

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-011556- -00006-0000

Fecha: 2012-09-25 16:28:36
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 19

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 09.011.556
Asunto : Solicitud de Patente para: **PROCESO PARA LA
PREPARACIÓN DE 5-(1-ALQUILTIO) ALQUILPIRIDINAS
2-SUBSTITUIDAS**
Solicitante : **DOW AGROSCIENCES LLC**
Clase : C07D 213/032
Fecha de Solicitud : 06 de febrero de 2009

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de conformidad con la sustitución de poder otorgada a mí por el doctor Emilio FERRERO, me refiero al oficio No. **11440** notificado por fijación en lista del 29 de junio de 2012.

2. Mediante oficio No. **11440** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 De la solicitud de patente

2.1.1 Reivindicaciones

De manera resumida el Examinador ha expuesto lo siguiente:

- El capítulo reivindicatorio carece de claridad y concisión porque las definiciones de R¹ a R⁷, así como las condiciones y reactivos reclamados para el procedimiento contemplan un alcance demasiado amplio en comparación con el soporte proporcionado en la descripción.
- La reivindicación 1 carece de claridad porque no incluye información sobre el solvente empleado en el proceso reclamado, el cual constituye una característica esencial del mismo. Además, se emplea una definición general para especificar un reactivo necesario en el proceso por medio de la expresión “un reactivo capaz de generar amoniaco” la cual no es concisa.
- La reivindicación 3 carece de claridad porque define el “reactivo capaz de generar amoniaco” como una sal de amonio de un “ácido orgánico”. El uso de términos generales como “ácido orgánico” para definir un componente origina un número indefinido de modalidades no soportadas.

2.1.2 Descripción

La descripción no divulga la invención de manera suficiente para validar las generalizaciones estructurales y de condiciones de reacción reclamadas en el pliego reivindicatorio. Se llama la atención respecto a la ausencia de referencias del estado de la técnica cercana a la invención de la presente solicitud.

2.2 Análisis de patentabilidad

2.2.1 Novedad

Para la evaluación de este requerimiento se emplea el documento D2: US 2005228027. El Examinador afirma que la reivindicación 4 no es novedosa a partir de las enseñanzas del documento D2.

2.2.2 Nivel Inventivo

Para la evaluación de este requerimiento se emplea el documento D1: M.T. Cocco et al. Bioorg. Med. Chem. Vol 12 Pages 4169-4177 y el documento D2: US 2005228027. El Examinador afirma que la reivindicación 1 y sus dependientes, así como la reivindicación 5, son obvias y no poseen nivel inventivo a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 1 reivindicación.

Así, siguiendo las amables sugerencias del Examinador se presenta un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por una (1) reivindicación, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se han eliminado las reivindicaciones 2 a 5.
- La nueva reivindicación especifica los compuestos capaces de generar amoníaco.
- Igualmente, la nueva reivindicación 1 especifica el grupo de solventes a ser usados en el proceso reclamado de acuerdo a la descripción.

Con los cambios hechos a la reivindicación 1, y la eliminación de las otras reivindicaciones, se han aclarado las objeciones de claridad y concisión del mismo acorde a las amables sugerencias del Examinador.

Con respecto a la descripción, se desea poner en manifiesto que de acuerdo a leyes internacionales de patentes, la presente solicitud se encuentra redactada de forma correspondiente con los niveles de conocimientos de una persona medianamente versada en la materia. No es claro cuando el Examinador se refiere a la carencia de la tecnología anterior a la invención, ya que esta petición es general y esta abierta a muchas posibilidades. En los documentos anexos se puede encontrar una nueva descripción en donde se ha señalado la sección correspondiente a "Antecedentes de la Invención"; sin embargo, amablemente pido sea informado los documentos que sean necesarios y requeridos por su Oficina con el objetivo de facilitar el entendimiento de la invención y la tecnología aplicada para la misma.

Por lo anterior, es posible establecer que el pliego reivindicatorio define claramente el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), según las amables sugerencias del Examinador.

En consecuencia, se han atendido las recomendaciones del Examinador con respecto a las objeciones formuladas. Por lo tanto, se solicita atentamente tener en cuenta estos nuevos capítulo descriptivo y pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad de la solicitud.

3.2 Argumentos a favor de la patentabilidad de la presente solicitud

3.2.1 Novedad

Siguiendo los lineamientos establecidos para el análisis de novedad, es posible establecer que una anterioridad afecta la novedad de una solicitud cuando revela todas y cada una de las características técnicas del producto.

El Examinador afirma que las características esenciales del compuesto reclamado en la reivindicación 4 no son novedosas a partir de las enseñanzas del documento D2.

Ahora bien, tal como se ha mencionado anteriormente, la reivindicación 4 ha sido eliminada de la materia que se quiere reclamar señalada por el pliego reivindicatorio. Con lo cual se entiende superada esta objeción de novedad.

Por consiguiente, el documento D2 no es una anterioridad que afecte la novedad de la presente solicitud.

3.2.2 Nivel Inventivo

Con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objetó el nivel inventivo de la invención, con base en la siguiente información:

El Examinador afirma que el compuesto de la reivindicación 5, aunque es novedoso, las diferencias que presenta frente al estado del arte no le confieren un efecto técnico inesperado y por lo cual no es inventivo.

Al igual que con la objeción de novedad, esta afirmación se ve superada al haberse eliminado la antigua reivindicación 5 del pliego reivindicatorio.

Por otro lado, el Examinador también objeta el nivel inventivo de la reivindicación 1. Con las modificaciones introducidas, la nueva reivindicación 1 se refiere a un proceso para la preparación de una 5-(1-alquiltio)alquilpiridina 2-substituidas de formula (I) que consiste en ciclar una cetona α , β -insaturada de formula (II) con una enamina de formula (III).

En primer lugar, se desea mencionar que D2 no es una anterioridad que anticipe el objeto de la invención. En ninguna parte del documento D2 se hace mención a la formación del anillo piridinilo del compuesto de la invención por ciclación de dos compuestos. Esta ciclación es parte de las características esenciales de la invención para la preparación de los compuestos a los cuales hace referencia la presente solicitud. En todos los ejemplos y esquemas de D2, el anillo piridinilo ya se encontraba formado. Por lo cual D2 carece de enseñanzas o sugerencias para cualquier persona versada en la materia en referencia a la preparación de los compuestos de la solicitud.

Por su lado, el documento D1 hace referencia a la síntesis de derivados de ácido 2-arilamino-6-trifluorometil-3-carboxílico y estudios de su actividad analgésica. En una parte de este documento se muestra la preparación de cianopiridinas (4) por la reacción de enaminas (1) en presencia de cetona (ii) y ArNH_2 . El Examinador establece que los patrones de sustitución son aplicables directamente para la formación de compuestos 5-(1-alquiltio)alquilpiridina 2-substituidas.

Se debe señalar que los reactivos de partida, ni los productos finales de D1, tienen relación estructural con los reactivos y productos de la invención. No se entiende como una persona medianamente versada podría concluir que el grupo OEt y CN de los compuestos 1 a 8 de D1 son químicamente comparables al radical H o a un grupo tioalquilo, respectivamente, en la presente invención. Para cualquier persona con conocimientos en el arte es claro que los efectos de la sustitución no son fácilmente predecibles; mucho menos se pueden comparar sustituciones de grupos tan distantes como lo son un átomo H por un OEt, o un grupo ciano por un tioalquilo.

Este mismo análisis es aplicable a los productos finales del documento D1 (compuestos 4 a 7 y 9). Estos productos finales son químicamente diferentes a los compuestos obtenidos por el proceso reclamado, y es claro que no cumplen las definiciones de radicales establecidas en el capítulo reivindicatorio. El documento D1 no explica como a partir de sus productos obtenidos se puede llegar a obtener los compuestos definidos en la presente aplicación.

Por lo anterior, el método revelado en D1 no revela o sugiere las características esenciales del proceso de preparación de 5-(1-alquiltio)alquilpiridina 2-substituidas. Con las diferencias en los grupos funcionales, una persona no podría llegar al objeto de la invención ya que no se explica los cambios necesarios para obtener los compuestos de referencia en la presente solicitud, ni como las sustituciones realizadas de los radicales pueden ser comparados a los radicales definidos por la solicitud.

Aún mas, el mismo documento D1 enseña lo difícil de la elaboración de estos compuestos: *"La introducción de una función trifluorometilada a anillo piridilo no es una reacción trivial, de hecho, pocas aproximaciones para la preparación de heterociclos trifluorometilados han sido desarrolladas"*. Incluso este documento comenta que anteriormente se había reportado un método fácil y conveniente para la síntesis de piridilo con un grupo trifluorometilo, pero por alguna razón, necesitaron de otro método para la producción de derivados de ácido 2-arilamino-6-trifluorometil-3-carboxílico. Entonces, si los mismos autores de D1 realizaron cambios para la preparación de los compuestos allí revelados, como podría una persona del arte saber qué cambios específicos realizar para obtener los compuestos de la invención, si como bien se describe en D1 "no es una reacción trivial".

Dado que el proceso de preparación de los compuestos de formula (I) de la presente solicitud no pudo ser derivado de manera obvia a partir del estado del arte por una persona medianamente versada en la materia, la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo y la objeción formulada en este sentido por el Examinador se ve superada.

3.3 Conclusión

Con las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio, descripción, y los argumentos de novedad y nivel inventivo acá presentados, se superan las objeciones formuladas por el Examinador en el oficio No. **11440**.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. Adicionalmente, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. **11440**, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 1 reivindicación.
- Nueva memoria descriptiva con modificaciones.
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES****1. Identificación del Trámite**

- ☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitantePersona Natural ☐Persona Jurídica ☒**DOW AGROSCIENCES LLC**

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	9330 Zionsville Road, Indiana 46268-1054	Indianapolis
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

- ☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:Apellidos y Nombre
De Páez Luz ClemenciaDocumento de identificación
C.C. 35.456.344Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite**Corrección:**Expediente No 09.011.556

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 1 reivindicación y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.**

Presento nuevo capítulo descriptivo, el cual solicito que sea tenido en cuenta al realizar del examen de patentabilidad

**Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>Luz Clemencia De Paez</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

66 CNVNCA\WPC10975\ID-226339

41

PROCESO PARA LA PREPARACION DE 5-(1- ALQUILTIO)ALQUILPIRIDINAS 2-SUBSTITUIDAS

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud estadounidense
5 provisional serial número 60/835,940 presentada el 7 de agosto de 2006.

CAMPO DE LA INVENCION

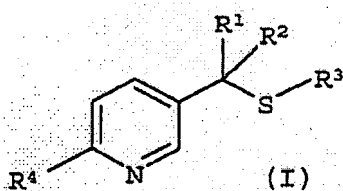
La presente invención concierne a ciertas 5-(1-alquiltio)alquilpiridinas
10 2-substituidas y un proceso para su preparación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las nuevas 5-(1-alquiltio)alquilpiridinas 2-substituidas son
15 intermediarios útiles para la preparación de ciertos nuevos insecticidas;
ver, por ejemplo, la publicación de patente estadounidense 2005/0228027.
Sería ventajoso producir 5-(1-alquiltio)alquilpiridinas 2-substituidas de
manera eficiente y en alto rendimiento desde una fuente de no piridina.

DETALLES DE LA INVENCION

La presente invención concierne a 5-(1-alquiltio)alquil-piridinas 2-
substiutidas y su preparación mediante ciclización. De manera más
particular, la presente invención concierne a un proceso para la
25 preparación de una 5-(1-alquiltio)alquilpiridina (I) 2-substituida (I),

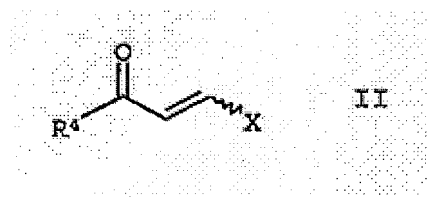


30 en donde

R¹ y R² representan independientemente H, C₁-C₄ alquilo, o ya sea
de R¹ y R² tomados juntos con R³ representan un anillo saturado de 4 a 6
miembros, o R¹ tomado junto con R² representan un anillo saturado de 3 a
6 miembros opcionalmente substituido con un átomo de O o N; y

35 R³ representa un C₁-C₄ alquilo o R³ tomado junto con cualquiera de
R¹ o R² representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros; y

R⁴ representa C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ haloalquilo;
el cual comprende ciclizar una cetona α,β-insaturada II



en donde

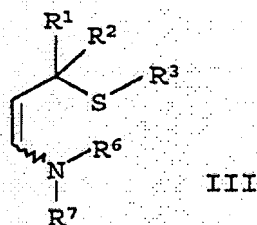
5 X representa halógeno, OR^5 , OSO_2R^5 , SR^5 , SOR^5 , SO_2R^5 o NR^6R^7 ;
 R^5 representa hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquenilo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ arilalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alcoxialquilo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilaminoalquilo, arilo o heteroarilo; y

R^6 y R^7 independientemente representan hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquenilo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ arilalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alcoxialquilo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilaminoalquilo, arilo o heteroarilo y R^6 y R^7 tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros; y

R^4 es como se define previamente;

con una enamina III

15

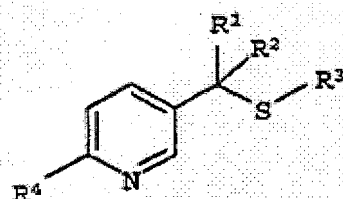


en donde

20 R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 son como se define previamente;
 en la presencia de amoníaco o un reactivo capaz de generar amoníaco.

Otro aspecto de la invención son los novedosos compuestos
 teniendo la fórmula

25



en donde

R^1 y R^2 representan independientemente H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, o ya sea de R^1 y R^2 tomados juntos con R^3 representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros, o R^1 tomado junto con R^2 representan un anillo saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente substituido con un átomo de O o N; y

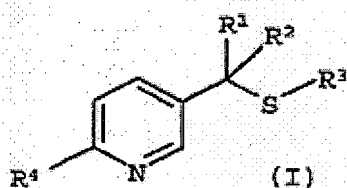
R^3 representa un $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo o R^3 tomado junto con cualquiera de R^1 o R^2 representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros; y

35 R^4 representa $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo o $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquilo, de preferencia $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalquilo.

A menos que se limite específicamente de otra manera, el término "alquilo" (incluyendo los términos derivados, tales como "haloalquilo" y "arilalquilo"), como se usa en la presente, incluyen grupos de cadena

lineal, cadena ramificada y cíclicos. De esta manera, los grupos alquilo normales son metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilo. El término "alquenilo", como se usa en la presente, incluye grupos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos y se pretende incluir uno o más enlaces insaturados. El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. El término "haloalquilo" incluye grupos alquilo substituidos con desde uno hasta el número máximo posible de átomos de halógeno. El término "arilo", así como términos derivados tales como "arilalquilo" se refieren a un grupo fenilo o naftilo. El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros conteniendo uno o más heteroátomos, viz., N, O o S; estos anillos heteroaromáticos pueden fusionarse a otros sistemas aromáticos.

En la presente invención, una 5-(1-alquiltio)alquilpiridina (I) 2-substituida (I),



en donde

R^1 y R^2 representan independientemente H, C_1 - C_4 alquilo, o ya sea de R^1 y R^2 tomados juntos con R^3 representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros, o R^1 tomado junto con R^2 representan un anillo saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente substituido con un átomo de O o N; y

R^3 representa un C_1 - C_4 alquilo o R^3 tomado junto con cualquiera de R^1 o R^2 representan un anillo saturado de 4 a 6 miembros; y

R^4 representa C_1 - C_4 alquilo o C_1 - C_4 haloalquilo;

es preparada al ciclizar una cetona α,β -insaturada II



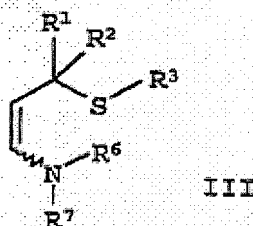
en donde

X representa halógeno, OR^5 , OSO_2R^5 , SR^5 , SOR^5 , SO_2R^5 o NR^6R^7 ;

R^5 representa hidrógeno, C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alquenilo, C_1 - C_8 arilalquilo, C_1 - C_8 haloalquilo, C_1 - C_8 alcoxialquilo, C_1 - C_8 alquilaminoalquilo, arilo o heteroarilo; y

R^6 y R^7 independientemente representan hidrógeno, C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_8 alquenilo, C_1 - C_8 arilalquilo, C_1 - C_8 haloalquilo, C_1 - C_8 alcoxialquilo, C_1 - C_8 alquilaminoalquilo, arilo o heteroarilo y R^6 y R^7 tomados junto con N representan un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros; y

R^4 es como se define previamente;
con una enamina III



en donde

R^1, R^2, R^3, R^6, R^7 son como se define previamente.

Las cetonas α, β -insaturadas (II) están comercialmente disponibles o pueden ser preparadas a partir de los substratos vinílicos correspondientes y agentes acilantes. Normalmente, los alquilvinil éteres pueden ser acilados con anhídridos haloalquilacéticos para producir compuestos de tipo II. Las enaminas (III) pueden ser preparadas convenientemente a partir de la adición de una amina sustituida adecuadamente al aldehído apropiadamente sustituido en la presencia de un material adsorbente en agua, con o sin un solvente adecuado. Normalmente, el 3-alquiltiopropionaldehído sustituido apropiado se hace reaccionar con una amina disustituida anhidra a -20°C hasta 20°C en la presencia de un desecante, tal como carbonato de potasio anhidro y el producto es aislado mediante destilación.

Cantidades aproximadamente equimolares de la cetona α, β -insaturada (II) y la enamina (III) y amoníaco son requeridas en el proceso, aunque frecuentemente se prefieren 2-4 veces de excesos del amoníaco o el precursor de amoníaco.

Los reactivos normales capaces de generar amoníaco incluyen, por ejemplo, 1) una sal de amonio de un ácido, de preferencia un ácido orgánico, 2) formamida, o 3) formamida con un ácido o sal de ácido. La sal de amonio de cualquier ácido orgánico alifático o aromático puede ser usada, pero por conveniencia de procesamiento, las sales de amonio de ácidos alcanoicos de C_1 - C_4 son preferidas. Un formato de amonio y acetato de amonio son muy preferidos.

Esta reacción es conducida de preferencia en un solvente polar de alta ebullición que es miscible con agua. Los solventes preferidos incluyen amidas, tales como, formamida, dimetil formamida, dimetil acetamida, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, (2-metoxi)etanol y alquilitrilos, siendo acetonitrilo particularmente preferido.

La reacción es conducida a una temperatura desde -20°C hasta 150°C . Las temperaturas desde 0°C hasta 80°C son usualmente preferidas.

El producto es aislado mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía de gel de sílice o destilación fraccionada.

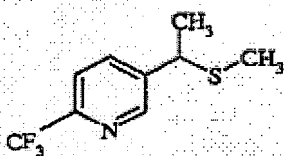
En una reacción normal, la cetona α,β -insaturada (II) y enamina (III) se disuelven en un solvente polar a -5°C hasta 20°C y se agitó hasta que la cetona α,β -insaturada (II) y enamina (III) son consumidas. La sal de amonio del ácido orgánico es adicionada entonces, y la mezcla es calentada hasta que la reacción se completa. Después de disolver en un solvente no miscible en agua y lavar con agua y, opcionalmente, salmuera, la 5-(1-alkiltio)alkilpiridina 2-substituida (I) es aislada mediante destilación de vacío.

Los siguientes ejemplos son presentados para ilustrar la invención.

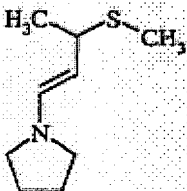
EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de 5-(1-metiltio)etil-2-(trifluorometil)piridina



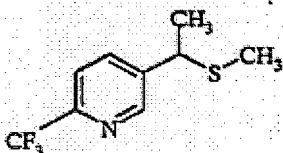
Paso 1. Preparación de 1-(3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina



A un matraz de fondo redondo de 5000 mililitros (ml) seco, equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno, embudo de adición y termómetro, se cargaron 591 g (4.27 moles) de carbonato de potasio granular seco y 1428 ml (17.1 moles) de pirrolidina anhidra. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno, y se enfrió a 4°C con un baño de hielo, después de lo cual 1050 ml (8.9 moles) de 3-metil-tiobutiraldehído se adicionaron a una velocidad que mantiene la temperatura por debajo de 10°C . Sobre la terminación de la adición, el baño de enfriamiento se removió y se permitió que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Los contenidos de reacción fueron filtrados entonces a través de un embudo de filtro de vidrio sinterizado para remover los sólidos y los sólidos fueron lavados con 200 ml de etil éter anhidro. El filtrado fue concentrado bajo vacío en un evaporador rotatorio hasta que toda la pirrolidina fue removida para dar 1,519 g de 1-(3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina como un líquido rojo. ^1H NMR CDCl_3 δ 1.36 (d, 3H), 1.85 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 3.02 (m, 4H), 3.26 (q, 1H), 3.98 (dd, 1H), 6.25 (d,

1H).

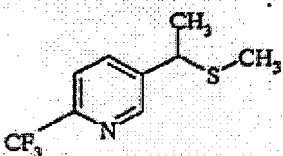
Paso 2. Preparación de 5-(1-metiltio)etil-2-(trifluorometil)piridina



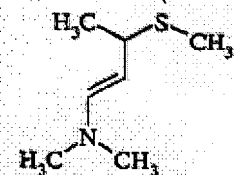
A un matraz de fondo redondo de 5000 ml seco, equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno, embudo de adición y termómetro, se cargaron 654 ml (4.59 moles) de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona y 1000 ml de acetonitrilo anhidro. La solución se enfrió a 5°C y 786 g (4.59 moles) de 1-(3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina se adicionaron a una velocidad la cual mantiene la temperatura por debajo de 10°C. Después de que la adición se completó, el baño de enfriamiento fue removido. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y 530 g (6.88 moles) de acetato de amonio se adicionaron entonces en una porción y la reacción se calentó a 80°C durante 1.5 horas. Sobre enfriamiento, la reacción se concentró bajo vacío en un evaporador rotatorio para remover el acetonitrilo y el residuo se disolvió en 3 litros de etil éter. El extracto de éter se lavó con 3 X 100 ml de agua para remover el acetato de amonio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró bajo vacío en un evaporador rotatorio. El producto crudo fue purificado mediante destilación de Kugelrohr a 0.3 mm Hg. El material que destila a 85-110°C se recolectó para dar 599 g del compuesto de título, 5-(1-metiltio)etil-2-(trifluorometil)piridina como un aceite amarillo. ¹H NMR CDCl₃ δ 1.62 (d, 3H); 1.95 (s, 3H), 3.93 (q, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H).

Ejemplo 2

Preparación de 5-(1-metiltio)etil-2-(trifluorometil)piridina



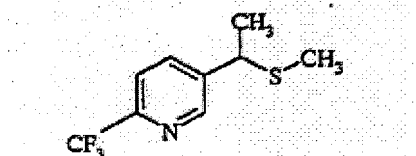
Paso 1. Preparación de N,N-dimetil-(3-metiltiobut-1-enil)amina



A un matraz de fondo redondo de 50 ml seco, equipado con un agitador magnético, se adicionó 3-metiltiobutiraldehído (2.04 g, 17.2 mmol), carbonato de potasio (1.19 g, 8.6 mmol) y acetonitrilo anhidro (5 ml). El matraz fue adaptado con una llave de paso de 3 vías y el aire fue

evacuado bajo vacío doméstico. Se introdujo dimetilamina (exceso) en el sistema vía un globo unido a la llave de paso y la suspensión magnéticamente agitada resultante se colocó en un baño de agua para moderar la exoterma claramente significativa. El globo fue recargado con dimetilamina y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, tiempo en el cual el análisis de GC de una alícuota indicó completo consumo del material de inicio de aldehído. La reacción se filtró y el solvente removido en el evaporador rotatorio para dar la N,N-dimetil-(3-metiltio-but-1-enil)amina cruda como un líquido amarillo claro (2.45 g).
¹H NMR CDCl₃ δ 1.35 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.25 (m, 1H), 4.06 (dd, 1H), 5.97 (dd, 1H).

Paso 2. Preparación de 5-(1-metiltio)etil-2-(trifluorometil)piridina

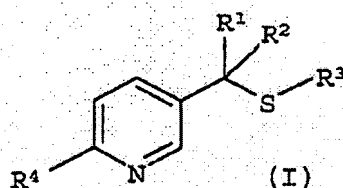


La N,N-dimetil-(3-metiltiobut-1-enil)amina (2.45 g, 17.0 mmol) se disolvió en acetonitrilo anhidro (10 ml) y 4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (2.90 g, 17.2 mmol) se adicionó en forma de gotas a temperatura ambiente sobre un periodo de diez minutos y la solución naranja clara se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución vino resultante se adicionó acetato de amonio (1.33 g, 17.2 mmol) y la reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con dietil éter (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se removió a vacío en el evaporador rotatorio. El líquido café resultante fue purificado vía cromatografía instantánea (SiO₂, 20% EtOAc/hexanos) para dar 5-(1-metiltio)etil-2-(trifluorometil)piridina como un líquido naranja (1.67 g, 44%).
¹H NMR CDCl₃ δ 1.62 (d, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.39 (q, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una 5-(1-alquiltio)alquilpiridina 2-substituidas (I),

5



en donde

10

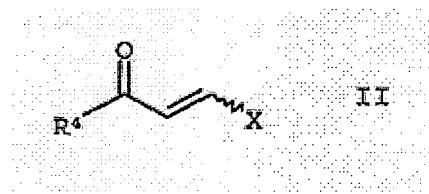
R¹ y R² representan independientemente H o metilo,

R³ representa un metilo; y

R⁴ representa trifluorometilo;

el cual comprende ciclizar una cetona α,β -insaturada II

15



en donde

X representa halógeno, OR⁵;

R⁵ representa metilo; y

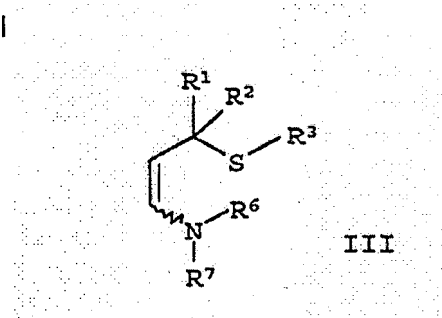
20

R⁶ y R⁷ independientemente representan metilo, o R⁶ y R⁷ tomados junto con N representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros; y

R⁴ es como se define previamente;

con una enamina III

25



en donde

30

R¹, R², R³, R⁶, R⁷ son como se define previamente;

en la presencia de amoniaco, formamida, sales de amonio de ácidos alcanoicos de C₁₋₄, formiato de amonio, o acetato de amonio; y en un solvente seleccionado del grupo que consiste en formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, metanol, etanol, isopropanol, 2-(metoxi)etanol y acetonitrilo.

35

RESUMEN

5-(1-alkiltilio)alkilpiridinas 2-substituidas son producidas de manera eficiente y en alto rendimiento desde una fuente de no piridina mediante ciclización.

10

15

20

CNV\CNVID-226305WPC10975