

16

hydrogen. In yet another preferred embodiment, R^5 and R^6 are hydrogen. In yet another preferred embodiment, m is 1. In yet another preferred embodiment, n is 0. In yet another preferred embodiment R^1 - R^4 are hydrogen, or R^1 and R^3 together are C_{3-6} -alkylene and R^2 and R^4 are hydrogen. Preferred chelating ligands are those selected from the group comprising

5 1,2-cyclohexanediamine, N,N,N,N-tetramethyl ethylenediamine, N,N-diethyl ethylenediamine, ethylenediamine, ethylenediamine N,N,N,N-tetraacetic acid (EDTA), diethylenetriamine N,N,N,N,N-pentaacetic acid (DTPA) and substituted or unsubstituted 1,10-phenantroline; more preferred chelating ligands are those selected from the group comprising 1,2-cyclohexanediamine, N,N,N,N-tetramethyl ethylenediamine, N,N-diethyl

10 ethylenediamine and ethylenediamine, and the most preferred chelating ligand is ethylenediamine.

In a preferred embodiment of the invention, the 4-fluorophenylhalide is 4-fluorobromobenzene or 4-fluoro-iodobenzene as the reactivity of the 4-fluorophenylhalides increases in the order chloro < bromo < iodo for this type of reactions. In a preferred

15 embodiment of the invention the 4-fluorophenylhalide is added in a molar surplus relative to 5-chloro-indole. Preferably the molar ratio 4-fluorophenylhalide:5-chloro-indole is in the range from about 1.1 to about 3, more preferred from about 1.2 to about 2.5, and most preferred from about 1.3 to about 2.0.

The methods of manufacture according to the present invention are advantageous as

20 compared to classical Ullmann arylation as they only require catalytic amounts of a copper salt, i.e. less than 20 mol % relative to 5-chloro-indole. Preferably the amount of copper salt is less than 10 mol % relative to 5-chloro-indole and even more preferred in the range from about 1 to about 5 mol %. The products made according to the present invention may be isolated without the harsh treatment, such as boiling in hydrochloric acid or treatment with

25 cyanides, which often is necessary in order to break the complexes between copper and the product of the classical Ullmann reactions.

Any copper salt comprising copper(I) or copper (II) and an anion which does not interfere in an unfavourable way with the reaction may be applied. Exemplary of anions, which may interfere in an unfavourable way with the reaction, are cyanide, sulphide and

30 selenide. Cyanide may react as a nucleophile and compete with the indole for reaction with the 4-fluorophenylhalide, whereas sulphide and selenide may inactivate the copper catalyst. Those skilled in the art will be aware that other anions also may interfere in an unfavourable way with the reaction and easily realise if an anion interferes in an unfavourable way with the reaction. Preferred copper salts for use in the present invention are selected from the group

35 comprising CuCl, CuBr, CuI, CuCl₂, CuBr₂, CuI₂, CuOCOCH₃, Cu(OCOCH₃)₂, anhydrous or hydrated CuSO₄, CuCO₃, Cu₂O and mixtures of said copper salts more preferred copper salts

are those selected from the group comprising CuCl, CuBr, CuI, CuCl₂, CuBr₂ and CuI₂. These work well as catalysts in the reaction and are readily available to reasonable prices. The copper salt may be added in one portion at the start of the reaction or in two or more portions distributed over the reaction time.

5 Various bases may be employed in the methods of manufacture of the present invention. Exemplary bases are the carbonates, hydrogen carbonates, phosphates, hydrogen phosphates, dihydrogen phosphates, oxides and hydroxides of alkali metals. Preferred bases are potassium and sodium carbonates as these are readily available to a low price and easy to handle. The base is typically present in a molar excess relative to 5-chloro-indole, preferably
10 the amount of base is in the range from about 1.05 molar equivalents to about 2.5 molar equivalents.

The methods of manufacture of the present invention may be performed by heating a neat mixture of the reactants without any solvent or in a suitable solvent system. Exemplary of such solvent systems are toluene, mixtures of toluene and water, ethers such as dioxane,
15 tetrahydrofuran (THF), diethyl ether, dimethyl ether, monoethylene glycol dimethyl ether (monoglyme) and diethylene glycol dimethyl ether (diglyme), amides such as dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMA), N-methyl-pyrrolidone (NMP). Preferred solvents are DMF and toluene and most preferred is DMF.

Typically the methods of manufacture of the present invention are performed at
20 temperatures above 80 °C, preferably in the range from 90 °C to 200 °C, more preferred in the range from 100 °C to 160 °C. Higher yields may be obtained by pretreating the reaction system at a temperature in the range from about 30 °C to about 70 °C, preferably in the range from about 40 °C to about 60 °C, for a period of time ranging from about 0.5 hour to about 20 hours, preferably in the range from about 1 hour to about 15 hours, before completing the
25 reaction at a higher temperature as specified above. Evidently, if the solvent system used is incompatible with the reaction temperature, such as temperatures above 80 °C, then the method may be carried out under pressure.

Examples

30 The following examples is meant to illustrate various embodiments of the invention and should not be read as limiting the scope of protection.

Chromatographic procedures

35 HPLC and GC analyses were performed according to the procedures described below.

Analytical Method HPLC - 5-Chloroindole

Instrument HPLC HP 1100 Agilent	Binary Pump Agilent 1100 Series Detector UV Agilent 1100 Series Column Thermostat Agilent 1100 Series Autosampler Agilent 1100 Series Integration Agilent Chemstation		
Detector	UV 230 nm		
Column	HP Lichrospher C8 250 x 4 mm, 5 µm		
Column Temperature	40 °C		
Mobile Phase A	Water/Acetonitrile 65:35		
Mobile Phase B	Water/Acetonitrile 15:85		
Flow	1.0 mL/min		
Volume injected	5 µl		
Run time	45 min		
Gradient	Time	%A	%B
	0	100	0
	30	0	100
	40	0	100
	conditioning		
Runtime	40 min		

Assay against external standard

5

Sample Preparation

Weigh accurately about 50 mg of sample in a 50 mL volumetric flask and add acetonitrile to volume. Transfer 10 mL of obtained solution in a 25 volumetric flask and add acetonitrile to volume. Final concentration 0.2 mg/mL.

10

Standard Preparation

Weigh accurately about 50 mg of Reference Standard in a 50 mL volumetric flask and add acetonitrile to volume. Transfer 10 mL of obtained solution in a 25 volumetric flask and add acetonitrile to volume. Final concentration 0.2 mg/mL.

Analytical Procedure

Inject the Standard three times (at least), integrate the obtained chromatograms and calculate Medium Area. If the Standard Deviation % is less than 1.0% inject the Sample and integrate the chromatogram. Calculate the product assay with the formula:

5

$$\text{Assay\%} = (\text{Sample Area} \times \text{Conc. Std} \times 100) / (\text{Standard Area} \times \text{Sample Conc.})$$

Where:

Sample Area = Area obtained by sample injection

10

Standard Area = Average of areas obtained by Standard injection

Sample Conc. = Concentration (mg/ml) of Sample

Standard Conc. = Concentration (mg/ml) of Standard

Analytical Method HPLC - 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole

15

Instrument configuration as above except for the gradient.

Mobile Phase A	Water/Acetonitrile 65:35		
Mobile Phase B	Water/Acetonitrile 15:85		
Run time	45 min		
Gradient	Time	%A	%A
	0	60	40
	30	0	100
	40	0	100
	conditioning		
Runtime	40 min		

Assay against external standard

20

Sample Preparation

Weigh accurately about 50 mg of sample in a 50 mL volumetric flask and add acetonitrile to volume. Transfer 10 mL of obtained solution in a 25 volumetric flask and add acetonitrile to volume. Final concentration 0.2 mg/mL.

25

Standard Preparation

Weigh accurately about 50 mg of Reference Standard in a 50 mL volumetric flask and add acetonitrile to volume. Transfer 10 mL of obtained solution in a 25 mL volumetric flask and add acetonitrile to volume. Final concentration 0.2 mg/mL.

5

Analytical Procedure

Inject the Standard three times (at least), integrate the obtained chromatograms and calculate Medium Area. If the Standard Deviation % is less than 1.0% inject the Sample and integrate the chromatogram. Calculate the product assay with the formula:

10

$$\text{Assay\%} = (\text{Sample Area} \times \text{Conc. Std} \times 100) / (\text{Standard Area} \times \text{Sample Conc.})$$

Where:

15

Sample Area = Area obtained by sample injection

Standard Area = Average of areas obtained by Standard injection

Sample Conc. = Concentration (mg/ml) of Sample

Standard Conc. = Concentration (mg/ml) of Standard

21

Analytical Method GC - 5-chloroindole and 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole

Instrument GC	Gc Top 8000 CE Instruments		
Detector	FID		
Column	Zebron (ZB-1)		
	30 m x 0.25 mm		
	0.25 μm		
Carrier Flow (He)	1.5 mL/min		
Split Flow	50 mL/ml		
H ₂ Flow	30 mL/min		
Air Flow	300 mL/min		
Volume injected	1 μL		
Run time	25 min		
	Step	Temp (°C)	Duration
	1	120°C	3 min
	1→2	120°→220°C	5 min
	2	220°C	20 min
	ΔT	20 °C/min	
T inj	220 °C		
T det	250 °C		

Assay against external standard

5

Internal Standard Solution

Dilute about 2 ml of Undecane (GC Standards) with Acetone in a 250 mL volumetric flask.

Sample Preparation

10

Weigh accurately about 250 mg of sample (5-chloroindole or 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole) in a 25 mL volumetric flask and add Internal Standard Solution to volume. Final concentration 25 mg/mL.

15

Standard Preparation

Weigh accurately about 250 mg of Reference Standard (5-chloroindole or 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole) in a 25 mL volumetric flask and add Internal Standard Solution to volume. Final concentration 25 mg/mL.

5

Analytical Procedure

Inject the Standard three times (at least), integrate the obtained chromatograms and calculate the ratio between Area of analyte and Area of Internal Standard. If the ratio Standard Deviation % is less than 1.0% inject the Sample and integrate the chromatogram and calculate the ratio as described above. Calculate the product assay with the formula:

10

$$\text{Assay\%} = (\text{Sample Area Ratio} \times \text{Conc. Std} \times 100) / (\text{Standard Area Ratio} \times \text{Sample Conc.})$$

Where:

15

Sample Area Ratio = Area Ratio obtained by sample injection

Standard Area Ratio = Average of area ratios obtained by Standard injection

Sample Conc. = Concentration (mg/mL) of Sample

Standard Conc. = Concentration (mg/mL) of Standard

20

Analytical Method GC - 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole - Conversion In-Process-Control

Instrument configuration as above.

25

Conversion In-Process-Control

Sample Preparation

Stop the stirring and sample 0.1 mL of reaction solution. Dilute with 5 mL of toluene. Filter the solution obtained and inject.

30

Calculate the conversion with the formula:

$$\text{Conversion\%} = (\text{5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole Area} \times 100) / (\text{5-Chloroindole Area} + \text{5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole Area})$$

35

Where:

5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole Area = Area detected for 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole

5 5-Chloroindole Area = Area detected for 5-Chloroindole

Identification of product

NMR spectra were determined on a Bruker Avance 300 spectrometer

10 $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 , 300MHz (δ ppm, J Hz): 7.70 (1H, d, $J = 2.0$); 7.49-7.39 (3H, m); 7.32 (1H, d, $J = 3.2$); 7.30-7.17 (3H, m); 6.66 (1H, d, $J = 3.2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ CDCl_3 , 75MHz (δ ppm, $J_{\text{C,F}}$ Hz): 161.68 (d, $J_{\text{C,F}} = 245.0$); 135.87 (d, $J_{\text{C,F}} = 2.0$); 134.96; 130.62; 129.75; 126.59 (d, $J_{\text{C,F}} = 8.3$); 126.49; 123.18; 120.97; 117.04
15 (d, $J_{\text{C,F}} = 22.0$); 111.71; 103.59.

$^{19}\text{F-NMR}$ CDCl_3 , 282MHz (δ ppm): 114.94 (m).

These data are in agreement with the structure of 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole.

20

Synthetic examples with toluene as solvent

Example 1: N,N,N,N-tetramethyl ethylenediamine as ligand

A jacketed glass reactor was charged with 40 g of crude 5-chloro-indole (80% pure as determined by HPLC) (32 g, 0.211 mol), K_2CO_3 (40.2 g, 0.2902 mol), 4-fluoro-
25 bromobenzene (92.3 g, 0.5277 mol), CuI (2.5 g, $1.32 \cdot 10^{-2}$ mol), N,N,N,N -tetramethyl ethylenediamine (3.2 g, $5.28 \cdot 10^{-3}$ mol) and 80 mL of toluene. The mixture was heated to reflux (about 115 °C), under vigorous stirring, and maintained for 40 hours.

After cooling to 60 °C, 80 mL of Toluene and 80 mL of water were added and the mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour and the organic layer was
30 separated and treated with 80 mL of water. The residual carbonates were then dissolved by slow addition of aqueous HCl 32% until solution reached pH = 2-3. The mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour the aqueous layers were eliminated. The organic layer was then concentrated, by solvent distillation at reduced pressure, and the crude product was obtained as an oil (47.2 g). The yield, based on HPLC (assay against ext. Std.), was about
35 42%

Example 2: *N,N*-diethyl ethylenediamine as ligand

Following the procedure of example 1 except that *N,N*-diethyl ethylenediamine was used in stead of *N,N,N,N*-tetramethyl ethylenediamine the crude product was obtained as an oil (84 g). The yield, based on HPLC (assay against ext. Std.), was about 50%.

5

Example 3: *Trans*-1,2-cyclohexanediamine as ligand

A jacketed glass reactor was charged with 10 g of crude 5-chloro-indole (80% pure as determined by HPLC) (8 g, $5.2 \cdot 10^{-2}$ mol), K_2CO_3 (12.7 g, $9.2 \cdot 10^{-2}$ mol), 4-fluoro-bromobenzene (12.7 g, $7.3 \cdot 10^{-2}$ mol), CuI (1.26 g, $6.6 \cdot 10^{-3}$ mol), *trans*-1,2-cyclohexanediamine (1.13 g, $9.9 \cdot 10^{-3}$ mol) and 20 mL of toluene. The mixture was heated to reflux (about 115 °C), under vigorous stirring, and maintained for 12 hours.

10

The conversion checked by GC was about 79%.

After cooling to 60 °C, the solid residual were filtered off and the organic solution was then concentrated, by solvent distillation at reduced pressure, and the crude product was obtained as an oil (15.4 g)

15

Example 4: K_3PO_4 as base

A jacketed glass reactor was charged with 20 g of crude 5-chloro-indole (80% pure as determined by HPLC) (16 g, 0.106 mol), K_3PO_4 (18.6 g, 0.088 mol), 4-fluoro-bromobenzene (46.2 g, 0.263 mol), CuI (1.25 g, $1.32 \cdot 10^{-2}$ mol), ethylenediamine (1.58 g, $2.62 \cdot 10^{-2}$ mol) and 40 mL of toluene. The mixture was heated to reflux (about 115 °C), under vigorous stirring, and maintained for 22 hours. An additional amount of K_3PO_4 (9.3 g, $4.4 \cdot 10^{-2}$ mol) was added and the mixture was stirred for 19h. The conversion checked by GC was about 42%.

20

After cooling to 60 °C, 80 mL of Toluene and 80 mL of water were added and the mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour and the organic layer were separated and treated with 80 mL of water. The residual phosphates were then dissolved by slow addition of aqueous HCl 32% until solution reached pH = 2-3. The mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour the aqueous layers were eliminated. The organic layer was then concentrated, by solvent distillation at reduced pressure, and the crude product was obtained as an oil (62.3 g).

25

30

Example 5: CuBr as catalyst source

A jacketed glass reactor was charged with 40 g of crude 5-chloro-indole (80% pure as determined by HPLC) (32 g, 0.211 mol), K_2CO_3 (40.2 g, 0.2902 mol), 4-fluoro-bromobenzene (92.3 g, 0.5277 mol) CuBr (1.89 g, $1.32 \cdot 10^{-2}$ mol) ethylenediamine (3.2 g,

35

5.28·10⁻² mol) and 80 ml of toluene. The mixture was heated to reflux (about 115 °C), under vigorous stirring, and maintained for 32 hours. The conversion checked by GC was about 92%.

After cooling to 60 °C, 80 mL of toluene and 80 mL of water were added and the mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour and the organic layer was separated and treated with 80 mL of water. The residual carbonates were then dissolved by slow addition of aqueous HCl 32% until solution reached pH = 2-3. The mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour the aqueous layers were eliminated. The organic layer was then concentrated, by solvent distillation at reduced pressure, and the crude product was obtained as an oil (64.4 g).

Example 6: CuCl as catalyst source

A jacketed glass reactor was charged with 40 g of crude 5-chloro-indole (80% pure as determined by HPLC) (32 g, 0.211 mol), K₂CO₃ (40.2 g, 0.2902 mol), 4-fluoro-bromobenzene (92.3 g, 0.5277 mol), CuCl (1.31 g, 1.32·10⁻² mol), ethylenediamine (3.2 g, 5.28·10⁻² mol, 25%) and 80 mL of toluene. The mixture was heated to reflux (about 115 °C), under vigorous stirring, and maintained for 32 hours. The conversion checked by GC was about 92%.

After cooling to 60 °C, 80 mL of toluene and 80 mL of water were added and the mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour and the organic layer was separated and treated with 80 mL of water. The residual carbonates were then dissolved by slow addition of aqueous HCl 32% until solution reached pH = 2-3. The mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour the aqueous layers were eliminated. The organic layer was then concentrated, by solvent distillation at reduced pressure, and the crude product was obtained as an oil (7.81g).

Example 7: CuBr₂ as catalyst source

A glass jacketed reactor was charged with 20 g of crude 5-chloro-indole (80% pure as determined by HPLC) (16 g, 0.106 mol), K₂CO₃ (20 g, 0.144 mol), 4-fluoro-bromobenzene (46.1 g, 0.26 mol), CuBr₂ (1.46 g, 6.6·10⁻³ mol), ethylenediamine (1.58 g, 2.6·10⁻² mol) and 40 ml of toluene. The mixture was heated to reflux (about 115 °C), under vigorous stirring, and maintained for 28 hours. The conversion checked by GC was about 44% (after 20 hours the conversion checked by GC was about 43%).

After cooling to 60 °C, 50 mL of Toluene and 40 mL of water were added and the mixture was cooled to 50 °C under stirring. The residual carbonate were then dissolved by slow addition of aqueous HCl 32% until solution reached pH = 2-3 The mixture was

maintained under stirring at 50 °C for ½ hour before the organic layer was separated. The organic layer was treated several times with saturated solution of Sodium Chloride and water under stirring at 50 °C and concentrated, by solvent distillation at reduced pressure. The crude product was obtained as an oil (41 g)

5 Examples 8-18 illustrate variations of the CuI-Ethylenediamine- K_2CO_3 -toluene system. They were performed according to the procedure of example 1 except for the details specified. The amounts are given relative to the amount of 5-chloro-indole (calculated as pure 5-chloro-indole). % means mol %, equivalent means molar equivalent, and volume means ml of solvent per g of 5-chloro-indole.

10

Example 8:

10% of CuI, 15% of ethylenediamine, 2.1 equivalent of K_2CO_3 , 1.1 equivalent of 4-fluoro-bromobenzene, 2 volumes of toluene, 16h reflux. The conversion checked by GC was about 99.5%.

15

Example 9:

1% of CuI, 5% of ethylenediamine, 1.5 equivalent of K_2CO_3 , 1.1 equivalent of 4-fluoro-bromobenzene, 2 volumes of toluene, 10h reflux. The conversion checked by GC was about 52%.

20

Example 10:

1% of CuI, 5% of ethylenediamine, 1.5 equivalent of K_2CO_3 , 1.3 equivalent of 4-fluoro-bromobenzene, 2 volumes of toluene, 10h reflux. The conversion checked by GC was about 45%.

25

Example 11:

5% of CuI, 15% of ethylenediamine, 1.05 equivalent of K_2CO_3 , 1.2 equivalent of 4-fluoro-bromobenzene, 2 volumes of toluene, 18h distilling off water as azeotrope and recycling toluene. The conversion checked by GC was about 55%.

30

Example 12:

5% of CuI, 15% of ethylenediamine, 2.1 equivalent of K_2CO_3 , 1.1 equivalent of 4-fluoro-bromobenzene, 2 volumes of toluene, 36h reflux. The conversion checked by GC was about 96%.

35

Example 13:

5% of CuI, 15% of ethylenediamine, 1.5 equivalent of K_2CO_3 , 1.1 equivalent of 4-fluoro-bromobenzene, 2 volumes of toluene, 36h reflux. The conversion checked by GC was about 95%.

Example 14:

5% of CuI, 20% of ethylenediamine, 1.1 equivalent of K_2CO_3 , 1.1 equivalent of 4-fluoro-bromobenzene, 2 volumes of Toluene, 44h reflux. The conversion checked by GC was about 99%.

Example 15:

5% of CuI, 20% of ethylenediamine, 1.1 equivalent of K_2CO_3 , 2 equivalent of 4-fluoro-bromobenzene, 2 volumes of toluene, 36h reflux. Addition of CuI in two portions (2x2.5%, 2nd after 10 h refluxing). The conversion checked by GC was about 98%.

Example 16:

5% of CuI, 1.14 equivalent of ethylenediamine, 1.1 equivalent of K_2CO_3 , 2 equivalent of 4-fluoro-bromobenzene, 2 volumes of toluene, 24h reflux. The conversion checked by GC was about 86%.

Example 17:

2.5% of CuI, 40% of ethylenediamine, 1.1 equivalent of K_2CO_3 , 2 equivalent of 4-fluoro-bromobenzene, 2 volumes of toluene, 26h reflux. The conversion checked by GC was about 87%.

Example 18: Under moderate pressure

5% of CuI, 20% of ethylenediamine, 1.1 equivalent of K_2CO_3 , 2 equivalent of 4-fluoro-bromobenzene, 2 volumes of toluene. The reaction mixture was heated to 120 °C in a closed reactor for 44 h allowing the pressure to increase to a maximum of 2 bar. The conversion checked by GC was about 87%.

Toluene and water as solvent system**Example 19: K_3PO_4 as base**

A jacketed glass reactor was charged with 40 g of crude 5-chloro-indole (80% pure as determined by HPLC) (32 g, 0.211 mol) K_3PO_4 (56 g, 0.264 mol) 4-fluoro-bromobenzene

(92.3 g, 0.5277 mol), CuI (2.5 g, $1.32 \cdot 10^{-2}$ mol), ethylenediamine (3.2 g, $5.28 \cdot 10^{-2}$ mol), 80 mL of toluene and 20 ml of water. The mixture was heated to reflux (about 115 °C), under vigorous stirring, and maintained for 40 hours. The conversion checked by GC was about 89%.

- 5 After cooling to 60 °C, 80 mL of Toluene and 80 mL of water were added and the mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour and the organic layer was separated and treated with 80 mL of water. The residual phosphates were then dissolved by slow addition of aqueous HCl 32% until solution reached pH = 2-3. The mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour the aqueous layers were eliminated. The organic
10 layer was then concentrated, by solvent distillation at reduced pressure, and the crude product was obtained as an oil (86.4 g).

Example 20: K₂CO₃ as base

- 15 A jacketed glass reactor was charged with 40 g of crude 5-chloro-indole (80% pure as determined by HPLC) (32 g, 0.211 mol), K₂CO₃ (40.2 g, 0.290 mol), 4-fluoro-bromobenzene (92.3 g, 0.5277 mol), CuI (2.5 g, $1.32 \cdot 10^{-2}$ mol), ethylenediamine (3.2 g, $5.28 \cdot 10^{-2}$ mol), 80 ml of toluene and 20 mL of water. The mixture was heated to reflux (about 110 °C), under vigorous stirring, and maintained for 36 hours. The conversion checked by GC was about 67%.

- 20 After cooling to 60 °C, 80 mL of toluene and 80 mL of water were added and the mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour and the organic layer were separated and treated with 80 mL of water. The residual carbonates were then dissolved by slow addition of aqueous HCl 32% until solution reached pH = 2-3. The mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour the aqueous layers were eliminated. The organic
25 layer was then concentrated, by solvent distillation at reduced pressure, and the crude product was obtained as an oil (68 g). The yield, based on HPLC (assay against ext. Std.), was about 50%.

Dimethylformamide (DMF) as a solvent

30 *Example 21:*

- A glass jacketed reactor was charged, under nitrogen, with distilled 5-chloro-indole (94% pure as determined by HPLC) (200 g, 1.32 mol), K₂CO₃ (200 g, 1.45 mol), 4-fluoro-bromobenzene (461 g, 2.63 mol), CuI (12.6 g, 0.066 mol), ethylenediamine (15.9 g, 0.26 mol) and 400 mL of dimethylformamide. The mixture was heated to 40°C under vigorous stirring
 and kept at that temperature for 12 hour whereafter the mixture was to reflux about 120-

135°C), under vigorous stirring, by increasing the jacket temperature over period of 45 minutes to 145 °C and maintained at reflux for 5 hours.

After cooling to 60 °C, 400 mL of toluene and 400 mL of water were added and the mixture was cooled to 50 °C under stirring. The organic phase was separated and washed, at 50 °C with diluted hydrochloric acid (5 ml HCl 32% + 100 ml H₂O) and finally with a solution of diluted ammonia (5 mL of NH₃ 33% + 200 mL of H₂O). The solvent was then removed by distillation at reduced pressure and the crude product was obtained as an oil (469 g). The yield, based on HPLC (assay against ext. Std.), was about 94%.

10 *Example 22: CuBr as catalyst source*

A glass jacketed reactor was charged with 20 g of crude 5-chloro-indole (80% pure as determined by HPLC) (16 g, 0.106 mol), K₂CO₃ (20 g, 0.144 mol), 4-fluoro-bromobenzene (47.7 g, 0.27 mol), CuBr (0.95 g, 6.6*10⁻³ mol), ethylenediamine (1.58 g, 2.6*10⁻³ mol) and 40 mL of dimethylformamide. The mixture was heated to reflux (about 130-135 °C), under vigorous stirring, and maintained for 20 hours. The conversion checked by GC was about 99.5% (after 6 hours the conversion checked by GC was about 81%).

After cooling to 60 °C, 80 mL of Toluene and 40 mL of water were added and the mixture was cooled to 50 °C under stirring. The residual carbonate were then dissolved by slow addition of aqueous HCl 32% until solution reached pH = 2-3. The mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour. The organic layer was separated and treated with 40 mL of water. The mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour the aqueous layers were eliminated. The organic layer was treated several times with saturated solution of ammonium sulphate and water under stirring at 50 °C and then concentrated by solvent distillation at reduced pressure. The crude product was obtained as an oil (38.4 g). The yield, based on HPLC (assay against ext. Std.), was about 80%.

Example 23: CuCl and KI as catalyst source

A glass jacketed reactor was charged with 20 g of crude 5-chloro-indole (80% pure as determined by HPLC) (16 g, 0.106 mol), K₂CO₃ (20 g, 0.144 mol), 4-fluoro-bromobenzene (47.7 g, 0.27 mol), CuCl (0.595 g, 6.0*10⁻³ mol), ethylenediamine (1.58 g, 2.6*10⁻³ mol) and 40 mL of dimethylformamide. The mixture was heated to reflux (about 130-135 °C), under vigorous stirring. After 4 hours was added KI (1.16 g, 6.99*10⁻³ mol). The mixture was then maintained at reflux for 16 h. The conversion checked by GC was about 99.5% (after 6 hours the conversion checked by GC was about 53%).

After cooling to 60 °C, 80 mL of Toluene and 40 mL of water were added and the mixture was cooled to 50 °C under stirring. The residual carbonates were then dissolved by

slow addition of aqueous HCl 32% until solution reached pH = 2-3. The mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour the organic layer were separated and treated with 40 mL of water. The mixture was maintained under stirring at 50 °C for ½ hour the aqueous layers were eliminated. The organic layer was treated several times with saturated solution of ammonium sulfate and water under stirring at 50 °C then and concentrated, by solvent distillation at reduced pressure. The crude product was obtained as an oil (37.5 g). The yield, based on HPLC (assay against ext. Std.), was about 82%.

Examples 24-29 illustrate variations of the CuI-Ethylenediamine-K₂CO₃-Dimethylformamide system. They were performed according to the procedure of example 21 except for the scale which was 40 g of 5-chloro-indole and the details specified. The amounts are given relative to the amount of 5-chloro-indole (calculated as pure 5-chloro-indole). % means mol %, equivalent means molar equivalent, and volume means ml of solvent per g of 5-chloro-indole.

Example 24

5% of CuI, 20% of ethylenediamine, 1.1 mol of K₂CO₃, 2 mol of 4-fluorobromobenzene, 2 volumes of dimethylformamide, 29h 120°C. The conversion checked by GC was about 80%.

Example 25

5% of CuI, 20% of ethylenediamine, 1.1 mol of K₂CO₃, 2 mol of 4-fluorobromobenzene, 2 volumes of dimethylformamide, 6h 135°C. The conversion checked by GC was about 99%.

Example 26

5% of CuI, 20% of ethylenediamine, 1.1 mol of K₂CO₃, 1.2 mol of 4-fluorobromobenzene, 2 volumes of dimethylformamide. Pretreatment of catalytic system 1 h at 50°C. Reaction 5.5h 135°C. The conversion checked by GC was about 94%.

Example 27

5% of CuI, 20% of ethylenediamine, 1.1 mol of K₂CO₃, 2 mol of 4-fluorobromobenzene, 2 volumes of dimethylformamide and 0.5 volumes of water. Pretreatment of catalytic system 1 h at 50 °C. Reaction 19h 118 °C (reflux). The conversion checked by GC was about 58%.

Example 28

5% of CuI, 20% of ethylenediamine, 1.1 mol of K_2CO_3 , 2 mol of 4-fluorobromobenzene, 2 volumes of Dimethylformamide. Pretreatment of catalytic system 14 h at 50 °C. Reaction 7h 135 °C. The conversion checked by GC was about 92.2%.

5

Example 29

5% of CuI, 20% of ethylenediamine, 1.1 mol of K_2CO_3 , 2 mol of 4-fluorobromobenzene, 2 volumes of dimethylformamide. NO Pretreatment of catalytic system 50 °C. Reaction 7h 135 °C. The conversion checked by GC was about 78%.

10

Example 30 illustrates the removal of the impurity 5-bromo-1-(4-fluorophenyl)-indole, which is generated in levels up to 1% by performing a halogen exchange during work-up. Lowering of the impurity by recrystallisation turned out to be difficult.

Example 30

A glass jacketed reactor was charged, under nitrogen, with 5-chloroindole (200 g, 1.32 mol), K_2CO_3 (200 g, 1.45 mol), 4-bromo-fluorobenzene (347 g, 1.98 mol) and 400 ml of dimethylformamide. The mixture was heated to 50°C and ethylenediamine (16 g, 0.26 mol) and CuI (12.5 g, 0.066 mol) were charged in the reactor. The mixture was kept at that temperature for 1.5 hours, then was heated up to 130°C for 1 hour and finally was heated to reflux temperature (about 139°C) for 4 hours. The conversion checked by HPLC was >95%. When the coupling reaction was completed (ref. Example.doc), the mixture was cooled to 100°C and 800ml of toluene were added. After cooling to 60°C the mixture was washed with a solution of diluted ammonia (80 ml of NH_3 30% + 400 ml of H_2O). The organic phase was washed at 40°C with diluted hydrochloric acid (50 ml of HCl 32% + 200 ml of H_2O) and finally with diluted ammonia (44 ml of NH_3 30% + 300 ml of water). The organic solution was concentrated by distillation at normal pressure and then at reduced pressure by stripping with 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP). The residue was diluted with NMP. CuCl (17-35 g, 0.17-0.35 mol) and CuI (2.5g, 0.013 mol) were charged in the reactor and mixture was heated up to 140°C for 6 hours. After diluting with toluene (600 ml), the mixture was filtered and then washed with ammonia (45 ml of NH_3 30% + 300 ml of H_2O). The organic phase was concentrated by distillation at normal pressure, then was diluted with sulfolane and concentrated under vacuum. The crude was finally purified by thin film distillation.

Claims

1. Method for manufacture of sertindole comprising manufacturing 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole and converting it to sertindole characterised in that the method
 5 for manufacture of 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole comprises reacting 5-chloro-indole with a 4-fluorophenylhalide in the presence of a base, a chelating ligand and catalytic amounts of a copper salt comprising copper(I) or copper(II) and an anion which does not interfere in an unfavourable way with the reaction.
- 10 2. Method for manufacture of 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-indole comprising reacting 5-chloro-indole with a 4-fluorophenylhalide in the presence of a base, a chelating ligand and catalytic amounts of a copper salt comprising copper(I) or copper(II) and an anion which does not interfere in an unfavourable way with the reaction.
- 15 3. Method according to claim 1 or 2 characterised in that the chelating ligand is a substituted or unsubstituted 1,10-phenanthroline or a compound of the formula $X-(CR^1R^2-(CR^5R^6)_n-CR^3R^4-Y)_m$, wherein X and Y independently are selected from NR^7R^8 and OR^9 , R^1-R^9 independently are selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl carboxylic acid and aryl or one of R^1 and R^2 together with one of R^5 and R^6 are C_{2-6} -alkylene, m is 1 or 2 and n is
 20 0, 1, 2 or 3.
4. Method according to claim 3 characterised in that the chelating ligand is selected from the group comprising 1,2-cyclohexanediamine, N,N,N,N-tetramethyl ethylenediamine, N,N-diethyl ethylenediamine, ethylenediamine, ethylenediamine N,N,N,N-tetraacetic acid
 25 (EDTA), diethylenetriamine N,N,N,N,N-pentaacetic acid (DTPA) and substituted or unsubstituted 1,10-phenantroline, typically the chelating ligand is selected from 1,2-cyclohexanediamine, N,N,N,N-tetramethyl ethylenediamine, N,N-diethyl ethylenediamine and ethylenediamine, in particular the chelating ligand is ethylenediamine.
- 30 5. Method according to any one of claims 1-4 characterised in that the copper salt is selected from CuCl, CuBr, CuI, CuCl₂, CuBr₂, CuI₂, CuOCOCH₃, Cu(OCOCH₃)₂, anhydrous or hydrated CuSO₄, CuCO₃, Cu₂O and mixtures of said copper salts, typically the copper salt is selected from CuCl, CuBr, CuI, CuCl₂, CuBr₂ or CuI₂.

6. Method according to any one of claims 1-5 characterised in that the 4-fluorophenylhalide is selected from 4-fluoro-bromobenzene or 4-fluoro-iodobenzene, such as 4-fluoro-bromobenzene.
- 5 7. Method according to any one of claims 1-6 characterised in that the 4-fluorophenylhalide is added in a molar surplus relative to the 5-chloro-indole.
8. Method according to claim 7 characterised in that the molar surplus is in the range from 1.1 to 3.
- 10 9. Method according to any one of claims 1-8 characterised in that the catalytic amounts of the copper salt is less than 20 mol % relative to the 5-chloro-indole, typically less than 10 mol % relative to the 5-chloro-indole, such as in the range from about 1 to about 5 mol %.
- 15 10. Method according to any one of claims 1-9 characterised in that the base is selected from the carbonates, hydrogen carbonates, phosphates, hydrogen phosphates, dihydrogen phosphates, oxides and hydroxides of alkali metals.
11. Method according to claim 10 characterised in that the base is present in a molar excess
20 relative to the 5-chloro-indole, typically the amount of base is in the range from about 1.05 molar equivalents to about 2.5 molar equivalents.
12. Method according to any one of claims 1-11 characterised in that reaction is completed at
25 temperatures in the range from above 80 °C to 200 °C, typically in the range from 100 °C to 160 °C.

PCT REQUEST

1/5

3

34

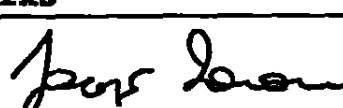
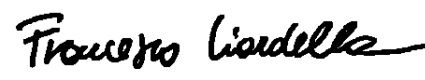
407 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.03.2003 10:03:07 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Danish Patent and Trademark Office (RO/DK)
0-7	Applicant's or agent's file reference	407 WO
I	Title of invention	METHOD FOR MANUFACTURE OF SERTINDOLE
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	H. LUNDBECK A/S
II-5	Address:	Ottiliavej 9 DK-2500 Valby-Copenhagen Denmark
II-6	State of nationality	DK
II-7	State of residence	DK
II-8	Telephone No.	+45 36 30 13 11
II-9	Facsimile No.	+45 36 44 45 32
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ZANON, Jacopo
III-1-5	Address:	Cannaregio 2399 I-30100 Venezia Italy
III-1-6	State of nationality	IT
III-1-7	State of residence	IT

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	VILLA, Marco
III-2-5	Address:	Via Riello 7A I-35123 Padova Italy
III-2-6	State of nationality	IT
III-2-7	State of residence	IT
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	CIARDELLA, Francesco
III-3-5	Address:	Via Diano 11 I-35125 Padova Italy
III-3-6	State of nationality	IT
III-3-7	State of residence	IT
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DZ EC EE (patent and utility model) ES FI (patent and utility model) GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK (patent and utility model) SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	27 March 2002 (27.03.2002)
VI-1-2	Number	PA200200480
VI-1-3	Country	DK
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	27 March 2002 (27.03.2002)
VI-2-2	Number	60/368,434
VI-2-3	Country	US
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	20	-
IX-3	Claims	2	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	28	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1, VI-2	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	 H. LUNDBECK A/S Lars Kjerrumgaard Section Head, Corporate Patents and Trademarks	
X-1-1	Name		
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		
X-2	Signature of applicant, agent or common representative	 ZANON, Jacopo	
X-2-1	Name (LAST, First)		
X-3	Signature of applicant, agent or common representative	 VILLA, Marco	
X-3-1	Name (LAST, First)		
X-4	Signature of applicant, agent or common representative	 CIARDELLA, Francesco	
X-4-1	Name (LAST, First)		

PCT REQUEST

407 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 26.03.2003 10:03:07 AM

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottilavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Denmark

Date of mailing (day/month/year) 23 April 2003 (23.04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 407 WO	
International application No. PCT/DK03/00208	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant H. LUNDBECK A/S et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
27 Marc 2002 (27.03.02)	PA 2002 00480	DK	14 Aprl 2003 (14.04.03)
27 Marc 2002 (27.03.02)	60/368,434	US	14 Aprl 2003 (14.04.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized office Leslie BARRIOS (Fax 338 8970)
Fax 338 89 70	Telephone No. (41-22) 338 8715

From the INTERNATIONAL BUREAU

407 WO
H

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottilavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
DANEMARK

Date of mailing(day/month/year)

02 October 2003 (02.10.03)

Applicant's or agent's file reference

407 WO

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/DK03/00208

International filing date(day/month/year)

26 March 2003 (26.03.03)

Priority date(day/month/year)

27 March 2002 (27.03.02)

Applicant

H. LUNDBECK A/S

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 02 October 2003 (02.10.03) under No. 03/080597

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No. (41 22) 740 14 35

Telephone No. (41 22) 338 91 11

PATENT COOPERATION TREATY

407 WX

41 H

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Denmark

Date of mailing (day/month/year)

23 October 2003 (23.10.03)

Applicant's or agent's file reference

407 WO

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/DK03/00208

International filing date (day/month/year)

26 March 2003 (26.03.03)

Priority date (day/month/year)

27 March 2002 (27.03.02)

Applicant

H. LUNDBECK A/S et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR

National : BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC,
EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MW, MX, MZ, NI, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Genève 20 Switzerland

Facsimile No. (41 22) 338 71 30

Authorized "ice"

AL SOLEIMAN

Telephone No. (41 22) 338 8554

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 03/00208 42

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 401/14, C07D 209/08

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)

IPC7: C07D

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

CHEM. ABS DATA, WPI DATA, EPO-INTERNAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. Am. Chem. Soc., Volume 123, 2001, Artis Klapars et al: "A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides and the N-Arylation of Nitrogen Heterocycles", page 7727 - 7729 --	1-12
X	Synlett, Volume 3, 2002, Suk-Ku Kang et al: "Copper-catalyzed N-Arylation of Aryl Iodides with Benzamides or Nitrogen Heterocycles in the Presence of Ethylenediamine", page 427 - page 430 --	1-12
A	US 4710500 A (JENS K. PERREGAARD), 1 December 1987 (01.12.87) --	1-12

☒ 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 application or patent 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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2003

Date of mailing of the international search report

25-06-2003

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile N +46 8 666 02 86

Authorized officer

Viveca Norén/EÖ
Telephone No. +46 8 782 25 00

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. Med. Chem., Volume 35, 1992, Jens Perregaard et al: "Noncataleptogenic, Centrally Acting Dopamine D-2 and Serotonin 5-HT ₂ Antagonists within a Series of 3-Substituted 1-(4-Fluorophenyl)-1H-indoles", page 1092 - page 1101 -----	1-12

PATENT COOPERATION TREATY

407 WO

44

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To: KJERRUMGAARD, Lars H. LUNDBECK A/S Patent Department 9, Ottiliavej DK-2500 COPENHAGEN-Valby DANEMARK

Date of mailing <i>(day/month/year)</i>	23.03.2004
---	-------------------

Applicant's or agent's file reference 407 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/DK 03/00208
--

International filing date <i>(day/month/year)</i> 26.03.2003

Priority date <i>(day/month/year)</i> 27.03.2002

Applicant H. LUNDBECK A/S et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority  E ropean Patent Office D-80288 Munich T 49 89 2399 0 Tx 523656 apmu d Fax 49 89 2399 4465	Authorized Officer Ullrich J Tel +49 89 2399-6048	
--	--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 407 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/DK 03/00208	International filing date (day/month/year) 26.03.2003	Priority date (day/month/year) 27.03.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/14		
Applicant H. LUNDBECK AS et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 17.09.2003	Date of completion of this report 23.03.2004	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  - ropaan - ten Office D-80298 München Tel +49 89 2399 0 Tx. 523656 epm d Fax +49 89 2399 4485	Authorized Officer Ousset J B Telephone No +49 89 2399-6271 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/DK 03/00208****I. Basis of the report**

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-20 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations if necessary

47

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/DK 03/00208**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

48

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/DK03/00208

SECTION V

1). Relevant prior art is represented by:

D1 J.Med.Chem (1992), vol. 35, p. 1092-1101

D2 JACS, (2001), vol. 123, p. 7727-9

2). The claimed matter is novel vis-à-vis D1 which discloses only the type of reaction with the 5-fluoroindole as starting material.

D2 describes the versatility of the reaction but not with the 5-chloroindole as starting material.

3). D1 represents the closest prior art, since the reaction is run with the fluoro indol instead of the chlorindole.

Thus, the problem underlying the current application appears to be the provision of a further to make available 1-phenylsubstituted indole derivatives.

In view of the content of the description, this problem is regarded as solved.

Starting from D1, the skilled person knows that the reaction using a copper catalyst, a chelating agent and a base works with the fluoro derivatives (see table II). Moreover, D2 shows that the nature of the N-containing ring system to be substituted by a phenyl group can vary broadly without impairing the result of the reaction.

Furthermore, D1 mentions also clearly (see page 1095, left column, lines 15-22) that the type of reaction used in the current application is to be applied to commercially available product. Since the 5-chloroindole is commercially available (see Aldrich catalog), the skilled reader knowing the content of D1 and D2 would arrive at the claimed process without inventive skills.

Hence, the problem underlying the current application appears to be the provision of a further process to make available N-phenylsubstituted indole derivatives having unexpected properties over the prior art.

This problem has not been solved.

If it is intended to submit comparative tests in response to this communication they

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/DK03/00208

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

must use the process of D1 in which X is a fluor in compound 7.

4). There is no objection with regard to industrial applicability.

50

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 407 WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/DK03/00208	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 28.03.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 27.03.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional a IPC C07D 401/14		
Solicitante H. LUNDBECK A/S et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este INFORME consta de una total de 5 hojas, incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de hojas.

3. Este Informe contiene Indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la Invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud Internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud Internacional

Fecha de presentación de la demanda 17.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 23.03.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 23699-0 Tlx 523656 epmu d Fax. +49 89 2369 - 4485	Funcionario Autorizado Ousset, J-B Teléfono No. +49 89 2369 - 8271

I. Base del Informe

1. **Respecto a los elementos de la solicitud Internacional (Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17):**

☒ **La descripción:**
páginas 1-20, como se presentaron originalmente

☒ **Las reivindicaciones:**
números 1-12, como se presentaron originalmente

2. **Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud Internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.**

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda Internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud Internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar Internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. **Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar Internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:**

- ☐ contenido en la solicitud Internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. **Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:**

- ☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ **Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c))**

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe)

6. **Eventuales observaciones adicionales:**

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1 – 12	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1 – 12	NO
Aplicación Industrial (AI)	Reivindicaciones	1 – 12	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

SECCIÓN V

1) El arte previo relevante es representado por:

D1: J.Med.Chem (1992), vol. 35, p. 1092 – 1101

D2: JACS, (2001), vol. 123, p. 7727-9

2) La materia reivindicada es novedosa en vista del documento D1, el cual revela solo el tipo de reacción con el 5-fluorindole como material de partida.

El documento D2 describe la versatilidad de la reacción pero no con el 5-cloroindole como material de partida.

3) El documento D1 representa el arte previo más cercano, dado que la reacción es corrida con el fluoroindole en vez del cloroindole.

Por lo tanto, el problema que subyace la presente solicitud parece ser la salvedad de una posterior para hacer disponible derivados de indole 1-fenilsustituídos.

En vista del contenido de la descripción, este problema se relaciona como resuelto.

Partiendo del documento D1, la persona versada en la materia sabe que la reacción que utiliza un catalizador de cobre, un agente quelante y una base funciona con los derivados de flúor (ver tabla II). Más aún, el documento D2 muestra que la naturaleza del sistema de anillo que no contienen N a ser sustituido por un grupo fenilo puede variar ampliamente sin perjudicar el resultado de la reacción.

Adicionalmente, el documento D1 menciona también claramente (ver página 1095, columna izquierda, renglones 15 – 22) que el tipo de reacción utilizado en la presente solicitud es a ser aplicada a productos disponibles comercialmente. Dado que 5-cloroindole es comercialmente disponible (ver catalogo de Aldrich), el lector

versado conociendo el contenido de D1 y D2 llegaría al proceso reivindicado sin aptitudes inventivas.

Por ende, el problema que subyace la presente solicitud patente ser la salvedad de un proceso adicional para hacer disponible derivados de indole N-fenilsustituídos teniendo propiedades inesperadas frente al arte previo.

Este problema no ha sido resuelto.

Si se intenta presentar experimentos comparativos en respuesta a esta comunicación éstos tienen que usar el proceso de D1 en el cual X es flúor en el compuesto 7.

4) No hay objeciones con relación a la aplicabilidad industrial.

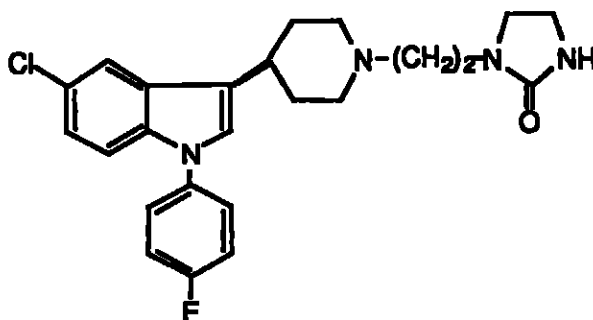
Método para la manufactura de sertindol

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo método de manufactura del compuesto 1-[2-[4-[5-cloro-1-(4-fluorfenil)-1-*H*-indol-3-il]-1-piperidinil]etil]-2-imidazolidinona que tiene la denominación INN sertindol y a un nuevo método de manufactura del intermediario, 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol usado en el método.

Antecedentes de la invención

El sertindol es una droga antipsicótica bien conocida que tiene la fórmula



El compuesto fue descrito en la Patente Norteamericana N° 4.710.500, y la actividad antipsicótica del mismo fue descrita en la Patente Norteamericana N° 5.112.838. El sertindol es un potente antagonista receptor de 5-HT₂ que tiene una potente acción central *in vivo* y que ha sido adicionalmente descrito como activo en modelos indicativos de los efectos en el tratamiento de la ansiedad, hipertensión, abuso de drogas y desórdenes cognitivos.

Se han descrito una variedad de síntesis de sertindol en la Patente Norteamericana N° 4.710.500 y en la WO 98/51685. El 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol es un intermediario primordial en estas síntesis. Las síntesis de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol tal como se han descrito en la Patente Norteamericana N° 4.710.500 y la WO 98/51685, requieren múltiples etapas a partir de materiales de partida comercialmente obtenibles, son costosas, ocupan los equipos de producción por periodo de tiempo prolongados lo cual da como resultado una

baja capacidad de producción, y afectan la seguridad y producen un impacto ambiental. La síntesis que ha sido favorecida hasta el presente para las síntesis industriales de sertindol comprende la síntesis de etapas múltiples de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol descritas en la WO 98/51685.

Una estrategia de síntesis alternativa para los 1-aril-indoles es la arilación de Ullmann de indoles N-no sustituidos con haluros de arilo catalizados por grandes cantidades de cobre, típicamente cantidades casi estequiométricas o más, descritas en por ejemplo *J. Med. Chem.* 1992, 35 (6), 1092-1101. La arilación de Ullmann se ha visto sin embargo, hasta el presente desfavorecida con respecto a la síntesis de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol debido a varios problemas que tal como es conocido por los expertos en la materia se aplican a la arilación de Ullmann en general, debido a que las reacciones producen típicamente rendimientos moderados, de alrededor del 50%, y correspondientemente grandes cantidades de subproductos coloreados y necesitan engorrosos procedimientos de elaboración, debidos a la complejación del producto de reacción con el catalizador de cobre. Estos complejos a menudo requieren un tratamiento sorprendentemente severo para liberar el producto de reacción libre, tal como es conocido por los expertos en la materia. Por lo tanto, es deseable disponer de nuevos métodos para la manufactura de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol. Dichos nuevos métodos pueden ser ventajosos por su eficacia con respecto al costo, porque requieren menos etapas de reacción, tienen un impacto reducido sobre el ambiente, proveen rendimientos superiores, y dan como resultado una capacidad de producción incrementada, un producto crudo más puro y procedimientos de elaboración más fáciles.

Recientemente, Klapars et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727-7729, describió una variante de la arilación de Ullmann en la cual el cobre está presente en cantidades catalíticas conjuntamente con el ligando quelante trans-1,2-ciclohexanodiamina.

Compendio de la invención

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que es posible manufacturar 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol en una forma eficaz y obteniendo buenos rendimientos, mediante la arilación de 5-cloro-indol con un haluro de 4-fluorfenilo en presencia de una cantidad catalítica de una sal de cobre y un ligando quelante. Esta reacción es sorprendentemente selectiva. Es ilustrativo de esta elevada selectividad el hecho de que virtualmente no existen sub-productos formados por la reacción entre el grupo 5-cloro de una molécula de 5-cloro-indol y el nitrógeno de otra molécula de 5-cloro-indol. Este tipo de reacción secundaria podría esperarse por la descripción en *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727-7729, la cual ilustra la reactividad de los cloruros de arilo en este tipo de reacciones. Se ha hallado en forma todavía más sorprendente que el ligando quelante puede ser tan simple como la etilendiamina. Esta reacción provee 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol con elevado rendimiento y pureza en una síntesis de una sola etapa eficaz en cuanto al costo a partir de materiales de partida comercialmente obtenibles. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un nuevo método para la manufactura de sertindol que comprende la manufactura de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol y la conversión del mismo a sertindol donde dicho método para la manufactura de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol comprende la reacción de 5-cloro-indol con un haluro de 4-fluorfenilo en presencia de una base, un ligando quelante y cantidades catalíticas de una sal de cobre que comprenden cobre (I) o cobre (II) y un anión que no interfiere en una forma desfavorable con la reacción.

Además, la presente invención se refiere a un método para la manufactura de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol que comprende hacer reaccionar 5-cloro-indol con un haluro de 4-fluorfenilo en presencia de una base, un ligando quelante y una cantidad catalítica de una sal de cobre que comprende cobre (I) o cobre (II) y un anión que no interfiere de manera desfavorable con la reacción.

Descripción detallada de la invención

Tal como se usó a través de la descripción y en las reivindicaciones, se aplican las siguientes definiciones:

El término "haluro de 4-fluorfenilo" se refiere a cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste en 4-flúor-clorobenceno, o 4-flúor-bromobenceno y 4-flúor-iodobenceno.

El término "cantidades catalíticas" se refiere a las cantidades que son significativamente inferiores a las cantidades estequiométricas tales como menos de 20 mol % en relación al 5-cloro-indol.

El término "ligando quelante" se refiere a cualquier compuesto que comprende por lo menos dos átomos que son capaces de coordinarse simultáneamente con el mismo átomo de metal.

El término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive tales como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, y 2-metil-1-propilo.

El término "ácido alquilcarboxílico C₁₋₆" se refiere a grupos alquilo C₁₋₆ que están terminados con un ácido carboxílico.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático carbocíclico tal como fenilo o naftilo, en particular fenilo.

En un aspecto la presente invención se refiere a un método para la manufactura de sertindol que comprende manufacturar 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol y convertirlo a sertindol donde dicho método para la manufactura de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol comprende hacer reaccionar 5-cloro-indol con un haluro de 4-fluorfenilo en presencia de una base, un ligando quelante y cantidades catalíticas de una sal de cobre que comprenden cobre (I) o cobre (II), y un anión que no interfiere de manera desfavorable con la reacción.

En otro aspecto la presente invención se refiere a un método para la manufactura de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol que comprende hacer reaccionar 5-cloro-indol con un haluro de 4-fluorfenilo en presencia de una base, un ligando quelante y una cantidad catalítica de una sal de cobre que comprende cobre (I) o cobre (II) y un anión que no interfiere de manera desfavorable con la reacción.

Las realizaciones descritas a continuación se aplican a todos los aspectos de la invención.

En una realización de la invención el ligando quelante es 1,10-fenantrolina substituida o no substituida tal como 1,10-fenantrolina no substituida. En otra realización el ligando quelante es un compuesto que tiene la fórmula $X-(CR^1R^2-(CR^5R^6)_n-CR^3R^4-Y)_m$, en la cual X e Y independientemente están seleccionados entre NR^7R^8 y OR^9 , R^1-R^9 independientemente están seleccionados entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , ácido alquilcarboxílico C_{1-6} y arilo o uno de R^1 y R^2 conjuntamente con uno de R^5 y R^6 son alquilenos C_{3-6} , m es 1 ó 2, y n es 0, 1, 2 ó 3. En una realización preferida, por lo menos uno de X e Y es NR^7R^8 y más preferiblemente ambos X e Y son NR^7R^8 . En otra realización preferida, R^7 y R^8 están independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y ácido alquilcarboxílico C_{1-6} , y los R^7 y R^8 más preferidos son hidrógeno. En otra realización preferida R^5 y R^6 son hidrógeno. En otra realización preferida m es 1. En otra realización preferida n es 0. En otra realización preferida R^1-R^4 son hidrógeno o R^1 y R^3 conjuntamente son alquilenos C_{3-6} y R^2 y R^4 son hidrógeno. Los ligandos quelantes preferidos son los que están seleccionados del grupo que comprende 1,2-ciclohexanodiamina, N,N,N,N-tetrametiletilendiamina, N,N-dietil etilendiamina, etilendiamina, ácido etilendiamina N,N,N,N-tetraacético (EDTA), ácido dietilenotriamina N,N,N,N,N-pentaacético (DTPA) y 1,10-fenantrolina substituida o no substituida, los ligandos quelantes más preferidos son los que están seleccionados del grupo que comprende 1,2-ciclohexanodiamina, N,N,N,N-tetrametil etilendiamina, N,N-dietil etilendiamina y etilendiamina, y el ligando quelante más preferido es etilendiamina.

En una realización preferida de la invención, el haluro de 4-fluorfenilo es 4-flúor-bromobenceno o 4-flúor-iodobenceno debido a que la reactividad de los haluros de 4-fluorfenilo se incrementa en el orden cloro<bromo<i>iodo para este tipo de reacciones. En una realización preferida de la invención, el haluro de 4-fluorfenilo se agrega en un exceso molar relativo al 5-cloro-indol Preferiblemente

la relación molar de haluro de 4-fluorfenil: 5-cloro-indol está en el rango de desde aproximadamente 1,1 hasta aproximadamente 3, más preferiblemente desde aproximadamente 1,2 hasta aproximadamente 2,5, y aún más preferiblemente desde aproximadamente 1,3 hasta aproximadamente 2,0.

Los métodos de manufactura de acuerdo con la presente invención son ventajosos en comparación con la arilación clásica ya que requieren únicamente cantidades catalíticas de una sal de cobre, es decir, menos de 20 mol% en relación a 5-cloro-indol. Preferiblemente, la cantidad de sal de cobre es inferior a 10 mol % en relación al 5-cloro-indol e incluso más preferido en el rango de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 mol %. Los productos preparados de acuerdo con la presente invención pueden aislarse sin el severo tratamiento severo de ebullición en ácido clorhídrico o el tratamiento con cianuros, que a menudo son necesarios para descomponer los complejos entre el cobre y el producto de las reacciones clásicas Ullmann.

Puede aplicarse cualquier sal de cobre que comprenda cobre (I) o cobre (II) y un anión que no interfiera de manera desfavorable con la reacción. Ejemplos de aniones, que pueden interferir de manera desfavorable con la reacción son cianuro, sulfuro y seleniuro. El cianuro puede reaccionar como nucleófilo y competir con el indol para la reacción con el haluro de 4-fluorfenilo, mientras que el sulfuro y el seleniuro pueden inactivar el catalizador de cobre. Los expertos en la materia comprenderán que otros aniones pueden interferir también de manera desfavorable con la reacción y percibirán fácilmente si un anión interfiere de manera desfavorable con la reacción. Las sales de cobre preferidas para ser usadas en la presente invención están seleccionadas del grupo que comprende CuCl, CuBr, CuI, CuCl₂, CuBr₂, CuI₂, CuOCOCH₃, Cu(OCOCH₃)₂, CuSO₄, CuCO₃, Cu₂O anhidros o hidratados y mezclas de dichas sales de cobre; las sales de cobre más preferidas son las seleccionadas del grupo que comprende: CuCl, CuBr, CuI, CuCl₂, CuBr₂, y CuI₂. Estas funcionan bien como catalizadores en la reacción y son fácilmente obtenibles a precios razonables. La sal de cobre puede

agregarse en una sola porción al comienzo de la reacción o en dos o más porciones distribuidas a lo largo del tiempo.

Pueden emplearse varias bases en los métodos de manufactura de la presente invención. Ejemplos de bases son los carbonatos, los carbonatos de hidrógeno, los fosfatos, los fosfatos de hidrógeno, los fosfatos de di-hidrógeno, los óxidos y los hidróxidos de metales alcalinos. Las bases preferidas son carbonatos de potasio y sodio, las cuales son fácilmente obtenibles a bajo precio y son fáciles de manipular. La base está típicamente presente en un exceso molar en relación al 5-cloro-indol, preferiblemente la cantidad de base está en el rango de desde aproximadamente 1,05 equivalentes molares hasta aproximadamente 2,5 equivalentes molares.

Los métodos de manufactura de la presente invención pueden llevarse a cabo por calentamiento de una mezcla neta de los reactivos sin ningún solvente o en un sistema solvente apropiado. Ejemplos de dichos sistemas solventes son tolueno, mezclas de tolueno y agua, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, éter dimetílico, éter dimetílico de monoetilenglicol (monoglisma) y éter dimetílico de dietilenglicol (diglisma), amidas tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metil-pirrolidona (NMP). Los solventes preferidos son DMF y tolueno y el más preferido es DMF.

Típicamente los métodos de manufactura de la presente invención se llevan a cabo a temperaturas superiores a 80 °C, preferiblemente en el rango de desde 90° C hasta 200° C, más preferiblemente en el rango de desde 100° C hasta 160° C. Pueden obtenerse rendimientos superiores mediante pre-tratamiento del sistema de reacción a una temperatura en el rango de desde aproximadamente 30° C hasta aproximadamente 70° C, preferiblemente en el rango de desde aproximadamente 40° C hasta aproximadamente 60° C por un período de tiempo que está comprendido entre desde aproximadamente 0,5 horas hasta aproximadamente 20 horas, preferiblemente en el rango de desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 15 horas antes de completar la

reacción a una temperatura más elevada según se especifica en lo que antecede. Evidentemente, si el sistema solvente usado es incompatible con la temperatura de reacción, tal como temperaturas superiores a los 80° C, entonces el método puede llevarse a cabo bajo presión.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran varias realizaciones de la invención y no deben considerarse limitativos del alcance de protección.

Procedimientos cromatográficos

Se efectuaron análisis HPLC y GC de acuerdo con los procedimientos que se describen a continuación.

Método analítico HPLC - 5-Cloroindol.

Instrumento HPLC HP 1100 Agilent	Bomba Binaria Agilent Series 1100 Detector UV Agilent Series 1100 Termóstato de Columna Agilent Series 1100 Automuestreo Agilent Series 1100 Integración Agilent Chemstation		
Detector	UV 230		
Columna	HP Lichrospher C8 250 x 4 mm, 5 µm		
Temperatura de la columna	40 °C		
Fase móvil A	Agua/Acetonitrilo 65:35		
Fase móvil B	Agua/Acetonitrilo 15:85		
Flujo	1,0 mL/min		
Volumen inyectado	5 µl		
Tiempo del ensayo	45 min.		
Gradiente	Tiempo	% A	%B
	0	100	0
	30	0	100
	40	0	100

	Acondicionamiento
Tiempo del ensayo	40 min.

Ensayo contra Standard externo

Preparación de la muestra

Pesar con cuidado aproximadamente 50 mg de muestra en un frasco volumétrico de 50 mL y agregar acetonitrilo hasta completar el volumen. Transferir 10 mL de la solución obtenida en un frasco volumétrico de 25 mL y agregar acetonitrilo hasta completar el volumen. La concentración final es de 0,2 mg/mL.

Preparación Standard

Pesar con cuidado aproximadamente 50 mg del Standard de Referencia en un frasco volumétrico de 50 mL y agregar acetonitrilo hasta completar el volumen. Transferir 10 mL de la solución obtenida en un frasco volumétrico de 25 mL y agregarle acetonitrilo para completar el volumen. La concentración final es de 0,2 mg/mL.

Procedimiento Analítico

Injectar la preparación Standard tres veces (por lo menos), integrar los cromatogramas obtenidos y calcular el Area Media. Si el % de Desviación Standard es inferior a 1,0%, inyectar la Muestra e integrar el cromatograma. Calcular el ensayo del producto con la fórmula:

% de Ensayo = (Area de muestra x Conc. Standard x 100) / (Area Standard x Conc. de Muestra).

donde:

Area de Muestra = Area obtenida por inyección de la muestra.

Area Standard = Porcentaje de áreas obtenidas por inyección de Standard.

Concentración de Muestra = Concentración (mg/ml) de la Muestra

Concentración Standard = Concentración (mg/ml) del Standard.

Método Analítico HPLC 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol

Instrumentar configuración tal como anteriormente excepto por el gradiente.

Fase Móvil A	Agua/Acetonitrilo 65:35		
Fase Móvil B	Agua/Acetonitrilo 15:85		
Tiempo de ensayo	45 min.		
Gradiente	Tiempo	%A	%A
	0	60	40
	30	0	100
	40	0	100
	Acondicionamiento		
Tiempo de ensayo	40 min.		

Ensayo contra Standard externo

Preparación de la muestra

Pesar cuidadosamente aproximadamente 50 mg de la muestra en un frasco volumétrico de 50 ml y agregarle acetonitrilo hasta completar el volumen. Transferir 10 ml de la solución obtenida a un frasco volumétrico de 25 ml y agregarle acetonitrilo hasta completar el volumen. Concentración final 0,2 mg/mL.

Preparación Standard

Pesar cuidadosamente aproximadamente 50 mg del Standard de Referencia en un frasco volumétrico de 50 ml y agregarle acetonitrilo hasta completar el volumen. Transferir 10 ml de la solución obtenida a un frasco volumétrico de 25 ml y agregarle acetonitrilo hasta completar el volumen. Concentración final 0 2 mg/mL

65

Procedimiento analítico

Inyectar la preparación Standard tres veces (por lo menos), integrar los cromatogramas obtenidos y calcular el Area Media. Si el % de Desviación Standard es inferior a 1,0%, inyectar la Muestra e integrar el cromatograma. Calcular el producto de ensayo con la fórmula:

% de Ensayo = (Area de Muestra x Conc. Standard x 100) / (Area Standard x Conc. de Muestra).

donde:

Area de Muestra = Area obtenida por inyección de la muestra.

Area Standard = Promedio de áreas obtenidas por inyección Standard.

Concentración de Muestra = Concentración (mg/ml) de la Muestra

Concentración Standard = Concentración (mg/ml) del Standard.

Método Analítico GC - 5-cloroindol y 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol.

Instrumento GC	Gc Top 8000 CE Instruments		
Detector	FID		
Columna	Zebron (ZB-1)		
	30 m x 0,25 mm		
	0,25 µm		
Flujo Portador (He)	1,5 mL/min		
Flujo Dividido	50 mL/ml		
Flujo H ₂	30 mL/min		
Flujo de Aire	300 mL/min		
Volumen Inyectado	1 µL		
Tiempo de Ensayo	25 min		
	Etapa	Temp. (°C)	Duración
	1	120 °C	3 min.
	1→2	120°→220° C	5 min.
	2	220 C	20 min

	ΔT 20 °C/min.
T inj	220 °C
T det	250 °C

Ensayo contra Standard Externo

Solución Standard Interna

Diluir aproximadamente 2 ml de Undecano (GC Standards) con Acetona en un frasco volumétrico de 250 mL.

Preparación de la Muestra.

Pesar cuidadosamente aproximadamente 250 mg de la muestra (5-cloroindol o 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol en un frasco volumétrico de 25 mL y agregar solución Standard interna hasta completar volumen. La concentración final es de 25 mg/mL.

Preparación Standard

Pesar exactamente aproximadamente 250 mg del Standard de Referencia (5-cloroindol o 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol) en un frasco volumétrico de 25 ml y agregar la Solución Standard Interna hasta completar volumen. Concentración final 25 mg/mL.

Procedimiento analítico

Injectar la preparación Standard tres veces (por lo menos), integrar los cromatogramas obtenidos y calcular la relación entre el Area del Analito y el Area del Standard Interno. Si la relación del % de Desviación Standard es inferior a 1,0%, inyectar la Muestra e integrar el cromatograma y calcular la relación tal como se describió anteriormente. Calcular el producto de ensayo con la fórmula:
 $\% \text{ de Ensayo} = (\text{Relación de Area de Muestra} \times \text{Standard Conc.} \times 100) / (\text{Relación de Area Standard} \times \text{Conc. de Muestra}).$

donde:

Relación de Area de la Muestra = Relación del Area obtenida por inyección de la muestra.

Relación de Area Standard = Promedio de relaciones de áreas obtenidas por inyección Standard.

Concentración de Muestra = Concentración (mg/ml) de Muestra

Concentración Standard = Concentración (mg/ml) de Standard.

Método Analítico GC - 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol - Conversión en Proceso-Control.

Instrumentar configuración tal como anteriormente.

Conversión En Proceso-Control

Preparación de la muestra

Interrumpir la agitación y tomar una muestra de 0,1 mL de la solución de reacción. Diluir con 5 ml de tolueno. Filtrar la solución obtenida e inyectar.

Calcular la conversión con la fórmula:

% de Conversión = $(\text{Area de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol} \times 100) / (\text{Area de 5-Cloroindol} + \text{Area de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol})$.

Donde:

Area de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol = Area detectada para 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol.

Area de 5-cloroindol = Area detectada para 5-Cloroindol.

Identificación del Producto

Se determinaron los espectros de RMN en un espectrómetro Bruker Avance 300

^1H -RMN CDCl_3 300MHz (δ ppm, J Hz): 7,70 (1H, d, $J = 2,0$); 7,49-7,39 (3H, m); 7,32 (1H, d, $J = 3,2$); 7,30-7,17 (3H, m); 6,66 (1H, d, $J = 3,2$).

^{13}C -RMN CDCl_3 75MHz (δ ppm, $J_{\text{C,F}}$ Hz): 161,68 (d, $J_{\text{C,F}} = 245,0$); 135,87 (d, $J_{\text{C,F}} = 2,0$); 134,96; 130,62; 129,75; 126,59 (d, $J_{\text{C,F}} = 8,3$); 126,49; 123,18; 120,97; 117,04 (d, $J_{\text{C,F}} = 22,0$); 111,71; 103,59.

^{19}F -RMN CDCl_3 282MHz (δ ppm): 114,94 (m).

Estos datos están de acuerdo con la estructura de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol

Ejemplos de Síntesis con tolueno como solvente

Ejemplo 1: N,N,N,N-tetrametil etilendiamina como ligando

Se cargó un reactor forrado con vidrio con 40 g de 5-cloro-indol crudo (80 % puro determinado por HPLC) (32 g, 0,211 mol), K_2CO_3 (40,2 g, 0,2902 mol), 4-flúor-bromobenceno (92,3 g, 0,5277 mol), CuI (2,5 g, $1,32 \cdot 10^{-2}$ mol), N,N,N,N-tetrametil etilendiamina (3,2 g, $5,28 \cdot 10^{-2}$ mol) y 80 mL de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo (aproximadamente 115 °C), bajo agitación vigorosa, y se mantuvo durante 40 horas.

Después de enfriar a 60 °C, se agregaron 80 mL de Tolueno y 80 mL de agua y la mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y la capa orgánica se separó y se trató con 80 mL de agua. Los carbonatos residuales se disolvieron luego mediante adición lenta de HCl acuoso al 32 % hasta que la solución alcanzó pH = 2-3. La mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y se eliminaron las capas acuosas. Luego se concentró la capa orgánica mediante destilación de solvente a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite (47,2 g). El rendimiento, basado en HPLC (ensayo contra ext. Std.), fue de aproximadamente 42 %.

Ejemplo 2: N,N-dietil etilendiamina como ligando

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se usó N,N-dietil etilendiamina en lugar de N,N,N,N-tetrametil etilendiamina se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite (84 %). El rendimiento, basado en HPLC (ensayo contra ext. Std.) fue de aproximadamente 50 %.

Ejemplo 3: Trans-1,2-ciclohexanodiamina como ligando

Se cargó un reactor forrado con vidrio con 10 g de 5-cloro-indol crudo (80 % puro determinado por HPLC) (8 g, $5,2 \cdot 10^{-2}$ mol), K_2CO_3 (12,7 g, $9,2 \cdot 10^{-2}$ mol), 4-flúor-bromobenceno (12,7 g, $7,3 \cdot 10^{-2}$ mol), CuI (1,26 g, $6,6 \cdot 10^{-3}$ mol), trans-1,2-ciclohexanodiamina (1,13 g, $9,9 \cdot 10^{-3}$ mol) y 20 mL de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo (aproximadamente 115 °C), bajo agitación vigorosa, y se mantuvo durante 12 horas.

La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 79 %.

Después de enfriar a 60 °C, se separó por filtración el sólido residual y luego se concentró la solución orgánica, mediante destilación del solvente a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite (15,4 g).

Ejemplo 4: K_3PO_4 como base

Se cargó un reactor forrado con vidrio con 20 g de 5-cloro-indol crudo (80 % puro determinado por HPLC) (16 g, 0,106 mol), K_3PO_4 (18,6 g, 0,088 mol), 4-flúor-bromobenceno (46,2 g, 0,263 mol), CuI (1,25 g, $1,32 \cdot 10^{-2}$ mol), etilendiamina (1,58 g, $2,62 \cdot 10^{-2}$ mol) y 40 mL de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo (aproximadamente 115 °C), bajo agitación vigorosa, y se mantuvo durante 22 horas. Se agregó una cantidad adicional de K_3PO_4 (9,3 g, $4,4 \cdot 10^{-2}$ mol) y la mezcla se agitó durante 19 horas. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 42 %.

Después de enfriar a 60 °C, se agregaron 80 mL de tolueno y 80 mL de agua y la mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y la capa orgánica se separó y se trató con 80 mL de agua. Los fosfatos residuales se disolvieron luego mediante adición lenta de HCl acuoso al 32 % hasta que la solución alcanzó pH = 2-3. La mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y se eliminaron las capas acuosas. Luego se concentró la capa acuosa mediante destilación de solvente a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite (62,3 g).

Ejemplo 5: CuBr como fuente catalítica

Se cargó un reactor forrado con vidrio con 40 g de 5-cloro-indol crudo (80 % puro determinado por HPLC) (32 g, 0,211 mol), K_2CO_3 (40,2 g, 0,2902 mol), 4-flúor-bromobenceno (92,3 g, 0,5277 mol), CuBr (1,89 g, $1,32 \cdot 10^{-2}$ mol), etilendiamina (3,2 g, $5,28 \cdot 10^{-2}$ mol) y 80 mL de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo (aproximadamente 115 °C), bajo agitación vigorosa, y se mantuvo durante 32 horas. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 92 %.

Después de enfriar a 60 °C, se agregaron 80 mL de tolueno y 80 mL de agua y la mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y la capa orgánica se separó y se trató con 80 mL de agua. Los carbonatos residuales se disolvieron luego mediante adición lenta de HCl acuoso al 32 % hasta que la solución alcanzó pH = 2-3. La mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y se eliminaron las capas acuosas. Luego se concentró la capa orgánica mediante destilación de solvente bajo presión reducida, y se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite (64,4 g).

Ejemplo 6: CuCl como fuente catalítica

Se cargó un reactor forrado con vidrio con 40 g de 5-cloro-indol crudo (80 % puro determinado por HPLC) (32 g, 0,211 mol), K₂CO₃ (40,2 g, 0,2902 mol), 4-flúor-bromobenceno (92,3 g, 0,5277 mol), CuCl₂ (1,31 g, 1,32·10⁻² mol), etilendiamina (3,2 g, 5,28·10⁻² mol, 25%) y 80 mL de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo (aproximadamente 115 °C), bajo agitación vigorosa, y se mantuvo durante 32 horas. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 92 %.

Después de enfriar a 60 °C, se agregaron 80 mL de tolueno y 80 mL de agua y la mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y la capa orgánica se separó y se trató con 80 mL de agua. Los carbonatos residuales se disolvieron luego mediante adición lenta de HCl acuoso al 32 % hasta que la solución alcanzó pH = 2-3. La mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y se eliminaron las capas acuosas. Luego se concentró la capa orgánica mediante destilación con solvente bajo presión reducida, y se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite (7,81 g).

Ejemplo 7: CuBr₂ como fuente catalítica

Se cargó un reactor forrado con vidrio con 20 g de 5-cloro-indol crudo (80 % puro determinado por HPLC) (16 g, 0,106 mol), K₂CO₃ (20 g, 0,144 mol), 4-flúor-bromobenceno (46,1 g, 0,26 mol), CuBr₂ (1,46 g, 6,6·10⁻³ mol), etilendiamina (1 58g 2 6 10⁻² mol) y 40 mL de tolueno. La mezcla se calentó a

reflujo (aproximadamente 115 °C), bajo agitación vigorosa, y se mantuvo durante 28 horas. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 44 % (después de 20 horas la conversión controlada por GC fue de aproximadamente 43%).

Después de enfriar a 60 °C, se agregaron 50 mL de Tolueno y 40 mL de agua y la mezcla se enfrió a 50 °C bajo agitación. El carbonato residual se disolvió luego mediante adición lenta de HCl acuoso al 32 % hasta que la solución alcanzó pH = 2-3. La mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora antes de separar la capa orgánica. La capa orgánica se trató varias veces con Solución Saturada de cloruro de sodio y agua bajo agitación a 50 °C y se concentró mediante destilación de solvente a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite (41 g).

Los Ejemplos 8-18 ilustran las variaciones del sistema de CuI-Etilenodiamina-K₂CO₃-tolueno. Estas se efectuaron de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, excepto por los detalles especificados. Las cantidades se dan en relación a la cantidad de 5-cloro-indol (calculado como 5-cloro-indol puro). El % significa % molar, equivalente significa equivalente molar, y volumen significa ml de solvente por g de 5-cloro-indol.

Ejemplo 8

10% de CuI, 15% de etilenodiamina, 2,1 equivalentes de K₂CO₃, 1,1 equivalentes de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de tolueno, 16 horas a reflujo. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 99,5%.

Ejemplo 9

1% de CuI, 5% de etilenodiamina, 1,5 equivalentes de K₂CO₃, 1,1 equivalentes de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de tolueno, 10 horas a reflujo. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 52%.

Ejemplo 10

1% de Cul, 5% de etilenodiamina, 1,5 equivalentes de K_2CO_3 , 1,3 equivalentes de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de tolueno, 10 horas a reflujo. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 45%.

Ejemplo 11

5% de Cul, 15% de etilenodiamina, 1,05 equivalentes de K_2CO_3 , 1,2 equivalentes de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de tolueno, 18 horas de destilación de agua como azeotropo y reciclaje de tolueno. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 55%.

Ejemplo 12

5% de Cul, 15% de etilenodiamina, 2,1 equivalentes de K_2CO_3 , 1,1 equivalentes de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de tolueno, 36 horas a reflujo. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 96%.

Ejemplo 13

5% de Cul, 15% de etilenodiamina, 1,5 equivalentes de K_2CO_3 , 1,1 equivalentes de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de tolueno, 36 horas a reflujo. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 95%.

Ejemplo 14

5% de Cul, 20% de etilenodiamina, 1,1 equivalentes de K_2CO_3 , 1,1 equivalentes de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de tolueno, 44 horas a reflujo. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 99%.

Ejemplo 15

5% de Cul, 20% de etilenodiamina, 1,1 equivalentes de K_2CO_3 , 2 equivalentes de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de tolueno, 36 horas a reflujo. Adición de Cul en dos porciones (2x2,5%, 2nd después de 10 horas a reflujo). La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 98%.

Ejemplo 16

5% de Cul, 1,14% de etilenodiamina, 1,1 equivalentes de K_2CO_3 , 2 equivalentes de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de tolueno, 24 horas a reflujo. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 86%.

Ejemplo 17

2,5% de CuI, 40% de etilenodiamina, 1,1 equivalentes de K_2CO_3 , 2 equivalentes de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de tolueno, 26 horas a reflujo. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 87%.

Ejemplo 18 Bajo presión moderada

5% de CuI, 20% de etilenodiamina, 1,1 equivalentes de K_2CO_3 , 2 equivalentes de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un reactor cerrado durante 44 horas permitiendo que la presión se incrementara hasta un máximo de 2 bares. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 87%.

Tolueno y agua como sistema solvente

Ejemplo 19: K_3PO_4 como base

Se cargó un reactor forrado con vidrio con 40 g de 5-cloro-indol crudo (80 % puro determinado por HPLC) (32 g, 0,211 mol), K_3PO_4 (56 g, 0,264 mol), 4-flúor-bromobenceno (92,3 g, 0,5277 mol), CuI (2,5 g, $1,32 \cdot 10^{-2}$ mol), etilendiamina (3,2 g, $5,28 \cdot 10^{-2}$ mol), 80 mL de tolueno y 20 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo (aproximadamente 115 °C), bajo agitación vigorosa, y se mantuvo durante 40 horas. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 89 %.

Después de enfriar a 60 °C, se agregaron 80 mL de Tolueno y 80 mL de agua y la mezcla se mantuvo a 50 °C bajo agitación durante media hora y luego se separó la capa orgánica y se trató con 80 mL de agua. Los fosfatos residuales se disolvieron luego mediante adición lenta de HCl acuoso al 32 % hasta que la solución alcanzó pH = 2-3. La mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y se eliminaron las capas acuosas. Luego se concentró la capa orgánica mediante destilación con solvente a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite (86,4 g).

Ejemplo 20: K_2CO_3 como base

Se cargó un reactor forrado con vidrio con 40 g de 5-cloro-indol crudo (80 % puro determinado por HPLC) (32 g, 0,211 mol), K_2CO_3 (40,2 g, 0,290 mol), 4-flúor-bromobenceno (92,3 g, 0,5277 mol), CuI (2,5 g, $1,32 \cdot 10^{-2}$ mol), etilendiamina (3,2 g, $5,28 \cdot 10^{-2}$ mol), 80 mL de tolueno y 20 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo (aproximadamente 110 °C), bajo agitación vigorosa, y se mantuvo durante 36 horas. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 67 %.

Después de enfriar a 60 °C, se agregaron 80 mL de tolueno y 80 mL de agua y la mezcla se mantuvo a 50 °C bajo agitación durante media hora y luego se separó la capa orgánica y se trató con 80 mL de agua. Los carbonatos residuales se disolvieron luego mediante adición lenta de HCl acuoso al 32 % hasta que la solución alcanzó pH = 2-3. La mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y se eliminaron las capas acuosas. Luego se concentró la capa orgánica mediante destilación con solvente a presión reducida, y se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite (68 g). El rendimiento basado en HPLC (ensayo contra ext. Std), fue de aproximadamente 50 %.

Dimetilformamida (DMF) como solvente

Ejemplo 21

Se cargó un reactor forrado con vidrio, bajo nitrógeno, con 5-cloro-indol destilado (94 % puro determinado por HPLC) (200 g, 1,32 mol), K_2CO_3 (200 g, 1,45 mol), 4-flúor-bromobenceno (461 g, 2,63 mol), CuI (12,6 g, 0,066 mol), etilenodiamina (15,9 g, 0,26 mol), y 400 mL de dimetilformamida. La mezcla se calentó a 40 °C bajo agitación vigorosa, y se mantuvo a esta temperatura durante 12 horas, después de lo cual la mezcla se reflujo (aproximadamente 130-135 °C), bajo agitación vigorosa, aumentando la temperatura de la camisa en un período de 45 minutos hasta 145 °C y manteniéndola a reflujo durante 5 horas.

Después de enfriar a 60 °C, se agregaron 400 mL de tolueno y 400 mL de agua y la mezcla se enfrió a 50 °C bajo agitación. La fase orgánica se separó y se lavó a 50 °C con ácido clorhídrico diluido (5 ml HCl 32% + 100 ml de H_2O) y

finalmente con una solución de amoníaco diluido (5 mL de NH_3 , 33% + 200 mL de H_2O). El solvente se extrajo luego por destilación bajo presión reducida y se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite (469 g). El rendimiento basado en HPLC (ensayo contra ext. Std), fue de aproximadamente 94 %.

Ejemplo 22: CuBr como fuente catalítica

Se cargó un reactor forrado con vidrio con 20 g de 5-cloro-indol crudo (80 % puro determinado por HPLC) (16 g, 0,106 mol), K_2CO_3 (20 g, 0,144 mol), 4-flúor-bromobenceno (47,7 g, 0,27 mol), CuBr (0,95 g, $6,6 \cdot 10^{-3}$ mol), etilenodiamina (1,58 g, $2,6 \cdot 10^{-2}$ mol) y 40 mL de dimetilformamida. La mezcla se calentó a reflujo (aproximadamente 130-135 °C), bajo agitación vigorosa, y se mantuvo durante 20 horas. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 99,5% (después de 6 horas la conversión controlada por GC fue de aproximadamente 81%).

Después de enfriar a 60 °C, se agregaron 80 mL de tolueno y 40 mL de agua y la mezcla se enfrió bajo agitación a 50 °C. Luego se disolvió el carbonato residual mediante adición lenta de HCl acuoso al 32 % hasta que la solución alcanzó pH = 2-3. La mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora. Se separó la capa orgánica y se trató con 40 mL de agua. La mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y se eliminaron las capas acuosas. La capa orgánica se trató varias veces con una solución saturada de sulfato de amonio y agua bajo agitación a 50 °C y luego se concentró por destilación con solvente a presión reducida. El producto crudo se obtuvo en forma de un aceite (38,4 g). El rendimiento basado en HPLC (ensayo contra ext. Std) fue de aproximadamente 80 %.

Ejemplo 23: CuCl y KI como fuente catalítica

Se cargó un reactor forrado con vidrio con 20 g de 5-cloro-indol crudo (80 % puro determinado por HPLC) (16 g, 0,106 mol), K_2CO_3 (20 g, 0,144 mol), 4-flúor-bromobenceno (47,7 g, 0,27 mol), CuCl (0,595 g, $6,0 \cdot 10^{-3}$ mol), etilenodiamina (1 58 g $2 6 10^{-2}$ mol) y 40 mL de dimetilformamida La mezcla se

calentó a reflujo (aproximadamente 130-135 °C), bajo agitación vigorosa. Después de cuatro horas se le agregó KI (1,16 g, $6,99 \cdot 10^{-3}$ mol). La mezcla se mantuvo luego a reflujo durante 16 horas. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 99,5% (después de 6 horas la conversión controlada por GC fue de aproximadamente 53%).

Después de enfriar a 60 °C, se agregaron 80 mL de tolueno y 40 mL de agua y la mezcla se enfrió bajo agitación a 50 °C. Luego se disolvieron los carbonatos residuales mediante adición lenta de HCl acuoso al 32 % hasta que la solución alcanzó pH = 2-3. La mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y se separó la capa orgánica y se trató con 40 mL de agua. La mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y se eliminaron las capas acuosas. La capa orgánica se trató varias veces con una solución saturada de sulfato de amonio y agua bajo agitación a 50 °C y luego se concentró por destilación con solvente a presión reducida. El producto crudo se obtuvo en forma de un aceite (37,5 g). El rendimiento basado en HPLC (ensayo contra ext. Std) fue de aproximadamente 82 %.

Los Ejemplos 24-29 ilustran las variaciones del sistema de CuI-Etilenodiamina- K_2CO_3 -Dimetilformamida. Estos se efectuaron de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21 excepto por la escala que fue de 40 g de 5-cloro-indol y los detalles especificados. Las cantidades se dan en relación a la cantidad de 5-cloro-indol (calculado como 5-cloro-indol puro). % significa mol por ciento, equivalente significa equivalente molar, y volumen significa ml de solvente por g de 5-cloro-indol.

Ejemplo24

5% de CuI, 20% de etilenodiamina, 1,1 mol de K_2CO_3 , 2 moles de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de dimetilformamida, 29 horas a 120 °C. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 80%.

Ejemplo25

5% de CuI, 20% de etilenodiamina, 1,1 mol de K_2CO_3 , 2 moles de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de dimetilformamida, 6 horas a 135 °C. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 99%.

Ejemplo26

5% de CuI, 20% de etilenodiamina, 1,1 mol de K_2CO_3 , 1,2 moles de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de dimetilformamida. El pre-tratamiento del sistema catalítico 1 hora a 50 °C. La reacción de 5,5 horas 135 °C. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 94%.

Ejemplo27

5% de CuI, 20% de etilenodiamina, 1,1 mol de K_2CO_3 , 2 moles de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de dimetilformamida y 0,5 volúmenes de agua. El pre-tratamiento del sistema catalítico 1 hora a 50 °C. La reacción de 19 horas a 118 °C (reflujo). La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 58%.

Ejemplo28

5% de CuI, 20% de etilenodiamina, 1,1 mol de K_2CO_3 , 2 moles de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de dimetilformamida. El pre-tratamiento del sistema catalítico 14 horas a 50 °C. La reacción de 7 horas a 135 °C. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 92,2%.

Ejemplo29

5% de CuI, 20% de etilenodiamina, 1,1 mol de K_2CO_3 , 2 moles de 4-flúor-bromobenceno, 2 volúmenes de dimetilformamida. Sin pre-tratamiento del sistema catalítico a 50 °C. La reacción de 7 horas 135 °C. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 78%.

El ejemplo 30 ilustra la remoción de la impureza 5-bromo-1-(4-fluorfenil)-indol, que se genera a niveles superiores al 1 %, mediante un intercambio de halógeno durante la elaboración. Disminuir las impurezas por recristalización se tornó muy difícil.

Ejemplo 30

Se cargó un reactor forrado con vidrio, bajo nitrógeno, con 5-cloro-indol (200 g, 1,32 moles), K_2CO_3 (200 g, 1,45 mol), 4-bromo-flúorbenceno (347 g, 1,98 mol), y 400 mL de dimetilformamida. La mezcla se calentó a 50 °C y se cargaron etilenodiamina (16 g, 0,26 moles) y CuI (12,5 g, 0,066 moles) al reactor. La mezcla se mantuvo a esa temperatura durante 1,5 horas y luego se calentó a 130 °C durante una hora y finalmente se calentó a temperatura de reflujo (aproximadamente 139 °C) durante 4 horas. La conversión controlada por HPLC fue de > 95%.

Una vez completada la reacción de acoplamiento (ref. Ejemplo doc.) la mezcla se enfrió a 100 °C y se le agregaron 800 mL de tolueno. Después de enfriar a 60 °C, la mezcla se lavó con una solución de amoníaco diluido (80 mL de NH_3 al 30 % + 400 mL de H_2O). La fase orgánica se lavó a 40 °C con ácido clorhídrico diluido (50 mL de HCl al 32 % + 200 mL de H_2O) y finalmente con amoníaco diluido (44 mL de NH_3 al 30 % + 300 mL de agua). La solución orgánica se concentró por destilación bajo presión normal y luego bajo presión reducida, extrayendo con 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). Luego se diluyó el residuo con NMP. Se cargaron al reactor CuCl (17-35 g, 0,17-0,35 mol) y CuI (2,5 g, 0,013 moles), y la mezcla se calentó a 140 °C durante 6 horas. Después de diluir con tolueno (600 mL), la mezcla se filtró y luego se lavó con amoníaco (45 ml de NH_3 , 30 % + 300 ml de H_2O). La fase orgánica se concentró por destilación a presión reducida y luego se diluyó con sulfolano y se concentró al vacío. Finalmente el producto crudo se purificó por destilación en película delgada.

Dioxano como solvente

Ejemplo 31. Trans-1,2-ciclohexanodiamina como ligando

Se cargó un reactor forrado con vidrio con 5 g de 5-cloro-indol crudo (80 % puro determinado por HPLC) (28,8 g, 0,190 moles), K_2CO_3 (30,1 g, 0,218 mol), 4-flúor-bromobenceno (143,4 g, 0,819 mol), CuI (1,88 g, $9,89 \cdot 10^{-3}$ mol), y etilenodiamina (2,38 g, $3,96 \cdot 10^{-2}$ mol). La mezcla se calentó a aproximadamente

110 °C bajo agitación vigorosa y se mantuvo durante 25 horas. La conversión controlada por GC fue de aproximadamente 45 %.

Después de enfriar a 60 °C, el sólido residual se separó por filtración y luego se concentró la solución orgánica mediante destilación con solvente a presión reducida y se obtuvo el producto crudo en forma de un aceite (8,2 g).

Neto - Sin solvente

Ejemplo 32

Un reactor forrado con vidrio, se cargó con 30 g de 5-Cl-indol destilado (96 % puro determinado por HPLC) (28,8 g, 0,190 mol), K_2CO_3 (30,1 g, 0,218 mol), 4-flúor-bromobenceno (143,4 g, 0,819 mol), CuI (1,88 g, $9,89 \cdot 10^{-3}$ mol), y etilenodiamina (2,38 g, $3,96 \cdot 10^{-2}$ mol). La mezcla se calentó a 130-135 °C bajo agitación vigorosa, y se mantuvo durante 5 horas.

Después de enfriar a 50 °C se agregaron 80 mL de tolueno y 80 mL de agua y la mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante 15 minutos. Los carbonatos residuales se disolvieron luego mediante adición lenta de H_2SO_4 al 36 % hasta que la solución alcanzó un pH = 2-3 (aproximadamente 40 ml). La mezcla se mantuvo bajo agitación a 50 °C durante media hora y luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La capa acuosa (fase superior) se eliminó. La fase orgánica se lavó dos veces con agua (2 x 50 ml) y luego se concentró por destilación con solvente a presión reducida. El producto crudo se obtuvo en forma de un aceite (115,9 g). El rendimiento basado en HPLC (ensayo contra ext. Std) fue de aproximadamente 42 %.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Método para la manufactura de sertindol que comprende manufacturar 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol y convertirlo a sertindol caracterizado porque el método para la manufactura de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol comprende hacer reaccionar 5-cloro-indol con un haluro de 4-fluorfenilo en presencia de una base, un ligando quelante y cantidades catalíticas de una sal de cobre, que comprende cobre (I) o cobre (II) y un anión que no interfiere de manera desfavorable con la reacción.

2. Método para la manufactura de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol que comprende hacer reaccionar 5-cloro-indol con un haluro de 4-fluorfenilo en presencia de una base, un ligando quelante y cantidades catalíticas de una sal de cobre, que comprende cobre (I) o cobre (II) y un anión que no interfiere de manera desfavorable con la reacción.

3. Método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque el ligando quelante es una 1,10-fenantrolina sustituida o no sustituida o un compuesto que tiene la fórmula $X-(CR^1R^2-(CR^5R^6)_n-CR^3R^4-Y)_m$, en la cual X e Y independientemente están seleccionados entre NR^7R^8 y OR^9 , R^1-R^9 independientemente están seleccionados entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , ácido alquilo C_{1-8} carboxílico y arilo o uno de R^1 y R^2 conjuntamente con uno de R^5 y R^6 son alquilenos C_{3-8} , m es 1 o 2, y n es 0, 1, 2 o 3.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizada porque el ligando quelante está seleccionado del grupo que comprende 1,2-ciclohexanodiamina, N,N,N,N-tetrametil etilenodiamina, N,N-dietil etilenodiamina, etilenodiamina, ácido etilendiamina N,N,N,N-tetraacético (EDTA), ácido dietilenotriamina N N N N N pentaacético (DTPA) y 1 10 fenantrolina sustituida o

no substituida, típicamente el ligando quelante está seleccionado entre 1,2-ciclohexanodiamina, N,N,N,N-tetrametil etilendiamina, N,N-dietil etilendiamina y etilendiamina, en particular el ligando quelante es etilendiamina.

5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 caracterizada porque la sal de cobre está seleccionada entre: CuCl, CuBr, CuI, CuCl₂, CuBr₂, CuI₂, CuOCOCH₃, Cu(OCOCH₃)₂, CuSO₄, CuCO₃, Cu₂O anhidros o hidratados y mezclas de dichas sales de cobre; típicamente las sales de cobre están seleccionadas del grupo que comprende: CuCl, CuBr, CuI, CuCl₂, CuBr₂, y CuI₂.

6. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 caracterizado porque el haluro de 4-fluorfenilo está seleccionado de 4-flúor-bromobenceno o 4-flúor-iodobenceno, tal como 4-flúor-bromobenceno.

7. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 caracterizado porque el haluro de 4-fluorfenilo se agrega en un exceso molar relativo al 5-cloro-indol.

8. Método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque el exceso molar está en el rango de 1,1 a 3.

9. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 caracterizado porque la cantidad catalítica de la sal de cobre es inferior a 20 mol % en relación al 5-cloro-indol típicamente inferior a 10 mol % en relación al 5-cloro-indol tal como en el rango de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 mol %.

10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 caracterizado porque la base está seleccionada entre carbonatos, carbonatos de hidrógeno, fosfatos, fosfatos de hidrógeno, fosfatos de di-hidrógeno, óxidos e hidróxidos de metales alcalinos.

11. Método de acuerdo con la reivindicación 10 caracterizada porque la base está presente en un exceso molar relativo al 5-cloro-indol, típicamente la

cantidad de base está en el rango de aproximadamente 1,05 equivalentes molares hasta aproximadamente 2,5 equivalentes molares.

12. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 caracterizada porque la reacción se completa a temperaturas en el rango que está por arriba de los 80 °C hasta los 200 °C, típicamente en el rango de 100 °C hasta 160 °C.

p.: LUNDBECK A/S

RESUMEN

La presente invención se refiere a un nuevo método para la manufactura de sertindol que comprende manufacturar 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol y convertirlo a sertindol caracterizado porque el método para la manufactura de 5-cloro-1-(4-fluorfenil)-indol comprende hacer reaccionar 5-cloro-indol con un haluro de 4-fluorfenilo en presencia de una base, un ligando quelante y cantidades catalíticas de una sal de cobre, que comprende cobre (I) o cobre (II) y un anión que no interfiere de manera desfavorable con la reacción.

84

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04102037 00000000 Folios: 84
Fecha (AMD): 2004-10-13 17:15:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 76,095
FECHA : SEPTIEMBRE 27 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758684	27/09/2004	39,426,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



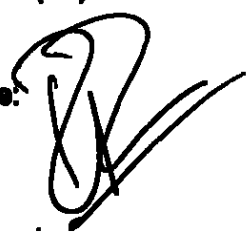
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Glo 03003-841-020 2

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()	()	()
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()	()	()
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:



Fecha:

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado
H. LUNDBECK A/S

Oficio N°

10478

ASUNTO:

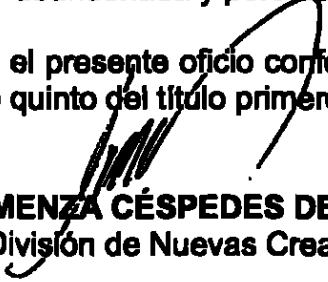
Radicación N°	04-102837
Solicitud internacional	PCT/DK02/00208
Fecha inicio fase nacional	2004-10-27
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de 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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

202063 12 mayo 2004

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.caveller.com
E-MAIL: caveller@caveller.com

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 547-3170

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04102837 00000002 Folios: 6
Fecha (ADM): 2005-01-05 16:34:59
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REJALISTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite :011
Evento :379
Actuación :444

Referencia : Expediente No. 04.102.837
Asunto : Solicitud de patente para
"MÉTODO PARA LA MANUFACTURA DE SERTINDOL"
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Fecha de Solicitud : 13 de octubre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 10478, notificado por fijación en lista el 12 de noviembre de 2004.

2. Me permito presentar el documento de cesión otorgado por los inventores de la solicitud de patente en referencia, debidamente legalizado por Apostilla y junto con su correspondiente traducción oficial al español.

3. Puesto que se ha atendido a cabalidad la observación de carácter formal hecha por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito a ustedes que se continúe su tramitación.

Bogotá, 5 ENE 2005
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 03003 841 020 2
DLM/DLM/ID-000225/WPCL3003

N I T. 860.041.367-3

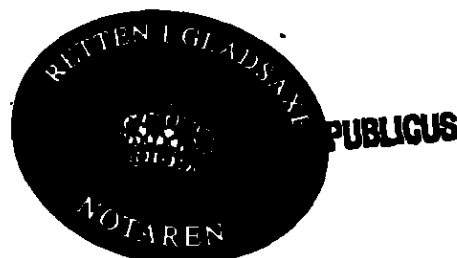


88

True copy certified.

NOTARIATE OF GLADSAKE, DENMARK
2004-11-29.

Z. Bach
Hjerdls Bach Larsen
Notary Public



THE TRUE SIGNATURE OF
H. B. Larsen
IS HEREBY CERTIFIED.
08 DEC. 2004
COPENHAGEN,
FOR THE MINISTER FOR FOREIGN AFFAIRS

Guillermo Olmos
B.A.
SOLARIN OLIVERA

DERECHOS A PAGAR
EN COLOMBIA

EL CONSUL AD-HONOREM DE COLOMBIA EN
COPENHAGUE, DINAMARCA

Fecha *11-12-2004* No: *153*

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

este Consulado

Ole Waage Pedersen
CONSUL AD-HONOREM

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

ole waage 072610
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DEC 21 A 1:09

mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ASSIGNMENT

We,

Jacopo Zanon
Cannaregio 2399
30100 Venezia
Italy

Marco Villa
Via Riello 7A
35123 Padova
Italy

Francesco Ciardella
Via Diano 11
35125 Padova
Italy

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 COPENHAGEN-Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No. PA 2002 00480 filed on 27 March 2002, entitled

"Method for manufacture of sertindole"

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

of under 9. 132701 01 0000:0013 29.11.2004 RA
60100-01367/2004 100.00 K

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

16/04/2002 Boston
Place & Date

Jacopo Zanon
Jacopo Zanon, inventor

10/04/2002 Padova
Place & Date

Marco Villa
Marco Villa, inventor

10.04.2002 Padova
Place & Date

Francesco Ciardella
Francesco Ciardella, inventor

90

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 12.20/04a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

407 DK

CESIÓN

Nosotros,

Jacopo Zanon, Cannaregio 2399, 30100 Venezia, Italia; Marco Villa, Via Riello 7A, 35123 Padova, Italia y Francisco Ciardella, Via Diano 11, 35125 Padova, Italia

como inventores, por el presente acordamos ceder, y por el presente cedemos, transferimos y traspasamos a

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 COPENHAGEN-Valby
DINAMARCA

(en adelante denominado el cesionario), sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, todo el derecho, título e interés en y al objeto inventado por nosotros y divulgado en el solicitud danesa de patente No. PA 2002 00480 presentada el 27 de marzo de 2002 titulada:

"Método para manufactura de sertindol"

así como en y a todas las solicitudes de fraccionamiento de la misma; y en y a todas las correspondientes solicitudes de patente y todos los derechos de tratados y convenciones de cualquier clase en todos los países del mundo para dicho objeto.

Adicionalmente, nos obligamos a comunicarle a dicho cesionario o a sus representantes, todos los hechos de los que tengamos

al

conocimiento relativos a dicha invención y a testificar en todos los procesos legales, a firmar todos los documentos legales, suscribir todos los documentos de cesión necesarios para hacer que cualquiera y todas las patentes para dicha invención les sean expedidas a dicho cesionario, realizar todos los juramentos legítimos y en general hacer todo aquello que sea necesario o conveniente para asistir a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y proteger debidamente dicha invención.

La cesión no involucra el pago de una contraprestación superior a las 10 000 coronas danesas.

16/04/2002 Boston
Lugar y fecha

Firma Ilegible
Jacopo Zanon, inventor

10/04/2002 Padova
Lugar y fecha

Firma Ilegible
Marco Villa, inventor

10/04/2002 Boston
Lugar y fecha

Firma Ilegible
Francesco Ciardella, inventor

(Adjunto)

Copia fiel certificada

NOTARÍA DE GLADSAXE, DINAMARCA

2004-11-29.

Firma Ilegible

Hjørdis Bach Larsen

Notario Público

Por el presente se certifica la firma auténtica de

H. B. Larsen

Copenhague 06 DIC. 2004

92
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Firma Ilegible

SUSANNE OLSEN

Se anexa certificación No. 153 con fecha del 11 de diciembre de 2004 expedida por el Consul Ad-Honorem de Colombia en Copenhague, Dinamarca certificando la firma anterior.

Certificación firmada por Ole Waage-Pedersen, Consúl Ad-Honorem.

Derechos Consulares pagados en Colombia.

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá D.C. bajo el número 072610 del 21 de diciembre de 2004.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6328/WPCL002G/COLO 03003-841-020-2


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA DEBO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S):

Diego Vergara

COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR ELLOS EN ESTA NOTARIA

SANTA FE DE BOGOTA, 24-11-2004



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DEC 27 A 8:09

WOS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

073415

Diego Vergara
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2020
Bogotá D C

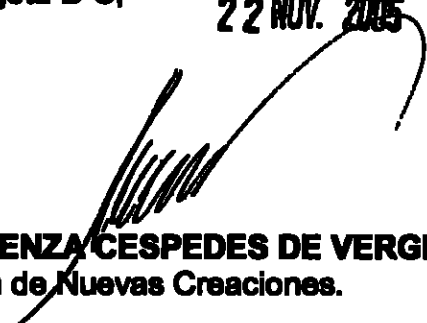
Doctor(a)
EMILIO FERRERO.
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	04-102837
	Solicitud internacional	PCT/DK02/00208
	Fecha límite de inicio en fase nacional	27/10/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	418
	Oficio N°	1351
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en el asunto, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y comercio, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo dispone el artículo 40 de la referida Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

22 NOV. 2005


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202028

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavallier.com
cavallier@cavallier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3811
Telefax: (57-1) 211 8860
(57-1) 540 0880
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9880

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-102837- -00003-0000
Fec: 2009-08-17 17:15:19 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEYII
Evo: 379 FABENACIONALI
Act 588 PETICION Folios: 2

Trámite :011
Evento :379
Actuación :538

Referencia : Expediente No. 04102837
Asunto : Solicitud de patente para MÉTODO PARA LA MANUFACTURA DE SERTINDOL
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Fecha de solicitud : 13 de octubre de 2004
Publicada en : La Gaceta No. 561 del 28 de febrero de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, Identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$ 194.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 35582 del 28 de diciembre de 2005.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 17 AGO. 2006
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 03003-841-020-2
NNJ/NNJ/ID-000466/WPCL3003

NIT 880.041.387-3

95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-102837- -00003-0000
Fec: 2008-08-17 17:15:10 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEYN
Eve: 370 FABENACIONALII
Act 588 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

PAGO OFICIAL DE CAJA : 04 - 58,065
FECHA : AGOSTO 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55274906	01/08/2008	41,992,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	194,000.00
		TOTAL :	\$ 194,000.00

SON: CIENTO NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

066 03003-891-020-2

03 1099957

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-1099957

21 EXPEDIENTE No.

54 TÍTULO DERIVADO DE IMIZADO'12-A PINIDINA PARA
PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES
VIRALES POR HERPES

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 47H/04 A61K³¹/505

71 SOLICITANTE SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DOMICILIO PHILADELPHIA ESTADO DE PENNSYLVANIA
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 APODERADO JOSÉ ANTONIO LLONEDA

22 BOGOTÁ, D. C., 16 DIC 2003

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

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **SMITHKLINE BEECHAM
CORPORATION**

Dirección: One Franklin Plaza, Philadelphia,
PA 19101, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Philadelphia, Estado
de Pennsylvania, Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución: Estado de Pennsylvania
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.881 TP 10.784

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **GUDMUNDSSON, Kristjan y JOHNS, Brian, A.**

Dirección: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research
Triangle Park, NC 27709 y GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P.O. Box 13398,
Research Triangle Park, NC 27708.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/18520

Fecha: 10/06/02

Publicación Internacional No. WO 03/000689 A1

Fecha: 03/01/03

⑥

**Título (54) "DERIVADOS DE IMIDAZO'1,2-A-PIRIDINA PARA LA PROFILAXIS Y EL
TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES POR HERPES"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04 A61K 31/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

21/06/01

(31) Número de Solicitud

60/300,009

⑨

Comprobante de Pago No. 03-87,178

Fecha: Diciembre 1 de 2003

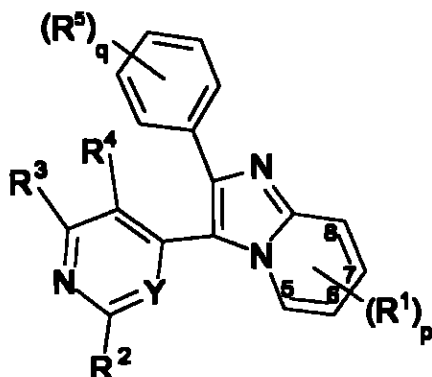
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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)
- ☒ 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.
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLORENTE

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

al
alexo

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-07-07-354
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

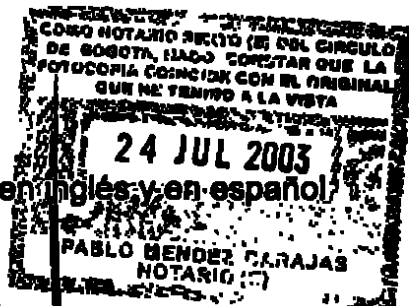
Documento escrito simultáneamente en inglés y en español, dado y firmado por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

Firma: (ilegible)

David J. LEVY (Apoderado)

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.
Notario Público.

Sello del Notario Público.



5

Estado de Carolina del Norte

Condado de Durham

Yo, Elaine Martens, un Notario Público para el Condado y Estado, mediante el presente certifico que David J. Levy, compareció personalmente ante mí este día y reconoció la debida ejecución del instrumento anterior.

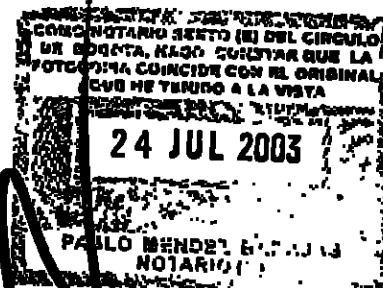
Testifica mi firma y sello oficial, este día 25 de abril de 2.003.

Sello

(firma: ilegible)

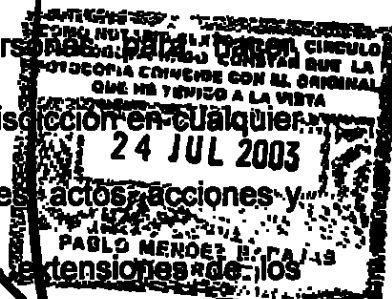
Notario Público

Mi comisión expira el 2/5/2006



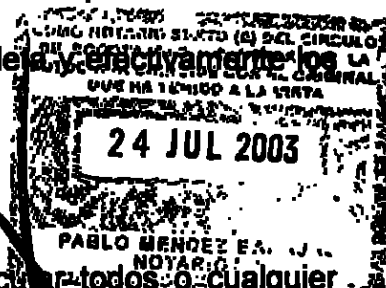
PODER

POR MEDIO DE ESTE PODER, dado este día 11 de julio de dos mil dos
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, una compañía incorporada en
Pennsylvania (Registro No. 23-1099050) con oficina registrada en One Franklin
Plaza, Filadelfia, Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América, (en adelante
llamada "la Compañía"), **MEDIANTE EL PRESENTE** nombra a todos y cada uno
de los Directores, Secretario y Subsecretario por ahora, y a **DAVID ROBERTS,**
PETER JOHN GIDDINGS, ARTHUR WILLIAM RUSSELL TYRELL, HUGH
BAINFORDE DAWSON, BRIAN JOHN RUSSELL, DAVID MARTIN WATERS,
HELEN QUILLIN, CHARLES KINZIG, STEPHEN VENETIANER, DAVID J. LEVY
y **CHARLES E. DADSWELL** individualmente y en conjunto para ser sus agentes y
apoderados verdaderos y legales (en adelante llamados "los Apoderados") en
nombre de la Compañía o de otro modo para hacer, desempeñar, ejercer o
ejecutar o convenir con cualquier otra persona o personas para hacer
desempeñar o ejercer en o para cualquier país o países o jurisdicción en cualquier
parte del mundo todos o cualquiera de los siguientes poderes, actos, acciones y
cosas en relación con; patentes de invención, incluyendo extensiones de los
mismos; modelos utilitarios; derechos de autor; registros de marca; marcas;
nombres comerciales; vestidos comerciales; logotipos; derechos de diseño;



diseños y todos los derechos análogos del presente y todas las solicitudes de los mismos y cualquier otra forma de derechos de propiedad intelectual; incluyendo conocimientos prácticos, todo lo cual en adelante se llamará "Derechos de Propiedad Intelectual", es decir;

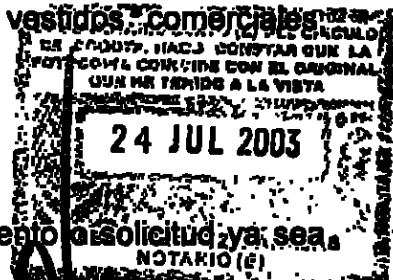
1. Hacer solicitudes o hacer que se hagan solicitudes en cualquier país o países o jurisdicción en cualquier parte del mundo para el otorgamiento o emisión o transferencia a la Compañía o registro en su nombre de Derechos de Propiedad Intelectual y tomar todos los pasos necesarios para que los mismos sean procesados, mantenidos, retirados, renovados, ejecutados, defendidos o extendidos.
2. Como acto y acción de la Compañía firmar, sellar, entregar y ejecutar todos o cualquier cesión o aseguramiento, licencias a la Compañía de o bajo cualquier Derecho de Propiedad Intelectual o el derecho a e interés en cualquier invención para ser el sujeto de Derechos de Propiedad Intelectual para el propósito de dar posesión y transferir completa y exclusivamente los mismos en y a la Compañía.
3. Como acto y acción de la Compañía firmar y ejecutar todos o cualquier cesión y aceptación de la transferencia o cesión de dichos derechos, y



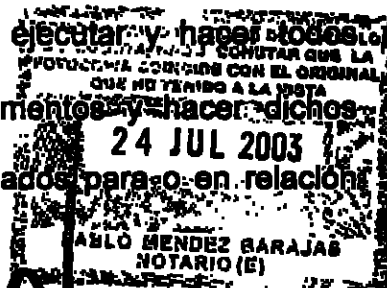
también cualquier licencia, sublicencia y consentimientos de la Compañía de o bajo cualquier Derecho de Propiedad Intelectual o el derecho a e interés en cualquier invención para ser el objeto de Derechos de Propiedad Intelectual para el propósito de dar posesión, transferir u otorgar completa y efectivamente el mismo en y para cualquier entidad, ya sea en el Reino Unido o en otra parte, en cuanto dichos documentos puedan ser ejecutados sin que el sello de la Compañía se coloque sobre ellos. Para los fines de este Poder, el término "entidad" significa e incluye cualquier persona, firma o compañía o grupo de personas o cuerpo no incorporado.

4. Dar garantías o aseguramientos a terceros y a cualquier Registro de Marca o agencia de propiedad intelectual oficial o departamento gubernamental o de otro modo responsable del registro o protección de marcas; nombres comerciales; vestidos comerciales; logotipos; derechos de diseño o diseños con el fin de proteger mejor o asegurar la coexistencia de los derechos de la Compañía de marcas; nombres comerciales; vestidos comerciales; logotipos; derechos de diseño o diseños.

5. Comenzar, procesar y defender cualquier procedimiento de solicitud, ya sea judicial o extrajudicial relacionado con Derechos de Propiedad Intelectual y mantener, retirar o transigir los mismos.



6. Para y en conexión con cualquier Derecho de Propiedad Intelectual firmar, sellar, entregar y ejecutar cualquier Poder u otra escritura o documento que autorice a cualquier agente, incluyendo agentes y apoderados de marcas y patentes, para actuar en nombre de la Compañía.
7. Solicitar el registro, enmienda o cancelación de derechos de usuario respecto de cualquier marca o nombre comercial.
8. Actuar respecto de todas las comunicaciones oficiales que se dirijan ahora o después a los Apoderados en relación con los Derechos de Propiedad Intelectual o la renovación de los mismos de dicha manera que los Apoderados puedan ser reconocidos como el agente(s) autorizado de la Compañía en todos los procedimientos relacionados con ello.
9. Para todos y cualquier propósito contenido en el presente como el acto y acción de la Compañía firmar, sellar, entregar, ejecutar y hacer todos los dichos documentos, escrituras, acuerdos, instrumentos y hacer dichos actos según se requieran o se consideren apropiados para o en relación con dichos propósitos.
10. Este Poder expirará el 31 de diciembre de 2003.



Y LA COMPAÑIA POR EL PRESENTE RATIFICA y confirma y acuerda que se ratifique y confirme a todos y cualquier Apoderado o cualquier persona, personas, firma o compañía nombrada por ellos hará o hará que se haga legalmente en virtud de los Poderes contenidos en el presente.

Y LA COMPAÑIA POR EL PRESENTE DECLARA que todos los instrumentos ejecutados de conformidad con y en virtud de este Poder serán válidos y efectivos como si se sellaran con el Sello Común de la Compañía.

EN TESTIMONIO de lo cual **SMITHKLINE BECHAM CORPORATION** ha ocasionado que su Sello Común se coloque sobre el presente el día y año primeros escritos anteriormente.

El SELLO COMUN de)

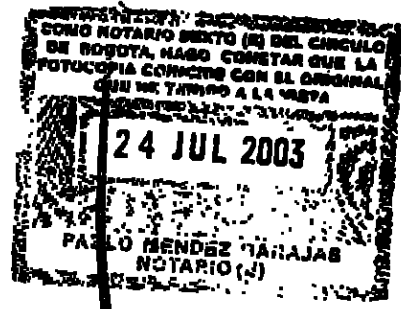
SMITHKLINE BECHAM CORPORATION)

fue colocado sobre el presente en presencia de)

(firma: ilegible)

Donald F. Parran

Vicepresidente y Secretario



[Handwritten signature]

11

Registrador de Escrituras del Condado de Wake Laura M. Riddick

Dirección y teléfono Registrador de Escrituras

Estado de Carolina del Norte

Condado de Wake

CERTIFICADO DE REGISTRO DE ESCRITURAS DE QUE
EL NOTARIO PUBLICO ACTUABA COMO NOTARIO
EN EL MOMENTO DE LA FIRMA

YO, LAURA M. RIDDICK, REGISTRADORA DE ESCRITURAS DEL CONDADO Y ESTADO ANTERIORMENTE MENCIONADOS, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE ELAINE MARTENS ERA, EN EL MOMENTO DE FIRMAR EL CERTIFICADO ANTERIOR (O ANEXO), UN NOTARIO PÚBLICO DEBIDAMENTE COMISIONADO Y CALIFICADO EN Y PARA EL CONDADO DE WAKE, ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE, Y COMO TAL SE LE DEBE DAR PLENA FE Y CRÉDITO A SUS ACTOS OFICIALES; Y, ADEMÁS, QUE SU FIRMA EN EL PRESENTE ES EN SU PROPIA ESCRITURA.

COMO NOTARIO PUBLICO DEL CIRCULO DE WAKE
24 JUL 2003

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, HE COLOCADO MI FIRMA Y EL SELLO DE OFICINA, EL DÍA 30 DE ABRIL DE 2.003.

Sello

(firma ilegible)

Registradora de Escrituras

(firma ilegible)

Suplente

COMO NOTAR EN EL TEXTO (E) DEL CIRCULO
DE DERECHA SI SE CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 JUL 2003
PACIL

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por Brenda K. Harrison
3. actuando como Sub-Registradora de Escrituras
4. lleva el sello/estampilla de Laura M. Riddick, Registradora de Escrituras

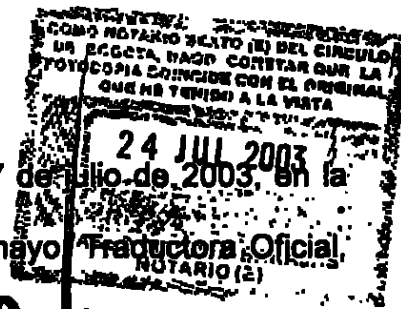
Condado de Wake, Carolina del Norte

Certificado

5. en Raleigh, Carolina del Norte
6. el 8 de mayo de 2003
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de Carolina del Norte
8. No. 7191
9. Timbre/Sello
10. Firma: (ilegible)

Sello del Estado de Carolina del Norte

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 7 de julio de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

PLEASE ADVISE

2007 JUL -8 A 11-14

JEFFREY A. LACAZA
JEFFREY A. LACAZA P.C.

24 JUL 2003

DOCUMENTO DE LAS
FUNCIÓNES

14

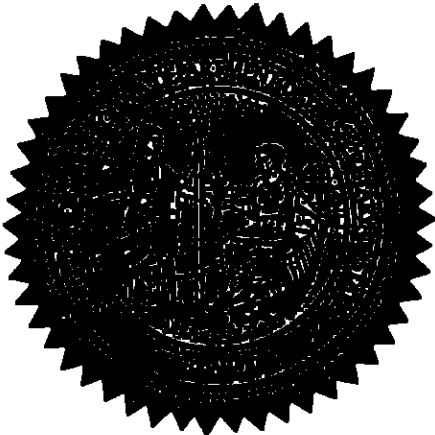
03. 052 7-111

APOSTILLE
(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document has been signed by BRENDA K. HARRISON
3. acting in the capacity of DEPUTY REGISTER OF DEEDS
4. bears the seal/stamp of LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS
COUNTY OF WAKE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 8TH DAY OF MAY, 2003
7. by Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 7191
9. Seal/Stamp:
10. Signature



Rodriguez. Mendez

LE COMO NOTARIO ALATO (O DEL SINGULAR)
SE LE NOTA HANNO CONSTATAR QUE LA
FOTOGRAFIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 JUL 2003

LUIS MENDEZ SANCHEZ
NOTARIO (S)



Wake County Register of Deeds
Post Office Box 1897
Raleigh, North Carolina 27602-1897

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

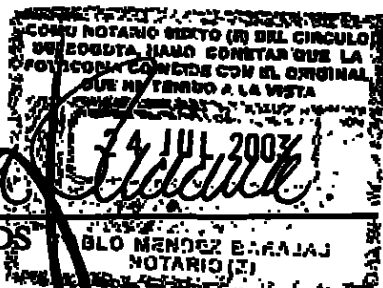
STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

**CERTIFICATE OF REGISTER OF DEEDS THAT
NOTARY PUBLIC WAS ACTING NOTARY
AT TIME OF SIGNATURE**

I, LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS OF THE AFORESAID COUNTY AND STATE, DO HEREBY CERTIFY THAT ELAINE MARTENS WAS, AT THE TIME OF SIGNING THE FOREGOING (OR ANNEXED) CERTIFICATE, A DULY COMMISSIONED AND QUALIFIED NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE COUNTY OF WAKE, STATE OF NORTH CAROLINA, AND AS SUCH FULL FAITH AND CREDIT IS DUE TO HIS OFFICIAL ACTS; AND, FURTHER, THAT HIS SIGNATURE THERETO IS IN HIS OWN PROPER HANDWRITING.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE HEREUNTO SET MY HAND AND SEAL OF OFFICE THIS, THE 30TH DAY OF APRIL, 2003.


REGISTER OF DEEDS

DEPUTY / ASSISTANT

(SEAL)

Dado y firmado:



Los abajo firmados,

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
una sociedad organizada y existente bajo las leyes del
Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América

con domicilio en

One Franklin Plaza, Filadelfia, PA 19101, Estados
Unidos de América

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA
MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA,
domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en
dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros
representantes legales y verdaderos en Bogotá, con
facultades para recibir notificaciones y nombrar
apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de
dar cumplimiento al párrafo 1o. del artículo 543 del
decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA
RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados
que cualquiera de ellos designe, quedan
especialmente facultados para representarnos ante
las autoridades colombianas, administrativas,
judiciales o de policía, en todos los trámites relativos
a la propiedad industrial, a cuyo efecto les
facultamos para dar ante dichas autoridades todos
los pasos necesarios al objeto indicado; elevar
solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos;
formular descripciones, enmiendas, oposiciones y
apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos
administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas
y efectuar todo otro pago determinado por la ley;
recibir todos los documentos y valores, dando el
descargo respectivo; llenar cualesquiera otros
requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que
creyeren conducentes al resguardo de nuestros
intereses; y en caso de producirse oposición,
pasando los antecedentes a los tribunales, quedan
facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
sean competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistír, percibir y apelar, con todas las
demás facultades que resulten necesarias, y por el
presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieran en nuestro
beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o
ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA,
para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado:

David J. LEVY

Of

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
a corporation organized and existing under the Laws of the State
of Pennsylvania, United States of America
domiciled at One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101, USA

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá,
Colombia, with offices in said town, Calle 72 No.
5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives
in Bogotá, with power to receive notifications and to
appoint judicial or extrajudicial agents, so as to
comply with paragraph 1o. of article 543 of decree
410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents
by any one of them appointed, are especially
empowered to represent us before the administrative,
judicial or police authorities of Colombia, in all
proceedings pertaining to industrial property, for
which purpose we authorize them to take before the
said authorities all the necessary steps for the said
end; to file petitions, declarations, claims, recourses,
cancellations and administrative Injunction
proceedings; to draw up specifications; to file
amendments, oppositions and appeals, to pay all
installments and effect all other payments prescribed
by law; to receive proper receipts, to comply with all
other requirements and, in short, to take all those
measures which they may deem fit for the protection
of our interests; and in case of opposition, where the
proceedings be passed over to the courts, we
authorize said agents to act on our behalf, as
complainants as well as defendants, before the
competent judges, with full powers to make
arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to
collect, to appeal and, in short, with all such further
powers as may be required, and we hereby declare
from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of them
appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO
LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or
ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA
LLOREDA, to apply for protocolization of this
document and of any power of attorney by any one of
them conferred in our name, before the Office of
Industrial Property.

Given and signed this April 25 2003
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION


David J. LEVY (Attorney)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

Hoy de de 20, compareció
a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de , Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Condado de

Estado de , Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce
legalmente su objeto conforme a las leyes del Estado
de , Estados Unidos de América; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder; que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella;
y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en
Estado de , con fecha
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 25 day of APRIL 2003 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

DAVID J. LEVY

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that DAVID J. LEVY executed same for
the uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of NORTH CAROLINA {ss
County of DURHAM

On this 25 day of April , 2003 ,
personally came
DAVID J. LEVY

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

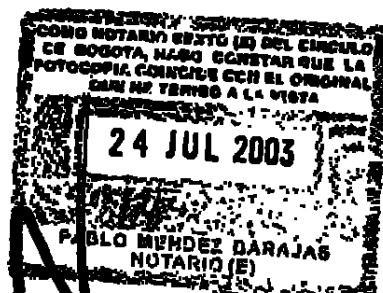
Attorney of SMITHKLINE BEECHAM
CORPORATION, the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
the State of PENNSYLVANIA, United
States of America, domiciled at the City of

County of Philadelphia, State of PENNSYLVANIA,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of PENNSYLVANIA, United States of America; that
the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal, affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation, executed at
Philadelphia, State of PENNSYLVANIA, under
date April 5, 2001 of
, and hereby certifies that under the laws of said
State the foregoing acknowledgment is sufficient
proof that the facts therein contained are true, which
he attests.

See attached resolution for SmithKline Beecham
Corporation.

State of North Carolina
Durham County
 I, Elaine Martens, a Notary Public for
 County and State, do hereby certify that
David J. Levy personally appeared
 before me this day and acknowledged the due execution
 of the foregoing instrument.
 Witness my hand and official seal, this the 25th
 day of April, 2003.
Elaine Martens
 Notary Public
 My commission expires on 2/5/2006



19

Power of Attorney

BY THIS POWER OF ATTORNEY given this 11th day of July two thousand and two SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, a company incorporated in Pennsylvania (Registration No. 23-1099050) and having its registered office at One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101, United States of America, (hereinafter called "the Company"), HEREBY appoints all and any of its Directors, Secretary and Assistant Secretary for the time being, and DAVID ROBERTS, PETER JOHN GIDDINGS, ARTHUR WILLIAM RUSSELL TYRRELL, HUGH BAINFORDE DAWSON, BRIAN JOHN RUSSELL, DAVID MARTIN WATERS, HELEN QUILLIN, CHARLES KINZIG, STEPHEN VENETIANER, DAVID J. LEVY and CHARLES E. DADSWELL jointly and severally to be its true and lawful agents and attorneys (hereinafter called "the Attorneys") on behalf and in the name of the Company or otherwise to do, perform, exercise or execute or concur with any other person or persons in doing, performing or exercising in or for any country or countries or jurisdiction in any part of the world all or any of the following powers, acts, deeds and things in connection with: letters patent, including extensions thereto; utility models; copyrights; trademark registrations; trademarks; trade names; trade dress; logos; design rights; designs and all rights analogous thereto and all applications therefor and any other forms whatsoever of intellectual property rights; including know-how, all of which are hereinafter called "Intellectual Property Rights", that is to say:

1. In any country or countries or jurisdiction in any part of the world to make application or cause application to be made for the grant or issue or transfer to the Company or registration in its name of Intellectual Property Rights and to take all steps necessary for the same to be prosecuted, maintained, withdrawn, renewed, enforced, defended or extended.
2. As the act and deed of the Company to sign, seal, deliver and execute all or any assignments or assurances, licences to the Company of or under any Intellectual Property Rights or the right to and interest in any inventions to be the subject of Intellectual Property Rights for the purpose of fully and effectually vesting and transferring the same in and to the Company.
3. As the act and deed of the Company to sign and execute all or any assignments and acceptances of the transfer or assignment of such rights, and also any licences, sub-licences and consents from the Company of or under any Intellectual Property Rights or the right to and interest in any invention to be the subject of Intellectual Property Rights, for the purpose of fully and effectually vesting transferring or granting the same in and to any entity, whether in the United Kingdom or elsewhere, in so far as such documents can be executed without the Company's seal being affixed thereto. For purposes of this Power of Attorney, the terms "entity" means and includes, *carpilo de la oficina, para constar que la copia coincide con el original, conforme a la vista* person, firm or company or group of persons or unincorporated body.
4. To give undertakings or assurances to third parties and to any Trademark Registry or official intellectual property agency or governmental department or otherwise responsible for the registration or protection of trademarks, trade names, trade dress, logos, design rights or designs for the purpose of best protecting or ensuring the co-existence of the Company's rights to trademarks, trade names, trade dress, logos, design rights or designs.
5. To commence, prosecute and defend any proceedings or applications whether judicial or extra judicial relating to Intellectual Property Rights and to maintain, withdraw or settle the same.
6. For and in connection with any Intellectual Property Rights to sign, seal, deliver and execute any Power of Attorney or other deed or document authorising any agent, including trademark and patent agents and attorneys, to act on behalf of the Company.

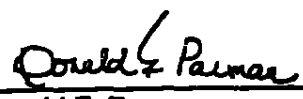
7. To apply for the registration, amendment or cancellation of user rights in respect of any trademark or trade name.
8. To act in regard to all official communications which may now or hereafter be addressed to the Attorneys relating to Intellectual Property Rights or the renewal thereof in such manner that the Attorneys may be recognised as the authorised agent(s) of the Company in all proceedings in relation thereto.
9. For all or any of the purposes contained herein as the act and deed of the Company to sign, seal, deliver, execute and do all such documents, deeds, agreements, instruments and to do such acts as shall be requisite or may be deemed proper for or in relation to the said purposes.
10. This Power of Attorney shall expire on December 31, 2003

AND THE COMPANY HEREBY RATIFIES and confirms and agrees to ratify and confirm all and whatsoever the Attorneys or any person, persons, firm or company appointed by them shall lawfully do or have done by virtue of the authorities herein contained

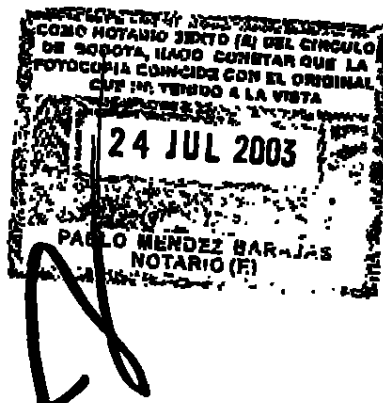
AND THE COMPANY HEREBY DECLARES that all instruments executed under and by virtue of this Power shall be as valid and effectual as if sealed by the Common Seal of the Company.

IN WITNESS whereof **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION** has caused its Common Seal to be hereunto affixed the day and year first before written

The **COMMON SEAL** of
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
was hereto affixed in the presence of:



Donald F. Parman
Vice President and Secretary



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

21

Expediente No		03109957	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Arte final

Folio 22-23 Extraño.
Folio 24 torjeto autor
Folio 25 torjeto tematica

202060

25
22

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PU4470WO	PARA FUTURAS ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional ACCIONES (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 02/18520	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 10/06/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 21/06/2001
Solicitante SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 2 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsecuentemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

DERIVADOS DE IMIDAZO'1,2-A-PIRIDINA PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES POR HERPES

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/18520

27
23

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D471/04 A61K31/505 A61K31/435 A61P31/12
/(C07D471/04, 235:00, 211:00)

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, WPI Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 91 00092 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 10 de Enero de 1991 (1991-01-10) citado en la solicitud ejemplos 10-13, 15-17	1-3, 8-13, 15
X	WO 91 19497 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 26 de Diciembre de 1991 (1991-12-26) ejemplos 1, 17, 18	1-3, 8-13, 15
A	WO 99 59585 A (CAMDEN JAMES BERGER; PROCTER & GAMBLE (US)) 25 de Noviembre de 1999 (1999-11-25) el documento completo	1-32
A	FR 2 757 059 A (RHONE POULENC RORER SA) 19 de Junio de 1998 (1998-06-19) el documento completo	1-32

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.
☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

26 de Agosto de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

02/09/2002

Nombre y dirección de correo de la 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

Funcionario autorizado
Fritz, M

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/18520

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9100092 A	10-01-1991	AU	6355190 A	17-01-1991
		CA	2060309 A1	14-12-1990
		EP	0411754 A2	06-02-1991
		IE	902142 A1	02-01-1991
		JP	5503919 T	24-06-1993
		WO	9100092 A1	10-01-1991
		US	5317019 A	31-05-1994
		ZA	9004581 A	26-06-1991
WO 9119497 A	26-12-1991	AU	8205991 A	07-01-1992
		CA	2084290 A1	13-12-1991
		EP	0533837 A1	31-03-1993
		IE	911977 A1	18-12-1991
		NZ	238485 A	25-03-1994
		PT	97960 A	31-03-1992
		WO	9119497 A1	26-12-1991
		ZA	9104491 A	30-12-1992
WO 9959585 A	25-11-1999	AU	4004299 A	06-12-1999
		BR	9911043 A	13-02-2001
		CA	2329877 A1	25-11-1999
		CN	1301158 T	27-06-2001
		EP	1079831 A1	07-03-2001
		JP	2002515432 T	28-05-2002
		NO	20005839 A	16-01-2001
		PL	344223 A1	08-10-2001
		SK	17442000 A3	06-08-2001
		TR	200003383 T2	21-03-2001
		WO	9959585 A1	25-11-1999
		US	6262093 B1	17-07-2001
		US	6245789 B1	12-06-2001
		US	6362207 B1	26-03-2002
FR 2757059 A	19-06-1998	FR	2757059 A1	19-06-1998
		AU	5487298 A	03-07-1998
		WO	9825612 A1	18-06-1998
		ZA	9711168 A	15-06-1998

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PU4470WO	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 02/18520	International filing date (day/month/year) 10/06/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/06/2001
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 2 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

IMIDAZO[1,2-a]PYRIDINE DERIVATIVES FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF HERPES VIRAL INFECTIONS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/18520

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/505 A61K31/435 A61P31/12
//(C07D471/04,235:00,211:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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 used, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, 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	WO 91 00092 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 10 January 1991 (1991-01-10) cited in the application examples 10-13,15-17	1-3, 8-13,15
X	WO 91 19497 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 26 December 1991 (1991-12-26) examples 1,17,18	1-3, 8-13,15
A	WO 99 59585 A (CAMDEN JAMES BERGER ;PROCTER & GAMBLE (US)) 25 November 1999 (1999-11-25) the whole document	1-32
A	FR 2 757 059 A (RHONE-POULENC RORER SA) 19 June 1998 (1998-06-19) the whole document	1-32



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating 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 documents 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

26 August 2002

Date of mailing of the international search report

02/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5018 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31-651 690 01,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, H

31
27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/18520

Parent document cited in search report	Publication class	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9100092	A	10-01-1991	AU 6355190 A	17-01-1991
			CA 2060309 A1	14-12-1990
			EP 0411754 A2	06-02-1991
			IE 902142 A1	02-01-1991
			JP 5503919 T	24-06-1993
			WO 9100092 A1	10-01-1991
			US 5317019 A	31-05-1994
			ZA 9004581 A	26-06-1991
WO 9119497	A	26-12-1991	AU 8205991 A	07-01-1992
			CA 2084290 A1	13-12-1991
			EP 0533837 A1	31-03-1993
			IE 911977 A1	18-12-1991
			NZ 238485 A	25-03-1994
			PT 97960 A	31-03-1992
			WO 9119497 A1	26-12-1991
			ZA 9104491 A	30-12-1992
WO 9959585	A	25-11-1999	AU 4004299 A	06-12-1999
			BR 9911043 A	13-02-2001
			CA 2329877 A1	25-11-1999
			CN 1301158 T	27-06-2001
			EP 1079831 A1	07-03-2001
			JP 2002515432 T	28-05-2002
			NO 20005839 A	16-01-2001
			PL 344223 A1	08-10-2001
			SK 17442000 A3	06-08-2001
			TR 200003383 T2	21-03-2001
			WO 9959585 A1	25-11-1999
			US 6262093 B1	17-07-2001
			US 6245789 B1	12-06-2001
			US 6362207 B1	26-03-2002
FR 2757059	A	19-06-1998	FR 2757059 A1	19-06-1998
			AU 5487298 A	03-07-1998
			WO 9825612 A1	18-06-1998
			ZA 9711168 A	15-06-1998

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
3 de Enero de 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/000689 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 471/04, A61K 31/505, 31/435, A61P 31/12 // (C07D 471/04, 235:00, 211:00)

(74) Agentes: LEVY, David, J. et al; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/ 18520

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Junio 10 de 2002
(10.06.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/300,009 Junio 21 de 2001 (21.06.2001) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101 (US).

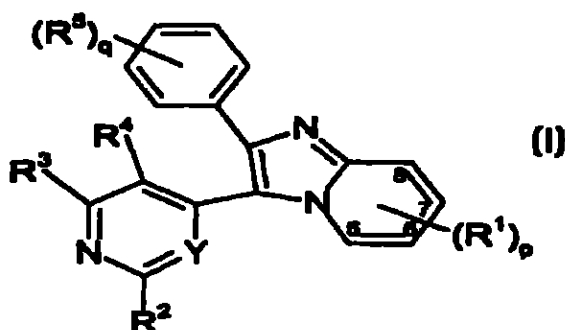
Publicado:
— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): GUDMUNDSSON, Kristjan [IS/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). JOHNS, Brian, A. [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27708 (US).

(54) Título: DERIVADOS DE IMIDAZO'1,2-A-PIRIDINA PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES POR HERPES



(57) Resumen: La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde todas las variables son como se definen aquí, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, procedimientos para la preparación de los mismos y su uso como agentes farmacéuticos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 January 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/000689 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
A61K 31/505, 31/435, A61P 31/12 // (C07D 471/04,
235:00, 211:00)

(74) Agents: LEVY, David, J. et al.; GlaxoSmithKline, Five
Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC
27709 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/18520

(22) International Filing Date: 10 June 2002 (10.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/300,009 21 June 2001 (21.06.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): GUDMUNDSSON,
Kristjan [IS/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive,
P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).
JOHNS, Brian, A [US/US]; GlaxoSmithKline, Five
Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park,
NC 27708 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

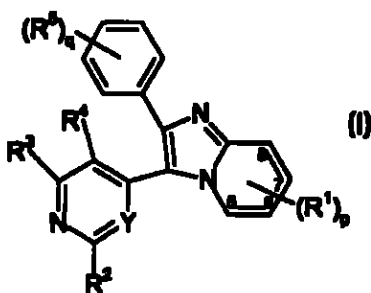
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: IMIDAZO^{1,2}-A-PYRIDINE DERIVATIVES FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF HERPES VIRAL
INFECTIONS



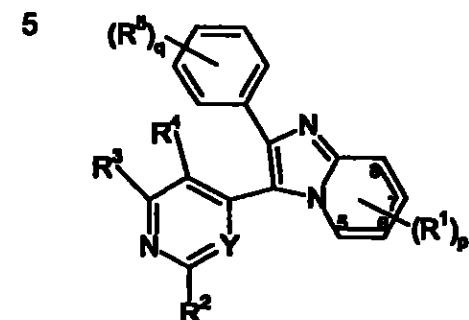
(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) wherein
all variables are as defined herein, pharmaceutical compositions containing the
same, processes for preparing the same and their use as pharmaceutical agents.

WO 03/000689 A1

**CAPTULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^1 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, y Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OR^{10}Ar$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)NHR^{10}Ar$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}Ar$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}O-C(O)R^8$, $-R^{10}O-C(O)Ar$, $-R^{10}O-C(O)Het$, $-R^{10}O-S(O)_nR^8$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7Ar$, $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ar$, $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

15

20

25

dos grupos adyacentes R^1 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo 1 o 2 átomos heterogéneos;

- 5 cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, OR^9 , $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$,
10 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCOR^9$, $-R^{10}NHSO_2R^9$ y $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$;

- cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan Independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OH$, $-R^{10}(OR^{10})_w$, en donde w es 1-
15 10, y $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;

cada R^{10} es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

- 20 Ay es arilo;

Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

- R^2 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, y Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$,
25 $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$;

n es 0, 1 o 2;

Y es N o CH;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het,
5 -OR⁷, -OAY, -C(O)R⁷, -C(O)AY, -CO₂R⁷, -CO₂AY, -SO₂NHR⁸, -NR⁷R⁸,
-NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁷, R¹⁰OAY,
-R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY;

q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada R⁵ es igual o diferente y se selecciona independientemente del
10 grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,
cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰AY,
-OR¹⁰Het, -C(O)R⁸, -C(O)AY, -C(O)Het, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸,
-C(O)NR⁷AY, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁸R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸,
-C(NH)NR⁷AY, -S(O)_nR⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷AY, -NR⁷R⁸, -NR⁷AY,
15 -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰Het, -R¹⁰OR⁸, -R¹⁰C(O)R⁸,
-R¹⁰CO₂R⁸, -R¹⁰C(O)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁷AY, -R¹⁰C(O)NHR¹⁰Het,
-R¹⁰C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁸R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁸, -R¹⁰SO₂NR⁸R¹¹,
-R¹⁰SO₂NHCOR⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷AY,
-R¹⁰NHC(NH)NR⁸R¹¹, ciano, nitro y azido; o

20 dos grupos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los cuales están
unidos forman un cicloalquilo o arillo de 5 a 6 átomos de carbono;

en donde cuando Y es CH, R³ no es -NR⁷AY;

y sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables y derivados
fisiológicamente funcionales.

25 2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

donde cada R^1 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, cicloalquilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ay$,
5 $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)NR^7Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, ciano, nitro y azido.

3.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada R^1 es igual o diferente y se selecciona
10 independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, Het, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, y $-NHHet$.

4.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde p es 1 o 2.

5.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
15 donde R^2 se selecciona del grupo que consiste de Het, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$ y $-NHR^{10}Het$.

6.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es $-NR^7R^8$.

7.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
20 donde Y es N.

8.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es CH.

9.- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y
25 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste

de H, halógeno, alquilo, Ay, $-OR^7$, $-CO_2R^7$, $-NR^7R^8$, $-R^{10}OR^7$ y $-R^{10}NR^7R^8$.

10.- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^3 y R^4 son H.

5 11.- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde q es 0, 1 o 2.

12.- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde cada R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquienilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, 10 $-C(O)NR^7AY$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHR^{10}AY$, ciano, nitro y azido.

13.- El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde cada R^5 es igual o diferente y se 15 selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, $-OR^7$, $-NR^7R^8$ y ciano.

14.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:
3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-
 α]piridin-8-amina;
20 4-[8-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-
pirimidinamina;
N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-8-(1-pirrolidinil)imidazo[1,2- α]
25 piridin-3-il]-2-pirimidinamina;

- N-Butil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo
[1,2- α]piridin-8-amina;
- 3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 5 4-[8-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-metil-2-
pirimidinamina;
- N-Ciclopentil-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilamino)-4-pirimidinil]imidazo
[1,2- α]piridin-8-amina;
- 4-[8-Cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-
10 pirimidinamina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 4-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo
[1,2- α]piridin-2-il}fenol;
- 15 8-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)imidazo[1,2- α] piridina;
- 4-[8-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-
piridinamina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-piridinil]-2-(4-fluorofenil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 20 4-[8-Cloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-
pirimidinamina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(3-metoxifenil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 3-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo
25 [1,2- α]piridin-2-il}fenol;

- 2-[3-(Aliloxi)fenil]-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 4-[8-Cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-
pirimidinamina;
- 5 N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metilfenil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-(2-metoxietil)-2-(4-metilfenil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- N-Ciclopentil-4-[2-(4-metilfenil)-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-
10 3-il]2-pirimidinamina;
- 4-[8-Cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-
pirimidinamina;
- N-Ciclopropil-3-[2-(ciclopropilamino)-4-pirimidinil]-2-(2-naftil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 15 4-{8-Cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-
2-il}benzonitrilo;
- 4-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo
[1,2- α]piridin-2-il}benzonitrilo;
- 4-[3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]
20 piridin-2-il]benzonitrilo;
- 4-[3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]
piridin-2-il]benzamida;
- 4-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]
imidazo[1,2- α]piridin-2-il}benzamida;
- 25 N-{4-[8-Cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-

- N-ciclopentilamina;**
- N-Ciclopentil-4-[8-(4-morfolinil)-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;**
- 4-[2-(3-Aminofenil)-8-cloroimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-**
- 5 pirimidinamina;**
- 2-(3-Aminofenil)-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;**
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-{3-[(ciclopropilmetil)amino]fenil}imidazo[1,2- α]piridin-8-amino;**
- 10 2-{3-[Bis(ciclopropilmetil)amino]fenil}-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;**
- 3-{8-Cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il}benzonitrilo;**
- 3-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo**
- 15 [1,2- α]piridin-2-il}benzonitrilo;**
- N-Ciclopentil-4-[6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;**
- N-{4-[6-Cloro-8-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina;**
- 20 N-Ciclopentil-4-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;**
- N-{4-[6-Bromo-8-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina;**
- 6-Bromo-N-butil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)**
- 25 imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;**

- N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6,8-di(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;
- N-(4-[6-Bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil)-N-ciclopentilamina;
- 5 N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-6-amina;
- N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;
- N-{4-[6-Bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}
- 10 -N-ciclopentilamina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-6-amina;
- N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;
- 15 N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;
- 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 2-[4-(Aliloxi)fenil]-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]
- 20 imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 25 ácido 3-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]}

imidazo[1,2- α]piridin-2-il}benzoico;

2-(3-Azidofenil)-N-butil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]imidazo
[1,2- α]piridin-8-amina;

4-[8-(Bencilloxi)-2-(4-fluorofenil)]imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-

5 ciclopentilpirimidin-2-amina; y

3-[2-(Ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-
 α]piridin-8-ol,

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados
fisiológicamente funcionales del mismo.

10 15.- Una composición farmacéutica que comprende un
compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

16.- La composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 15, que comprende además un vehículo o diluyente
farmacéuticamente aceptable.

15 17.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 15 o 16, que comprende además un agente
antiviral seleccionado del grupo que consiste de aciclovir y
valaciclovir.

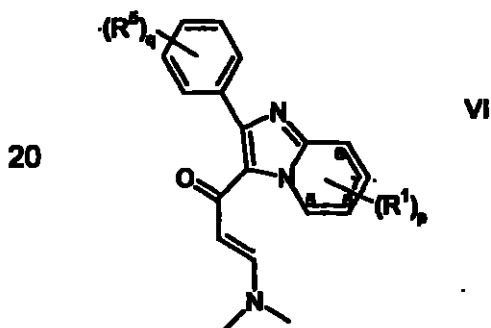
20 18.- Un método para la profilaxis o tratamiento de una
infección viral por herpes en un animal, dicho método comprende
administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un
compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

25 19.- El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde
dicha infección viral por herpes se selecciona del grupo que consiste
de virus de herpes simple 1, virus de herpes simple 2,

citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus zóster de varicela, virus de herpes humano VI, virus de herpes humano 7 y virus de herpes humano 8.

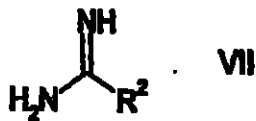
20.- Un método para la profilaxis o tratamiento de condiciones
5 o enfermedades asociadas con infecciones virales por herpes en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

21.- Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo
10 con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Y es N; R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$; y R^3 y R^4 ambos son H, el
15 procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):

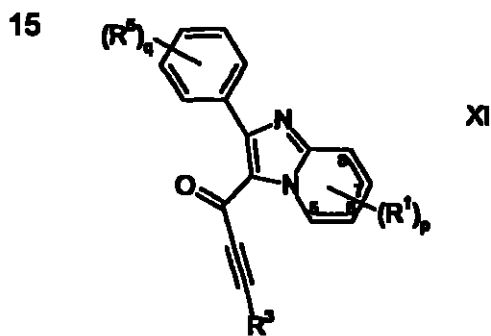


con un compuesto de la fórmula (VII):

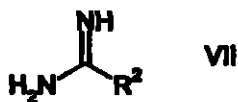
25



22.- Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo
5 con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Y es N; R² se
selecciona del grupo que consiste de alquenilo, cicloalquilo,
cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR⁷, -OAY, OHet,
-OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁸, -S(O)_nAY, -S(O)_nNR⁷R⁸, -S(O)_nHet, -NR⁷R⁸,
-NHHet, -NHR¹⁰AY, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY; R³ se
10 selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo,
cicloalquilo, Ay, Het, -C(O)R⁷, -CO²R⁷, -SO₂NHR⁸, -NR⁷R⁸ (en donde
R⁷ y R⁸ no son H), -R¹⁰OR⁷ y -R¹⁰NR⁷R⁸; y R⁴ es H;
el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la
fórmula (XI):

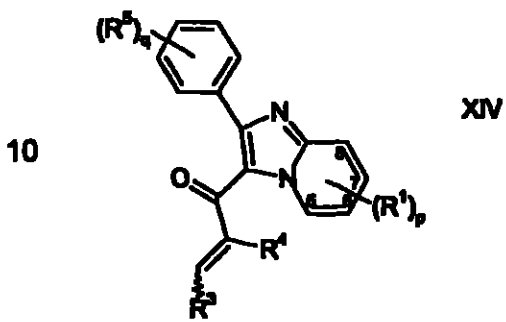


20 con un compuesto de la fórmula (VII):

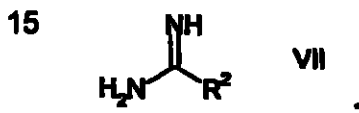


43

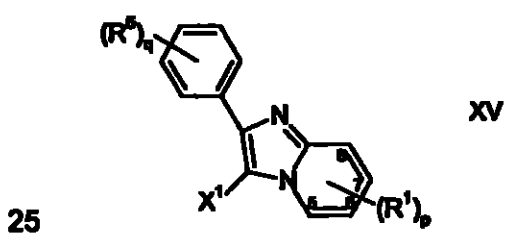
23.- Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Y es N y R² se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁸,
 5 -S(O)_nAY, -S(O)_nNR⁷R⁸, -S(O)_nHet, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰AY, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY, el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XIV):



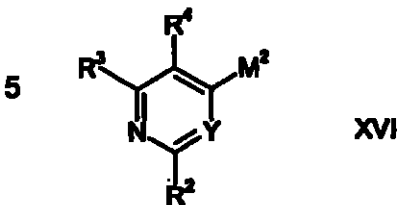
con un compuesto de la fórmula (VII):



24.- Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, el procedimiento
 20 comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV):



en donde X^1 es halógeno;
con un compuesto de la fórmula (XVI):



en donde M^2 se selecciona del grupo que consiste de $-B(OH)_2$, $-B(ORa)_2$, $-B(Ra)_2$, $-Sn(Ra)_3$, Zn-halogenuro, ZnRa, y Mg-halogenuro,
10 en donde Ra es alquilo o cicloalquilo y halogenuro es halógeno.

25.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-24, que comprende además el paso de convertir el compuesto de la fórmula (I) a una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

15 26.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-25, que comprende además el paso de convertir el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo a otro compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
20 aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

27.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para utilizarse en terapia.

28.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para utilizarse en la profilaxis o tratamiento de
25 una infección viral por herpes en un animal.

49
45

29.- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para utilizarse en la profilaxis o tratamiento de condiciones o enfermedades asociadas con una infección viral por herpes en un animal.

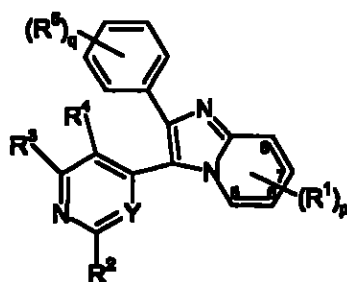
5 30.- El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes en un animal.

10 31.- El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de condiciones o enfermedades asociadas con una infección viral por herpes en un animal.

15 32.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para utilizarse en la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes en un animal.

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



wherein:

p is 0, 1, 2, 3 or 4;

each R^1 is the same or different and is independently selected from the group

consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, Ay, Het, $-OR^7$,
 $-OAY$, $-OR^{10}AY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)AY$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$,
 $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7AY$, $-C(O)NHR^{10}AY$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$,
 $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7AY$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$,
 $-S(O)_2NR^7AY$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}cycloalkyl$,
 $-R^{10}AY$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}O-C(O)R^8$, $-R^{10}O-C(O)AY$, $-R^{10}O-C(O)Het$, $-R^{10}O-S(O)_nR^8$,
 $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7AY$,
 $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$,
 $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, cyano, nitro and
azido; or

two adjacent R^1 groups together with the atoms to which they are bonded
form a C_3 -cycloalkyl or a 5 or 6-membered heterocyclic ring containing 1 or 2
heteroatoms;

each R^7 and R^8 are the same or different and are independently selected from

the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl,
 $-OR^8$, $-C(O)R^8$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^8R^{11}$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^8R^{11}$, $-SO_2R^{10}$,
 $-SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}cycloalkyl$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$,
 $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$,

$-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCOR^9$,
 $-R^{10}NH SO_2R^9$ and $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$;

each R^9 and R^{11} are the same or different and are independently selected from
the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-R^{10}OH$,
5 $-R^{10}(OR^{10})_w$ where w is 1-10, and $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;

each R^{10} is the same or different and is independently selected from the group
consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl and cycloalkenyl;

Ay is aryl;

Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;

10 R^2 is selected from the group consisting of halo, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, Ay,
Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-S(O)_nHet$,
 $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ and $-R^{10}NR^7AY$;

n is 0, 1 or 2;

Y is N or CH;

15 R^3 and R^4 are the same or different and are each independently selected from the
group consisting of H, halo, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$,
 $-C(O)R^7$, $-C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$,
 $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAY$, $-R^{10}NR^7R^8$ and $-R^{10}NR^7AY$;

q is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

20 each R^5 is the same or different and is independently selected from the group
consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, Ay, Het, $-OR^7$,
 $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}AY$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)AY$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$,
 $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7AY$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$,
 $-C(NH)NR^7AY$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-S(O)_nNR^7AY$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$,
25 $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$,
 $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7AY$, $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$,
 $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$,
 $-R^{10}NR^7AY$, $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, cyano, nitro and azido; or

two adjacent R^5 groups together with the atoms to which they are bonded

30 form a C₃₋₆ cycloalkyl or aryl;

wherein when Y is CH, R^3 is not $-NR^7AY$;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof.

2. The compound according to claim 1 wherein each R^1 is the same or different
5 and is independently selected from the group consisting of halo, alkyl, cycloalkyl, Ay, Het, $-OR^7$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ay$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}cycloalkyl$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)NR^7Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, cyano, nitro and azido.
- 10 3. The compound according to claim 1 wherein each R^1 is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, alkyl, Het, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, and $-NHHet$.
- 15 4. The compound according to claim 1 wherein p is 1 or 2.
5. The compound according to claim 1 wherein R^2 is selected from the group consisting of Het, $-OR^7$, $-S(O)_2R^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$ and $-NHR^{10}Het$.
- 20 6. The compound according to claim 1 wherein R^2 is $-NR^7R^8$.
7. The compound according to claim 1 wherein Y is N.
8. The compound according to claim 1 wherein Y is CH.
- 25 9. The compound according to any of claims 1-8 wherein R^3 and R^4 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, halo, alkyl, Ay, $-OR^7$, $-CO_2R^7$, $-NR^7R^8$, $-R^{10}OR^7$ and $-R^{10}NR^7R^8$.
- 30 10. The compound according to any of claims 1-9 wherein R^3 and R^4 are both H.

11. The compound according to any of claims 1-10 wherein q is 0, 1 or 2.
12. The compound according to any of claims 1-11 wherein each R⁸ is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷AY, -S(O)₂NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -NR⁷AY, -NHR¹⁰AY, cyano, nitro and azido.
13. The compound according to any of claims 1-12, wherein each R⁸ is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -OR⁷, -NR⁷R⁸ and cyano.
14. A compound selected from the group consisting of:
- 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine;
- 15 4-[8-Chloro-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-pyrimidinamine;
- N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine;
- N-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-8-(1-pyrrolidinyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- 20 N-Butyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine;
- 3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-N-(2-methoxyethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine;
- 25 4-[8-Chloro-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-methyl-2-pyrimidinamine;
- N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(methylamino)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine;
- 4-[8-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentyl-2-pyrimidinamine;
- 30

59
30

- N*-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
4-{8-(Cyclopentylamino)-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl}phenol;
5 8-chloro-2-(4-fluorophenyl)-3-(2-fluoro-4-pyridinyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine;
4-[8-Chloro-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyridinamine;
N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyridinyl]-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
10 4-[8-Chloro-2-(3-methoxyphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine;
N-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(3-methoxyphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
3-{8-(Cyclopentylamino)-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl}phenol;
15 2-[3-(Allyloxy)phenyl]-*N*-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
4-[8-Chloro-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-pyrimidinamine;
20 *N*-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-*N*-(2-methoxyethyl)-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
N-Cyclopentyl-4-[2-(4-methylphenyl)-8-(4-morpholinyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-
25 2-pyrimidinamine;
4-[8-Chloro-2-(2-naphthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopropyl-2-pyrimidinamine;
N-Cyclopropyl-3-[2-(cyclopropylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(2-naphthyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
30 4-{8-Chloro-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl}benzonitrile;

- 4-{8-(Cyclopentylamino)-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-
a]pyridin-2-yl}benzonitrile;
- 4-[3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-8-(4-morpholinyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-
yl]benzonitrile;
- 5 4-[3-[2-(Cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-8-(4-morpholinyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-
yl]benzamide;
- 4-{8-(Cyclopentylamino)-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-
a]pyridin-2-yl}benzamide;
- N*-{4-[8-Chloro-2-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-*N*-
10 cyclopentylamine;
- N*-Cyclopentyl-4-[8-(4-morpholinyl)-2-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-2-
pyrimidinamine;
- 4-[2-(3-Aminophenyl)-8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-*N*-cyclopentyl-2-
pyrimidinamine;
- 15 2-(3-Aminophenyl)-*N*-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-
pyrimidinyl]imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine;
- N*-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-{3-
[(cyclopropylmethyl)amino]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine;
- 2- {3-[Bis(cyclopropylmethyl)amino]phenyl}-*N*-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-
20 4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-a]pyridin-8-amine;
- 3-{8-Chloro-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-a]pyridin-2-
yl}benzonitrile;
- 3-{8-(Cyclopentylamino)-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-
a]pyridin-2-yl}benzonitrile;
- 25 *N*-Cyclopentyl-4-[6,8-dichloro-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-2-
pyrimidinamine;
- N*-{4-[6-Chloro-8-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-
2-pyrimidinyl}-*N*-cyclopentylamine;
- N*-Cyclopentyl-4-[6,8-dibromo-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-2-
30 pyrimidinamine;

- N*-{4-[6-Bromo-8-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-*N*-cyclopentylamine;
- 6-Bromo-*N*-butyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
- 5 *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6,8-di(4-morpholinyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- N*-{4-[6-Bromo-2-(4-fluorophenyl)-8-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-*N*-cyclopentylamine;
- N*-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-8-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
- 10 *N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-8-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- N*-{4-[6-Bromo-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-*N*-cyclopentylamine;
- 15 *N*-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
- N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- N*-Cyclopentyl-4-[2-(4-fluorophenyl)-6-(4-morpholinyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinamine;
- 20 3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-*N*-cyclopropyl-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
- 2-[4-(Allyloxy)phenyl]-*N*-cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
- N*-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-[4-(cyclopropylmethoxy)phenyl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
- 25 *N*-Cyclopentyl-3-[2-(cyclopentylamino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;
- 3-[8-(Cyclopentylamino)-3-[2-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl}benzoic acid;
- 30 2-(3-Azidophenyl)-*N*-butyl-3-[2-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-yl]imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-amine;

4-[8-(Benzyloxy)-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-cyclopentylpyrimidin-2-amine; and
3-[2-(Cyclopentylamino)pyrimidin-4-yl]-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-ol,

5 and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-14.

10

16. The pharmaceutical composition according to claim 15 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

17. The pharmaceutical composition according to any of Claims 15 or 16, further
15 comprising an antiviral agent selected from the group consisting of aciclovir and valaciclovir.

18. A method for the prophylaxis or treatment of a herpes viral infection in an animal, said method comprising administering to the animal a therapeutically
20 effective amount of a compound according to any of claims 1-14.

19. The method according to claim 18 wherein said herpes viral infection is selected from the group consisting of herpes simplex virus 1, herpes simplex virus 2, cytomegalovirus, Epstein Barr virus, varicella zoster virus, human herpes virus 6,
25 human herpes virus 7, and human herpes virus 8.

20. A method for the prophylaxis or treatment of conditions or diseases associated with herpes viral infections in an animal, comprising administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-14.