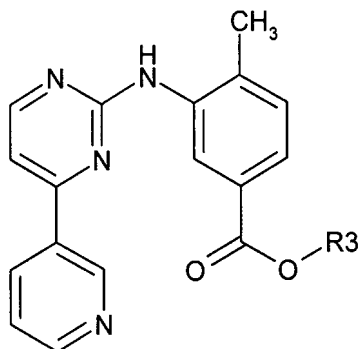
R_3 es alquiloC₁-C₆, fenilo, fenil-alquiloC₁-C₆, o fenilo sustituido,

y en donde el proceso se cataliza mediante terbutóxido de potasio en un solvente orgánico que se selecciona a partir del grupo de tetrahidrofurano, dimetil-formamida, tolueno, y N-metil-pirrolidona.

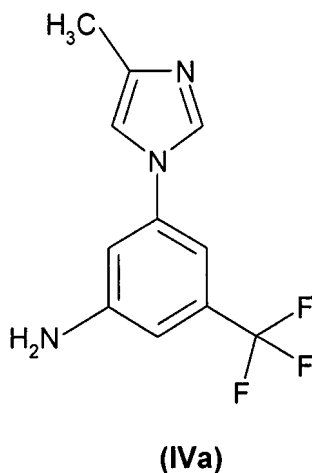
2. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ia):



el cual comprende hacer reaccionar el compuesto:



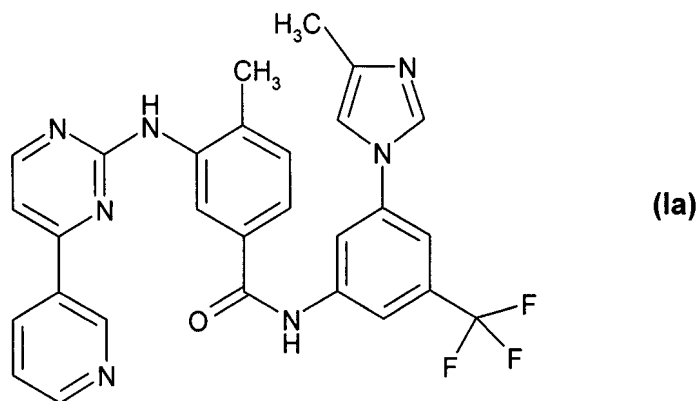
en donde R₃ es alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior, o fenilo sustituido, con el compuesto de 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluoro-metil)-bencenammina de la estructura (IVa):



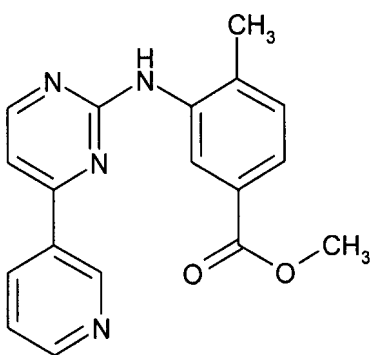
y en donde el proceso se cataliza mediante terbutóxido de potasio en un solvente orgánico que se selecciona a partir del grupo de tetrahidrofurano, dimetil-formamida, tolueno, y N-metil-pirrolidona.

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de la

fórmula (Ia):



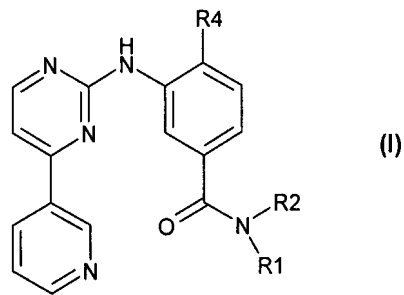
el cual comprende hacer reaccionar el compuesto:



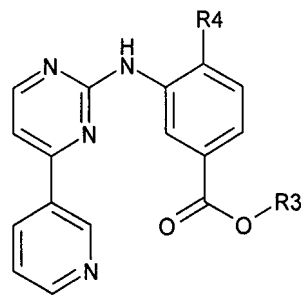
con 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluoro-metil)-bencen-amina (IVa), en donde el proceso se cataliza mediante terbutóxido de potasio en un solvente orgánico que se selecciona a partir del grupo de tetrahidrofurano, dimetil-formamida, tolueno, y N-metil-pirrolidona.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I):



el cual comprende hacer reaccionar el compuesto:



con R₁-NH-R₂, en donde:

R₁ es arilo C₆-C₁₄ sustituido o insustituido;

Con formato: Subíndice

R₂ es hidrógeno, ~~alquilo inferior~~ o arilo;

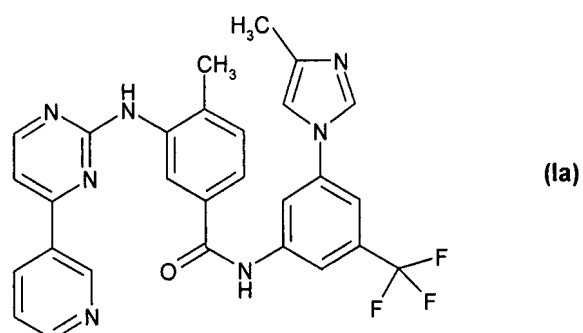
Con formato: Subíndice

R₄ es hidrógeno, ~~alquilo C₁-C₆ inferior~~, o halógeno; y

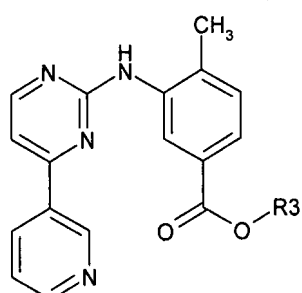
R₃ es ~~alquilo C₁-C₆ inferior~~, fenilo, fenil-alquilo C₁-C₆ inferior, o fenilo sustituido,

y en donde el proceso se cataliza mediante ~~una base~~
terbutóxido de potasio en un solvente orgánico que se selecciona a
partir del grupo de tetrahidrofurano, dimetil-formamida, tolueno, y N-
metil-pirrolidona.

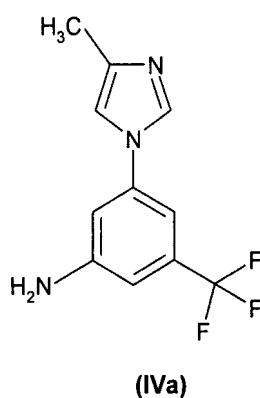
2. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ia):



el cual comprende hacer reaccionar el compuesto:

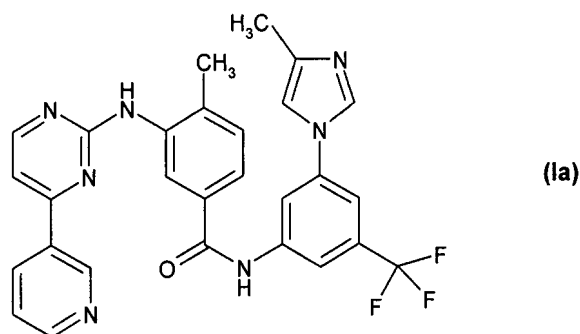


en donde R₃ es alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior, o fenilo sustituido, con el compuesto de 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluoro-metil)-bencenammina de la estructura (IVa):

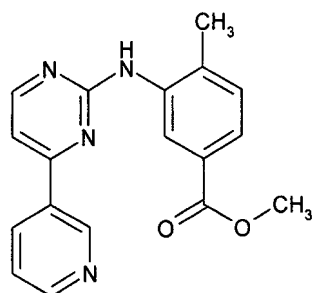


y en donde el proceso se cataliza mediante una base terbutóxido de potasio en un solvente orgánico que se selecciona a partir del grupo de tetrahidrofurano, dimetil-formamida, tolueno, y N-metil-pirrolidona.

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ia):



el cual comprende hacer reaccionar el compuesto:



con 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluoro-metil)-bencen-amina (IVa), en donde el proceso se cataliza mediante una base terbutóxido de potasio en un solvente orgánico que se selecciona a partir del grupo de tetrahidrofurano, dimetil-formamida, tolueno, y N-metil-pirrolidona.

~~4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la base se selecciona a partir del grupo que consiste en hidruro de metal, litio alquílico voluminoso, alcóxido de metal, bis-(trimetil-silil) amida de metal, o dialquil amida de litio.~~

~~5. El proceso de la reivindicación 4, en donde el metal se selecciona a partir del grupo que consiste en litio, sodio, y potasio.~~

~~6. El proceso de la reivindicación 4, en donde la base es terbutóxido de potasio.~~

Expediente No 07-129.347
Primer Examen de Fondo
P2007/000189

~~7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el solvente orgánico se selecciona a partir del grupo de tetrahydrofurano, dimetil formamida, tolueno, y N-metil-pirrolidona.~~
