

Q F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

12/11/04

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-94994

21 EXPEDIENTE N°

54 TITULO " PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE MORFOLINA Y SUS
INTERMEDIARIOS"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 265/30 / A 61K31/5375 / 31/535

71 SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T P 53 215
Código 231

22 BOGOTÁ, D C 23 SET 2004

202099

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA I COMERCIO
Radicación : 04094994 00000000 Folios: 77
Fecha (MD): 2004-09-23 17:23:25
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENT
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Middlesex,
Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: HAYES, Martin, Alistair; MILLS, Gall; SWANSON, Stephen; WALKER, Andrew,
John y WILKINSON, Mark.

Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03343

Fecha: 27-03-03

Publicación Internacional No. WO 03/082835 A1

Fecha: 09-10-03

⑥

Título (54) "PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE MORFOLINA Y SUS
INTERMEDIARIOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 265/30 A 61K 31/5375 // 31/535

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

28-03-02

(31) Número de Solicitud

0207450.8

⑨

Comprobante de Pago No. 04-68,817

Fecha: Septiembre 1 de 2004

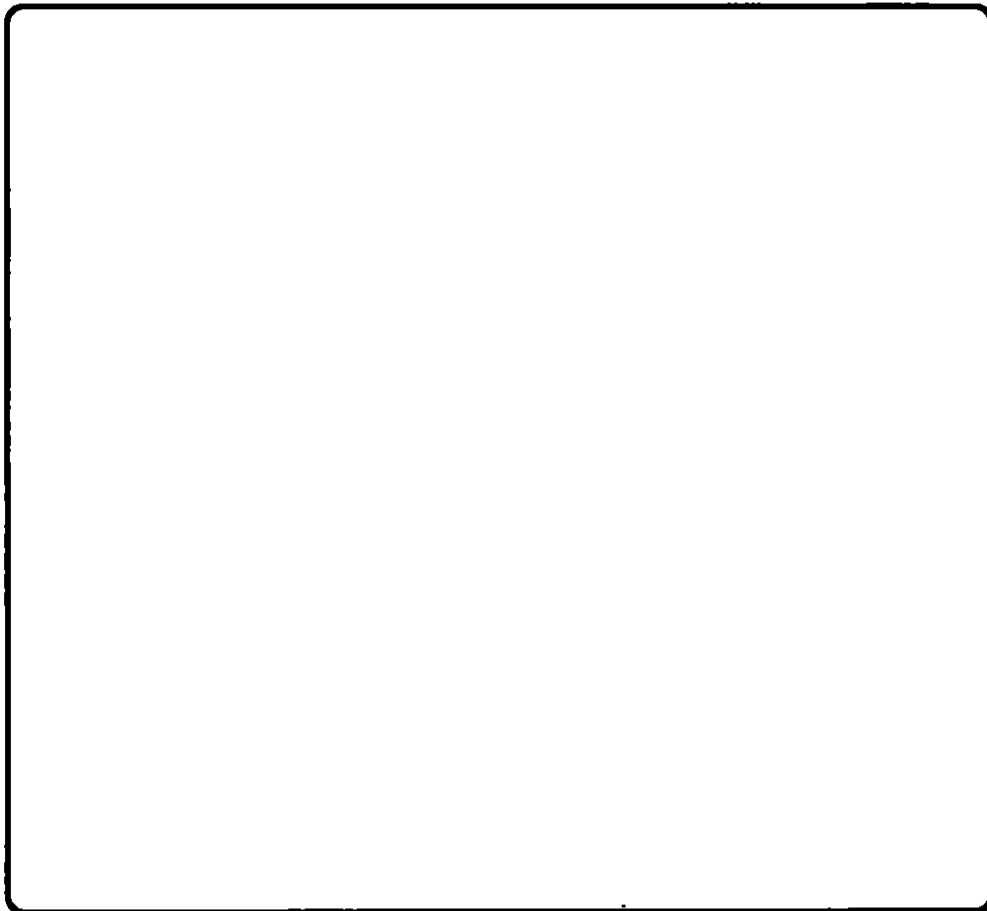
ANEXOS

10

- ☒ 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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA ELLOREDA RICAURTE

FIRMA:

Alicia Loreda Ricaurte

C.C. 39.690.713 Usaquén. T.P. 53.215

-----SUPERINTENDENCIA Y CURENCLU-----
Radicaclon : 84094994 00000000 Folios: 77
Fecha (MM): 2004-09-23 17:23:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 68,817
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28721317	01/09/2004	9,600,000.

***** C O N C E P T O *****

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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 esta 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.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

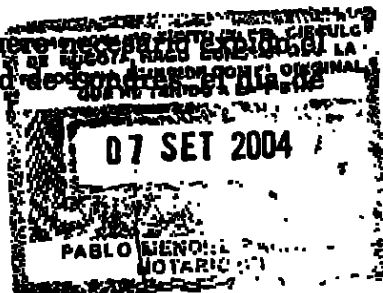
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario, he expedido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, Inglaterra, hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
1 Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

2 Act: Notary Public / Notaire public
2 Acte: Notaire public / Notaire public

3 Notary Public / Notaire public
3 Notaire public / Notaire public

4 Acting in the capacity of / Notary Public
4 Agissant en qualité de / Notaire public

5 Seal / Stamp of / The Said Notary Public
5 Sceau / Timbre de / The Said Notary Public

6 Certified / Attesté
6 the / le 26 August 2004

7 at London / à Londres

8 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
8 par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

9 Number / sous No G499865

10 Stamp /
10 timbre

11 Signature: M. Monaghan



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961 it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

TA
AL
des
repr
adm
trám
efect
ori
lica
recurs
descri
st. citu
ins ura
parr alr
im
de
y va a
cualquier
las medid
de nustr
oposición
quedan far
demandan
sean comp
árbitros de
demás facult
presente del
cuanto dichos
cualquier de
beneficio

Asimismo
LLORED A y/o
SANTAMARIA
solicitar en la
protocolización c
poder que cualq
nuestro

Dado y firmado

Los abajo firmados **GLAXO GROUP LIMITED** una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales

con domicilio en **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** 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 parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** 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 recursos y presentar desistimientos formular descripciones enmiendas limitar el alcance de las solicitudes presentar oposiciones y apelaciones instaurar cancelaciones renunciar total o parcialmente a los registros 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 desistir 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 hicieren en nuestro beneficio

Asimismo facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** 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

The undersigned **GLAXO GROUP LIMITED** a corporation organized and existing under the laws of England and Wales

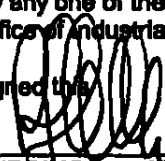
domiciled at **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain**

hereby appoint **ALICIA LLOREDA** and/or **GUSTAVO TAMAYO** and/or **IGNACIO SANTAMARIA** and/or **ENRIQUE ALVAREZ** 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 **ALICIA LLOREDA** and/or **GUSTAVO TAMAYO** and/or **IGNACIO SANTAMARIA** and/or **ENRIQUE ALVAREZ** 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 and withdrawals to draw up specifications to file amendments to limit the scope of applications file oppositions file cancellations total or partially waive registrations 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 **ALICIA LLOREDA** and/or **GUSTAVO TAMAYO** and/or **IGNACIO SANTAMARIA** and/or **ENRIQUE ALVAREZ** 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 **23 AUG 2004**


Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Officer

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

TRADUCCION OFICIAL No 2004-09 02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representacion Legal Documento escrito en inglés y en español

Notarización del documento es español

Hay un sello rojo sobre una cinta verde

APOSTILLA

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

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1 Pais Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento publico

2 ha sido firmado por Martin E Buchner

3 actuando como Notario Público

4 lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico



CERTIFICADO

5 en Londres

6 el 26 de agosto de 2004.

7 por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8 Numero G499865

9 Sello/Estampilla

10 Firma (ilegible)

Sello de la Oficina de Asuntos

M Monaghan

TRA OFICIN OFICIAL
RESOLUCION 2177

UNITA ESCRIBAN DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

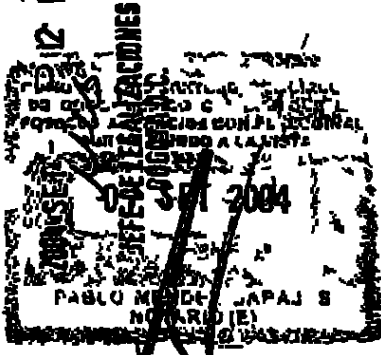
258650

Anita Escobar

COYA FIRMA ARIPECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005-08-12 12



Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un pais que no es parte de la Convencion de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la seccion consular de la mision que representa a ese pais Una apostilla o certificado de legalización unicamente confirma que la firma sello o estampilla sobre el documento es autentica No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos

Traducido a mi mejor saber y entender este día 2 de septiembre de 2004 en la ciudad de Bogotá D C por Anita Escobar de Tamayo Traductora Oficial Res 2177 de 1989 Ministerio de Justicia Republica de Colombia

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

NOTARIO PUBLICO
PABLO MENA
07 SET 2004
PABLO MENA
NOTAR

folios 8, 9 y 10
extracto y tarjeta

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/EP 03/03343

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D265/30

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D

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)

BEILSTEIN Dato WPI Dato PAJ CHEM ABS Dato EPO-Interno

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	KATO S ET AL "NOVEDOSAS BENZAMIDAS COMO POTENTES Y SELECTIVOS AGENTES PROCINETICOS GASTRICOS I SINTESIS Y RELACIONES ESTRUCTURA ACTIVIDAD DE N-(2 MORFOLINIL) ALQUILBENZAMIDAS JOURNAL OF MEDICIANAL CHEMISTRY AMERICAN CHEMICAL SOCIETY WASHINGTON US Vol 33 no 5 Mayo de 1990 (1990-05) páginas 1406-1413 XP001037844 ISSN 0022 2623 ver Esquema II página 1408 columna 1 (7ª de 5) — —/—	1 3 5

☒ 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

Z documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

18 de Junio de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

27/06/2003

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P B 3818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel No. (+31 70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax No. (+31 70) 340-3016

Funcionario autorizado

Scruton Evans I

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03343

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P Y	WO 02 26723 A (HARRISON LEE ANDREW JUDD DUNCAN BRUCE (GB) GLAXO GROUP LTD (GB)) Abril 4 de 2002 (2002-04-04) citado en la solicitud ver página 19 intermediario 11 y 12 e intermediario 42 ---	1 5
Y	EP 0 995 746 A (YOSHITOMY PHARMACEUTICAL) 26 de abril de 2000 (2000-04-26) ver preparación ejemplo 1 ---	4
Y	DE 24 47 732 A(WUELFING J AFA) 8 de abril de 1976 (1976-04-08) ver todo el documento y pagina 6 párrafo anterior ---	1 3 5
Y	MORIE T ET AL "SINTESIS ASIMETRICA DE LOS ENANTIOMEROS DE 2 AMINOMETIL-4-(4 FLUROBENZIL) MORFOLINA UN INTERMEDIARIO DE MOSAPRIDE, UN AGENTE GASTROPROCINETICO" HETEROCYCLES ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B V AMSTERDAM NL vol 38 n° 5 1994 páginas 1033 1040 XP 001037848 ISSN 0385 5414 ver esquemas 2y4 ---	1 3 5
Y	MORIE T ET AL "SINTESIS Y ACTIVIDADES BIOLOGICAS DE LOS ISOMEROS OPTICOS DE (+)-4-AMINO-5-CLORO-2 ETOXI N[[4-(4-FLUOROBENZIL)-2 [MORFOLINIL]METILO]BENZAMIDA(MOSAPRIDE)" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN TOKIO JP vol 42 n° 4 1994 páginas 877 882 XP002216378 ISSN 0009 2363 ver cuadro 2 y páginas 877/878 ---	1 5
Y	SAKURAI N ET AL "Síntesis y relaciones estructura-actividad de 7-(2 aminoalquil)morfolinoquino-lonas como agentes antielicobacter del píloro" BIORORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS OXFORD GB vol 8 no 16, 18 de agosto de 1998 (1998-08-18) páginas 2185 2190 XP004137243 ISSN 0960-894X ver esquema 1 y parágrafo químico abajo	4

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/EP 03/03343

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0226723	A	04-04-2002	AU	9014601	A	08-04-2002
				WO	0226723	A1	04-04-2002
EP	0995746	A	26-04-2000	AU	8038998	A	04-01-1999
				EP	0995746	A1	26-04-2000
				CN	1268135	T	27-09-2000
				WO	9858928	A1	30-12-1998
				US	6221864	B1	24-04-2001
DE	2447732	A	08-08-1976	DE	2447732	A1	08-04-1976

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/03343A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D265/30

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

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

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

BEILSTEIN Data WPI Data, PAJ CHEM ABS 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.
Y	KATO S ET AL "NOVEL BENZAMIDES AS SELECTIVE AND POTENT GASTRIC PROKINETIC AGENTS 1 SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF N-(2-MORPHOLINYL)ALKYLBENZAMIDES JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY AMERICAN CHEMICAL SOCIETY WASHINGTON US vol 33, no 5, May 1990 (1990-05) pages 1406-1413 XP001037844 ISSN 0022-2623 see Scheme II page 1408 column 1 (7a from 5) — —/—	1-3 5

☒ 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 doubts on priority claims or which is cited in substantiate the publication date of another claim or other special reason (to be specified)
- O⁺ document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P⁺ document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T⁺ later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X⁺ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y⁺ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- Z⁺ document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2003

Date of mailing of the international search report

27/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5010, Paterline 2
NL - 2000 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 21 001 apo nl,
Fax (+31-70) 340-2010

Authorized officer

Scruton-Evans I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

12

International Application No
PCT/EP 03/03343

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P Y	WO 02 26723 A (HARRISON LEE ANDREW JUDD DUNCAN BRUCE (GB) GLAXO GROUP LTD (GB)) 4 April 2002 (2002-04-04) cited in the application see page 19 intermediate 11 and 12 and intermediate 42	1-5
Y	EP 0 995 746 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 26 April 2000 (2000-04-26) see preparation example 1	4
Y	DE 24 47 732 A (WUELFING J A FA) 8 April 1976 (1976-04-08) see whole document and page 6 last paragraph	1-3 5
Y	MORIE T ET AL "ASYMMETRIC SYNTHESIS OF THE ENANTIOMERS OF 2-AMINOMETHYL-4-(4-FLUOROB ENZYL)MORPHOLINE AN INTERMEDIATE OF MOSAPRIDE A GASTROPROKINETIC AGENT" HETEROCYCLES ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B V AMSTERDAM NL vol 38 no 5 1994 pages 1033-1040 XP001037848 ISSN 0385-5414 see schemes 2 and 4	1-3 5
Y	MORIE T ET AL Synthesis and Biological Activities of the Optical Isomers OF (PLUS MINUS)-4-AMINO-5-CHLORO-2-ETHOXY-N-AA4-(4- FLUOROBENZYL)-2-MORPHOLINYL (METHYLBENZAMIDE) (MOSAPRIDE) CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN TOKYO, JP vol 42 no 4 1994 pages 877-882 XP002216378 ISSN 0009-2363 see chart 2 and pages 877/878	1-5
Y	SAKURAI N ET AL "Synthesis and structure-activity relationships of 7-(2-aminoalkyl)morpholinoquinolones as anti-helicobacter pylori agents BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS OXFORD GB vol 8 no 16, 18 August 1998 (1998-08-18) pages 2185-2190 XP004137243 ISSN 0960-894X see scheme 1 and paragraph under chemistry	4

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03343

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0226723	A	04-04-2002	AU	9014601 A		08-04-2002
			WO	0226723 A1		04-04-2002
EP 0995746	A	26-04-2000	AU	8038998 A		04-01-1999
			EP	0995746 A1		26-04-2000
			CN	1268135 T		27-09-2000
			WO	9858928 A1		30-12-1998
			US	6221864 B1		24-04-2001
DE 2447732	A	08-04-1976	DE	2447732 A1		08-04-1976

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

Octubre 9 de 2003 (09 10 2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/082835 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷

C07D 265/30

[GB/GB] GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB) WILKINSON Mark [GB/GB] GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional

PCT/EP03/03343

(22) Fecha de Registro Internacional Marzo 27 de 2003 (27 03 2003)

(25) Idioma de registro

Inglés

(26) Idioma de Publicación

Inglés

(74) Agente: GIDDINS, Peter John GlaxoSmithKline Corporate Intellectual Property (CN 925 1) 980 Great West Road, Brentford Middlesex, TW8 9QS (GB).

(81) Estados Designados (nacionales): 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(30) Información de Prioridad

0207450 8 Marzo 28 de 2002 (28 03 2002)

GB

(84) Estados Designados (regionales) Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursatrica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (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), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado

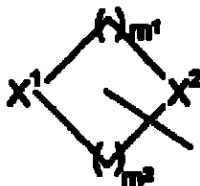
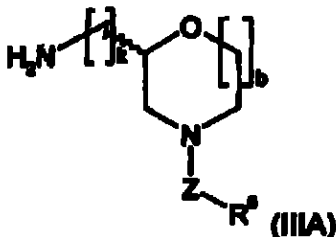
con reporte de búsqueda internacional

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB] Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): HAYES, Martin, Alistair [GB/GB] GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB) MILLS, Gail [GB/GB] GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). SWANSON Stephen [GB/GB] GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). WALKER, Andrew John

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

(54) Título PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE MORFOLINA Y SUS INTERMEDIARIOS⁷

(K)

(57) Resumen Se describen procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (IIIA) o una sal del mismo en la que Z representa un enlace, CO, SO₂, CR¹⁰R⁷(CH₂)_n, (CH₂)_nCR¹⁰R⁷, CHR⁷(CH₂)_n, CHR⁷(CH₂)_nS, CHR⁷(CH₂)_nOCO, CHR⁷(CH₂)_nCO, COCHR⁷(CH₂)_n o SO₂CHR⁷(CH₂)_n, R⁶ representa alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, aril, alquenal -C₂₋₆, CN o un grupo de fórmula -Y³, R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CONR⁸, R⁹ o COO, alquil C₁₋₆, a y b representan 1 o 2 de manera que a+b representa 2 o 3, n representa un entero de 0 a 4, M representa un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquilenilo

C₃₋₈ condensado con un grupo arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico, J³ representa un resto de fórmula (K) en donde X¹ representa oxígeno, NR¹¹ o azufre, X² representa CH₂, oxígeno, NR¹² o azufre, m¹ representa un entero de 1 a 3 y m² representa un entero de 1 a 3 con tal que m¹+m² esté en el intervalo de 3 a 5 y también con tal que cuando ambos X¹ y X² representan oxígeno, NR¹¹, NR¹² o azufre, m¹ y m² no deben ser ambos iguales o menores que 2 en la que K está opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1 o 2) grupos -Y³, arilo, Y³ heteroarilo, Y³-CO-arilo, CO, cicloalquil C₃₋₈, Y³-CO heteroarilo, alquil C₁₋₆, Y³-COO alquil C₁₋₆, Y³ CO alquil C₁₋₆, Y³ W, Y³-COO W, Y³ NR¹⁵, R¹⁶, Y³-CONR¹⁵R¹⁶, hidroxilo, Y³-SO₂, NR¹⁵, R¹⁶, -Y³ SO₂, alquil C₁₋₆, Y³-SO₂, arilo, Y³ SO₂, heteroarilo, Y³, NR¹³, alquil C₁₋₆, Y³-NR¹³SO₂, alquil C₁₋₆, Y³-NR¹⁵R¹⁶, Y³-NR¹³COOR¹⁴ o Y³-OCONR¹⁵R¹⁶ y está opcionalmente condensado con un anillo arílico o heteroarílico monocíclico, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de morfolina, piperidina o pirrolidina, R¹⁷ y R¹⁸ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, W representa un anillo no aromático saturado o insaturado de 5-7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, halógeno o hidroxilo, Y¹, Y² y Y³ representan, independientemente, un enlace o un grupo de fórmula (CH₂)_p, CR^c, R^d, (CH₂)_q en la que R^c y R^d representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o R^c y R^d pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C₃₋₈ y p y q representan independientemente un entero de 0 a 5 en la que p+q es un entero de 0 a 5 y k es 1 o 2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 October 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/082835 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 265/30

(21) International Application Number PCT/JP03/03343

(22) International Filing Date 27 March 2003 (27.03.2003)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
0307450.8 28 March 2002 (28.03.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except US) GLAXO GROUP LIMITED (GB/GB) Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only) HAYES, Martin, Alistair (GB/GB) GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road Stevenage, Hertfordshire SG1 1NY (GB) MILLS, Gail (GB/GB) GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road Stevenage Hertfordshire SG1 1NY (GB) SWANSON, Stephen (GB/GB) GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road Stevenage Hertfordshire SG1 1NY (GB) WALKER, Andrew, John (GB/GB) GlaxoSmithKline

Gunnels Wood Road Stevenage Hertfordshire SG1 1NY (GB). WILKINSON Mark (GB/GB) GlaxoSmithKline Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 1NY (GB).

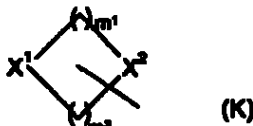
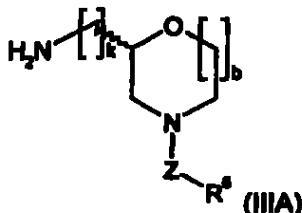
(74) Agent: GIDDINGS, Peter John (GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN9_5 1) 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(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, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LI, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (regional) ARIPO patent (CH, GM, KI, 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TC)

[Continued on next page]

(54) Title PROCESS FOR THE PREPARATION OF MORPHOLINE DERIVATIVES AND INTERMEDIATES THEREFOR



(57) Abstract Processes for the preparation of a compound of formula (IIIa)(I), or a salt thereof wherein Z represents a bond CO, SO₂, CR¹⁰R⁷(CH₂)₂, (CH₂)₂CR¹⁰R⁷, CHIR⁷(CH₂)₂¹⁰, CHR⁷(CH₂)₂S, CHIR⁷(CH₂)₂OCO, CHIR⁷(CH₂)₂CO, COCHR⁷(CH₂)₂, or SO₂CHIR⁷(CH₂)₂, R⁶ represents C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, aryl, heteroaryl, aryl-C₂₋₄ alkenyl, -CN or a group of formula Y²-J³, R⁷ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl, CONR⁸R⁹ or COOC₁₋₄ alkyl, and

b represent 1 or 2 such that a+b represents 2 or 3 n represents an integer from 0 to 4 M represents a C₃₋₈ cycloalkyl or C₃₋₈ cycloalkenyl group fused to a monocyclic aryl or monocyclic heteroaryl group J³ represents a moiety of formula (K), wherein X¹ represents oxygen, NR¹¹ or sulphur X² represents CH₂, oxygen, NR¹² or sulphur m¹ represents an integer from 1 to 3 and m² represents an integer from 1 to 3 provided that m¹+m² is in the range from 3 to 5 also provided that when both X¹ and X² represent oxygen, NR¹¹, NR¹² or sulphur m¹ and m² must both not equal less than 2, wherein (K) is optionally substituted by one or more (eg 1 or 2) Y¹-aryl, Y²-heteroaryl, Y²-CO-aryl, -CO-C₃₋₈ cycloalkyl, Y¹-CO-heteroaryl, -C₁₋₄ alkyl, Y¹-COOC₁₋₄ alkyl, Y²-COC₁₋₄ alkyl, Y²-W, Y²-CO-W, Y²-NR¹³R¹⁶, Y¹-CONR¹³R¹⁶, hydroxy, oxo, Y¹-SO₂NR¹³R¹⁶, Y²-SO₂C₁₋₄ alkyl, Y²-SO₂aryl, Y²-SO₂heteroaryl, Y²-NR¹⁴C₁₋₄ alkyl, Y²-NR¹⁵SO₂C₁₋₄ alkyl, Y²-NR¹⁵CONR¹³R¹⁶, Y²-NR¹⁴COOR¹⁷ or Y²-OCONR¹³R¹⁶ groups, and is optionally fused to a monocyclic aryl or heteroaryl ring; R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl R¹⁵ and R¹⁶ independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl or R¹⁵ and R¹⁶ together with the nitrogen atom to which they are attached may form a morpholine, piperidine or pyrrolidine ring R¹⁷ and R¹⁸ independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl W represents a saturated or unsaturated non-aromatic 5-7 membered ring containing between 1 and 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur optionally substituted with one or more C₁₋₄ alkyl, halogen or hydroxy groups Y¹, Y² and Y³ independently represent a bond or a group of formula -(CH₂)₂CR⁴(CH₂)₂- wherein R⁴ and R⁵ independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl or R⁴ and R⁵ may together with the carbon atom to which they are attached form a C₁₋₄ cycloalkyl group, and p and q independently represent an integer from 0 to 5 wherein p+q is an integer from 0 to 5 and k is 1 or 2, are disclosed

WO 03/082835 A1

WO 03/082835 A1



Published:

— with international search report

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

17

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AXP/PG4792	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/03343	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.03.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28.03.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D265/30		
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 30.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 17.06.2004
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 eprmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Scruton-Evans, I Teléfono No. +49 89 2399- 8012

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/03343

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-26 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-5 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

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

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/03343

**V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial;
citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones 1-5
	No:	Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-5

Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 1-5
	No:	Reivindicaciones

**2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada**

-Re Item V

Afirmación razonada de conformidad con la Regla 66.2(a)(II) respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

- D1: KATO S ET AL: 'NUEVAS BENZAMIDAS COMO AGENTES PROQUINETICOS GASTRICOS POTENTES 1. SINTESIS Y ESTRUCTURA- RELACIONES DE ACTIVIDAD DE N-2-MORFOLINIL)ALQUILBENZAMIDAS' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 33, no. 5, mayo de 1990 (1990-05), páginas 1406-1413, XP001037844 ISSN: 0022-2623
- D2: WO 02 26723 A (HARRISON LEE ANDREW; JUDD DUNCAN BRUCE (GB); GLAXO GROUP LTD (GB);) 4 de abril de 2002 (2002-04-04) citado en la solicitud
- D3: EP-A-0 995 746 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 26 de abril de 2000 (2000-04-26)
- D4: DE 24 47 732 A (WUELFING J A FA) 8 de abril de 1976 (1976-04-08)
- D5: MORIE T ET AL: 'SINTESIS ASIMETRICA DE LOS ENANTIOMEROS DE 2-AMINOMETIL-4-(4-FLUOROBENCIL)MORFOLINA, UN INTERMEDIARIO DE MOSAPRIDE, UN AGENTE GASTROPROQUINETICO' HETEROCICLOS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 38, no. 5, 1994, páginas 1033-1040, XP001037848 ISSN: 0388-5414
- D6: MORIE T ET AL: 'Síntesis y Actividades Biológicas de los Isómeros Ópticos de (MAS MENOS)-4-AMINO-5-COLORO-2-ETOXI-N-[4-(4-FLUOROBENCIL)-2-MORFOLINIL]METIL]BENZAMIDA (MOSAPRIDE)' CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY DE JAPON. TOKIO, JP, vol. 42, no. 4, 1994, páginas 877-882, XP002216378 ISSN: 009-2363
- D7: SAKURAI N ET AL: 'Síntesis y relaciones de estructura-actividad de 7-(2-aminoalquil)morfolinoquinolones como agentes anti-helicobacter pylori' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 16, 18 de agosto de 1998 (1998-08-18), páginas 2185-2190, XP004137243 ISSN: 0960-894X

El documento D2 fue publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud y por lo tanto no se tomará en consideración para esta opinión escrita.

Respecto al requerimiento de novedad (Artículo 33(2)) del PCT), la diferencia esencial entre el proceso de las reivindicaciones 1-3 y el de la técnica anterior D1 es el uso del enantiómero del compuesto XXI, con D4 en que aunque se expresa que se pueden utilizar materiales de partida ópticamente activos (ver la página 6, última línea), no se hace ninguna revelación específica y de D5 en que el compuesto XX no se utiliza. D6 revela una secuencia de reacción que difiere en que aunque se usen los mismos materiales de partida que en la reivindicación 3 de la presente solicitud, al compuesto intermedio 7 le falta el grupo A requerido en el producto final IIIB. El proceso de separación de la reivindicación 4 difiere de D7 y D3 en el uso de una encima. Por lo tanto, parece que el Artículo 33(2) del PCT se ha satisfecho.

Respecto del requerimiento del paso inventivo (Artículo 33(3) del PCT), las reivindicaciones 1-3, 5 y 4 se considerarán por separado.

Reivindicaciones 1-3, 5

Para este proceso para la preparación de los compuestos de fórmula IIIA, se considera que las técnicas anteriores más cercanas son D1, D4, D5 y D6. El problema que sustenta la presente solicitud parece haber sido la disposición de un nuevo proceso para la preparación de los compuestos de fórmula IIIA. La solución proporcionada por el Solicitante es el proceso de la reivindicación 1, con la variante de las reivindicaciones 2 y 3. Se considera que la reivindicación 3 no está actualmente completa, en que la reacción con por ejemplo ftalato ácido de potasio se requiere para llegar a un compuesto de la fórmula IIIB. Sin embargo, en general, la característica distintiva frente a frente las técnicas anteriores es el uso del enantiómero del compuesto XXI. Se afirma en D4 que pueden usarse materiales de partida ópticamente activos, así como la resolución de productos. Por lo tanto, como este proceso en 4 es el mismo que el de la presente solicitud, ya hay un incentivo para la persona experta en la técnica para usar los materiales de partida activos.

Además, D1 describe el proceso exacto, incluyendo el compuesto intermedio 9, y D5 y D6 también usan epiclorhidrin activo (aunque en un esquema de reacción algo diferente). Por lo tanto, se considera que la persona experta en la técnica tuvo suficiente incentivo para intentar el proceso de la presente solicitud, y por lo tanto el problema debe haber sido la disposición de un proceso adicional con ventajas inesperadas sobre la técnica anterior, y ante la ausencia de dichas ventajas, no puede considerarse que se haya satisfecho el Artículo 33(2) para las reivindicaciones 1-3 ni para el intermedario de la reivindicación 5.

Para la reivindicación 4, un problema diferente sustenta la invención, es decir el proceso para la separación de un compuesto de fórmula IIIB de su antípoda. La única característica distintiva frente a frente las técnicas anteriores D7 y D3 es el uso de una encima, pero esto se considera

22

que es únicamente otra variante comúnmente usada en la técnica para resolución, y por lo tanto no es en sí misma inventiva. Por lo tanto, no se satisface el Artículo 33(2) para la reivindicación 4.

La referencia en la página 1 debe ser a PCT/GB01/04350

25

PCT

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

Applicant's or agent's file reference AXPPG4792		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA18)	
International application No. PCT/EP 03/03343	International filing date (day/month/year) 27.03.2003	Priority date (day/month/year) 28.03.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D285.30			
Applicant GLAXO GROUP LIMITED			
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 6 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 807 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 68.2(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 30.09.2003		Date of completion of this report 17.06.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 623655 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4485		Authorized Officer Scruton-Evans, I Telephone No. +49 89 2369-8272 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

 International application No **PCT/EP 0303343**
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

1-26 as originally filed

Claims Numbers

1-5 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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/EP 03/03343**

**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	1-5
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-5
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-5
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

Re item V

Reasoned statement under Rule 66 2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

- D1 KATO S ET AL NOVEL BENZAMIDES AS SELECTIVE AND POTENT GASTRIC PROKINETIC AGENTS 1 SYNTHESIS AND STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIPS OF N (2 MORPHOLINYL)ALKYLBENZAMIDES JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY AMERICAN CHEMICAL SOCIETY WASHINGTON US vol 33 no 5 May 1990 (1990-05) pages 1406-1413 XP001037844 ISSN 0022 2623
- D2 WO 02 26723 A (HARRISON LEE ANDREW JUDD DUNCAN BRUCE (GB) GLAXO GROUP LTD (GB)) 4 April 2002 (2002-04-04) cited in the application
- D3 EP A-0 995 746 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 26 April 2000 (2000-04-26)
- D4 DE 24 47 732 A (WUELFING J A FA) 8 April 1976 (1976-04-08)
- D5 MORIE T ET AL 'ASYMMETRIC SYNTHESIS OF THE ENANTIOMERS OF 2 AMINOMETHYL-4 (4-FLUOROBENZYL)MORPHOLINE, AN INTERMEDIATE OF MOSAPRIDE A GASTROPROKINETIC AGENT' HETEROCYCLES ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B V AMSTERDAM NL vol 38 no 5 1994 pages 1033-1040 XP001037848 ISSN 0385-5414
- D6 MORIE T ET AL 'Synthesis and Biological Activities of the Optical Isomers OF (PLUS MINUS)-4-AMINO-5-CHLORO-2 ETHOXY N-4-(4-FLUOROBENZYL) 2-MORPHOLINYL-1-METHYLBENZAMIDE (MOSAPRIDE) CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN TOKYO JP vol 42 no 4 1994 pages 877-882 XP002216378 ISSN 0009-2363
- D7 SAKURAI N ET AL Synthesis and structure-activity relationships of 7 (2-aminoalkyl)morpholinoquinolones as anti helicobacter pylori agents BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS OXFORD GB vol 8 no 16 18 August 1998 (1998-08-18) pages 2185-2190 XP004137243 ISSN 0960-894X

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/EP 03/03343

Document D2 was published after the priority date of the present application and will thus not be taken into consideration for this written opinion

With regard to the requirement for novelty (Article 33(2) of the PCT) the essential difference between the process of claims 1-3 and that of the prior art D1 is the use of the enantiomer of the compound XXI with D4 in that although it is stated that optically active starting materials can be used (see page 6 last line) no specific disclosure is made and from D5 in that the compound XX is not employed D6 discloses a reaction sequence which differs in that although using the same starting materials as claim 3 of the present application the intermediate compound 7 is lacking the A group required in the end product IIIB The separation process of claim 4 differs from D7 and D3 in the use of an enzyme Article 33(2) of the PCT thus appears to have been satisfied

With regard to the requirement for inventive step (Article 33(3) of the PCT) the claims 1-3 5 and 4 will be dealt with separately

Claims 1-3 5

For this process for the preparation of the compounds of formula IIIA the closest prior arts are considered to be D1 D4 D5 and D6 The problem underlying the present application appears to have been the provision of a new process for the preparation of the compounds of formula IIIA The solution provided by the Applicant is the process of claim 1 with the variant of claims 2 and 3 It is considered that claim 3 is not actually complete in that the reaction with eg potassium phthalimide is required in order to arrive at a compound of formula IIIB However in general the distinguishing feature vis a vis the prior arts is the use of the enantiomer of compound XXI It is stated in D4 that the use of optically active starting materials can be used, as well as resolution of the products Thus as this process in 4 is the same as the present application there is already incentive for the man skilled in the art to use active starting materials Furthermore D1 describes the exact process including the intermediate compound 9 and D5 and D6 also use the active epichlorohydrin (albeit in a slightly different reaction scheme) Thus it is considered that the man skilled in the art had sufficient incentive to attempt the process of the present application and thus the problem must have been the provision of a further process with unexpected advantages re the prior art and in the absence of any such advantages Article 33(2) cannot be considered to have been satisfied for claims 1-3 nor for the intermediate of claim 5

For claim 4 a different problem underlies the invention namely the process for the separation of a compound of formula IIIAS from its antipode The only distinguishing feature vis a vis the prior arts D7 and D3 is the use of an enzyme but this is considered to be only another variant commonly used in the art for resolution and thus not in itself

INTERNATIONAL PRELIMINARY International application No **PCT/EP 03/03343**
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

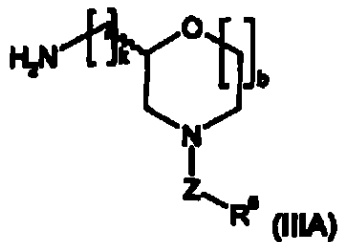
Inventive Article 33(2) is thus not satisfied for claim 4

The reference on page 1 should be to PCT/GB01/04350

**PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE MORFOLINA Y SUS
INTERMEDIARIOS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describen procedimientos de preparación de un compuesto de fórmula (IIIA)



o una sal del mismo;

en la que;

Z representa un enlace, CO, SO₂, CR¹⁰R⁷(CH₂)_n, (CH₂)_nCR¹⁰R⁷, CHR⁷(CH₂)_nO, CHR⁷(CH₂)_nS, CHR⁷(CH₂)_nOCO, CHR⁷(CH₂)_nCO, COCHR⁷(CH₂)_n o SO₂CHR⁷(CH₂)_n;

R⁸ representa alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquenil C₂₋₆, CN o un grupo de fórmula-Y²-J³;

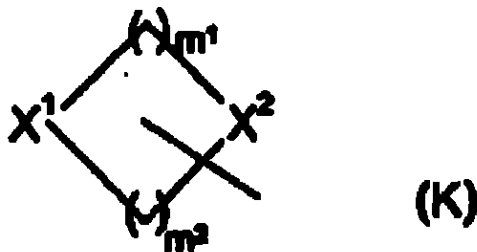
R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CONR⁹R⁸ o COO alquil C₁₋₆;

a y b representan 1 o 2, de manera que a+b representa 2 o 3;

n representa un entero de 0 a 4;

M representa un grupo cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquenilo C₃₋₆ condensado con un grupo arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico;

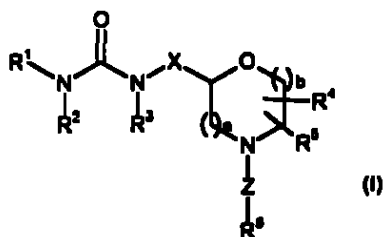
J³ representa un resto de fórmula (K):



PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE MORFOLINA Y SUS INTERMEDIARIOS

Esta invencion se refiere a nuevos procedimientos en particular a procedimientos de preparaci3n de ciertos derivados de morfolina

- 5 La solicitud de Patente numero PCT/GB01/04530 (Glaxo Group Limited) en tramite junto con la presente se refiere a ciertos derivados de urea morfolina de f3rmula (I)



- 10 en la que

R¹ representa alquilo C₁₋₆ alquenilo C₂₋₆ alquinilo C₂₋₆ aril Y¹ heteroaril Y¹ aril-(O)_x aril Y¹ aril-(O)_x heteroaril Y¹ heteroaril (O)_x-aril-Y¹ heteroaril (O)_x heteroaril Y¹ aril SO₂ Y¹ alquilo C₁₋₆ G Y¹ heteroaril G-aril Y¹ J¹ SO₂ Y¹ R¹⁷O(CO) alquenil C₂₋₆ Y¹ R¹⁷NHCO-Y¹ R¹⁷NHSO₂ Y¹ alquinil C₂₋₆ Y¹ alquenilo C₂₋₆ Y¹ aril-O Y¹ heteroaril O Y¹- alquil C₁₋₆ SO₂ Y¹ M Y¹ J¹-Y¹ J¹ CO-Y¹ aril CO Y¹ o cicloalquil C₃₋₈ Y¹ o cicloalquenil C₃₋₈ Y¹ dicho alquinilo C₂₋₆ y alquinil C₂₋₆ Y¹ pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo -OR¹⁷ dicho alquenilo C₂₋₆ puede estar opcionalmente sustituido por uno o m3s grupos -COOR¹⁷ y dicho cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o m3s

15

20 hidroxilos o grupos alquilo C₁₋₆

R² representa hidrogeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un grupo

209 571 hidroxi

en la que X^1 representa oxígeno, NR^{11} o azufre, X^2 representa CH_2 , oxígeno, NR^{12} o azufre, m^1 representa un entero de 1 a 3 y m^2 representa un entero de 1 a 3, con tal que m^1+m^2 esté en el intervalo de 3 a 5, y también con tal que cuando ambos X^1 y X^2 representan oxígeno, NR^{11} , NR^{12} o azufre, m^1 y m^2 no deben ser ambos iguales o menores que 2, en la que K está opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1 o 2) grupos- Y^3 arilo, - Y^3 -heteroarilo, - Y^3 -CO-arilo, -CO cicloalquil C_{3-6} , - Y^3 -CO-heteroarilo, -alquil C_{1-6} , - Y^3 -COO alquil C_{1-6} , Y^3 -CO alquil C_{1-6} , Y^3 -W, - Y^3 -COO-W, - Y^3 NR^{15} R^{16} , - Y^3 -CONR¹⁵R¹⁶, hidroxí, oxo, - Y^3 -SO₂ NR^{15} R^{16} - Y^3 -SO₂ alquil C_{1-6} , - Y^3 -SO₂ arilo, - Y^3 -SO₂ heteroarilo, - Y^3 -NR¹³ alquil C_{1-6} , - Y^3 -NR¹³SO₂ alquil C_{1-6} , - Y^3 -NR¹⁵R¹⁶, - Y^3 -NR¹³COOR¹⁴ o Y^3 - OCONR¹⁵R¹⁶ y está opcionalmente condensado con un anillo arílico o heteroarílico monocíclico; R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} representan, independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; R^{15} y R^{16} representan, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de morfolina, piperidina o pirrolidina; R^{17} y R^{18} representan, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; W representa un anillo no aromático saturado o insaturado, de 5-7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , halógeno o hidroxí; Y^1 , Y^2 , y Y^3 representan, independientemente, un enlace o un grupo de fórmula $(CH_2)_p$ CR^a R^d $(CH_2)_q$ en la que R^a y R^d representan, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} o R^a y R^d pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo C_{3-6} y p y q representan, independientemente, un entero de 0 a 5 en la que p +q es un entero de 0 a 5; y, k es 1 o 2.

2

R^1 representa hidrogeno o alquilo C_{1-4}

o R^1 y R^2 pueden formar junto con el atomo de nitrógeno al que están unidos un grupo de formula J^2 en el que dicho atomo de nitrogeno sustituye bien a X^1 o a X^2

t representa 0 o 1

5 X representa etileno o un grupo de formula CR^eR^f en la que R^e y R^f representan independientemente, hidrogeno o alquilo C_{1-4} o R^e y R^f pueden formar junto con el atomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C_{3-4}

R^4 v R^5 representa, independientemente hidrogeno o alquilo C_{1-4}

Z representa un enlace CO SO_2 $CR^{10}R^7(CH_2)_n$ $(CH_2)_nCR^{10}R^7$ $CHR^7(CH_2)_nO$
 10 $CHR^7(CH_2)_nS$ $CHR^7(CH_2)_nOCO$ $CHR^7(CH_2)_nCO$ $COCHR^7(CH_2)_n$ o
 $SO_2CHR^7(CH_2)_n$

R^6 representa alquilo C_{1-4} alquenilo C_{2-4} arilo heteroarilo aril- C_{2-4} alquenil
 CN o un grupo de fórmula $-Y^2 J^3$

R^7 representa hidrógeno alquilo C_{1-4} , $CONR^8R^9$ o alquilo $COOC_{1-4}$

15 a y b representan 1 o 2 de manera que $a+b$ representa 2 o 3

G representa $-SO_2$ SO_2NR^{18} $NR^{18}SO_2$ $NR^{18}CO-$ CO o $-CONR^{18}$

n representa un entero de 0 a 4

M representa un cicloalquilo C_{3-4} o un grupo cicloalquenilo C_{3-4} condensado con un grupo arilo monociclico o heteroarilo monociclico

20 J^1 J y J^1 representan, independientemente un resto de formula (K)



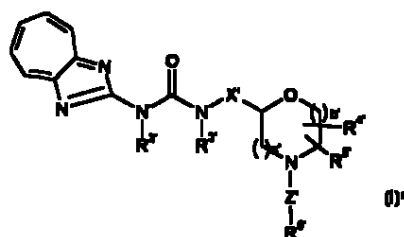
- en la que X^1 representa oxígeno NR^{11} o azufre X^2 representa CH_2 oxígeno NR^{12} o azufre m^1 representa un entero de 1 a 3 y m^2 representa un entero de 1 a 3 con tal que m^1+m^2 es en el intervalo de 3 a 5 y también con tal que cuando ambos X^1 y X^2 representan oxígeno NR^{11} NR^{12} o azufre, m^1 y m^2 no deben ser ambos menores de 2
- 5 en la que K está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1 o 2)
 Y^1 anillo Y^1 heteroanillo Y^3 CO anillo COC_{3-4} cicloalquilo Y^3 CO heteroanillo
alquilo C_{1-4} , Y^3 COO-alquilo C_{1-4} Y^3 -CO alquilo C_{1-4} Y^3 W Y^3 -CO-W Y^3 $NR^{15}R^{16}$
 Y^3 -CONR¹⁵R¹⁶ hidroxilo oxo Y^3 SO₂NR¹⁵R¹⁶ Y^3 SO₂alquilo C_{1-4} Y^3 SO₂anillo Y^3
SO₂heteroanillo Y^1 NR¹³alquilo C_{1-4} Y^3 NR¹³SO₂alquilo C_{1-4} Y^3 NR¹³CONR¹⁵R¹⁶
- 10 Y^1 NR¹¹COOR¹⁴ o Y^1 OCONR¹⁵R¹⁶ y está condensado opcionalmente, con un anillo monocíclico o a un anillo heteroarílico
- R^8 R^9 R^{10} R^{11} R^{12} R^{13} y R^{14} representan independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4}
- R^{14} y R^{16} representan, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} o R^{15} y R^{16}
- 15 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de morfolina piperidina o pirrolidina
- R^{17} y R^{18} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4}
- W representa un anillo saturado o insaturado no aromático de 5-7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno oxígeno o azufre,
- 20 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} halógeno o grupos hidroxilo
- Y^1 Y^2 y Y^3 representan, independientemente, un enlace o un grupo de fórmula $(CH_2)_pCR^d(CH_2)_q-$ en el que R y R^d representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} o R y R^d pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C_{3-4} y p y q representan, independientemente, un entero
- 25 de 0 a 5 en la que $p+q$ es un entero de 0 a 5

4

y sales y solvatos del mismo;

con las condiciones de que;

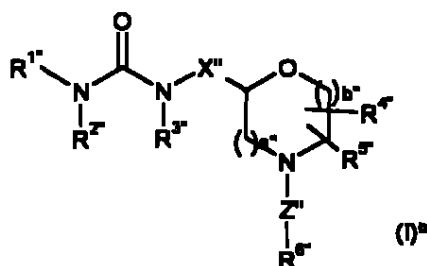
el compuesto de fórmula (I) no sea un compuesto de fórmula (I)^a:



5

en la que R² representa hidrógeno o alquilo inferior (específicamente alquilo C₁₋₄); R³ representa hidrógeno; X' representa metileno o etileno; a' y b' representan ambos 1; R⁴ y R⁵ representan ambos hidrógeno; y en la que el resto -Z¹-R⁶ representa halobencilo, y;

10 el compuesto de fórmula (I) no sea un compuesto de fórmula (I)^b:

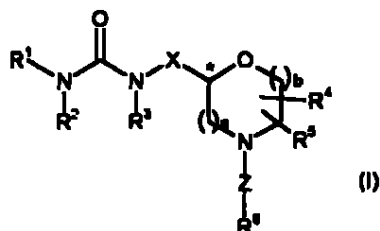


en la que R^{1'} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo cicloalquil C₃₋₆ alquil C₁₋₄, un grupo arilo o un grupo aril C₁₋₄ alquilo (particularmente en el que arilo representa fenilo o naftilo) en la que el resto arilo del grupo arilo o grupo aril C₁₋₄ alquilo puede estar sustituido, e opcionalmente,

15

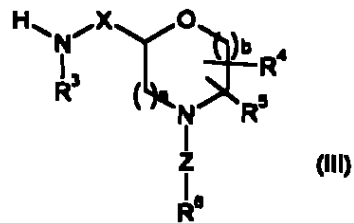
- con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ o un grupo amino; R² representa hidrógeno; R³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; Xⁿ representa metileno; aⁿ y bⁿ representan ambos 1; R⁴ y R⁵ representan ambos hidrógeno; y en la que el resto -Zⁿ-R⁶ representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aril C₁₋₄ alquilo (particularmente en la que arilo representa fenilo o naftilo), un grupo heteroaril C₁₋₄ alquilo (particularmente en la que heteroarilo representa 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo o 1H-indol-3-ilo), un grupo ariloxi C₂₋₅ alquilo o un grupo pirrolidinilcarbonil C₁₋₄ alquilo, pudiendo estar el resto arilo de dichos grupos opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ o un grupo amino.

Los compuestos de fórmula (I) poseen un átomo de carbono quiral en la posición marcada con '*' y, por tanto, pueden existir como enantiómeros.



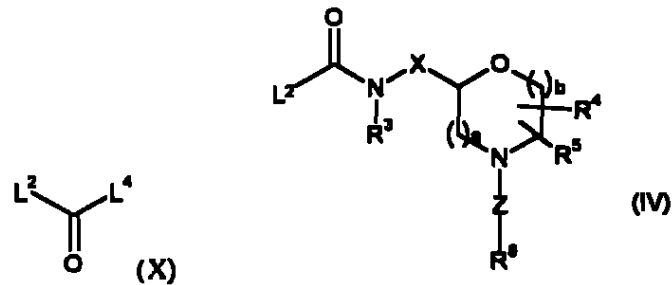
- El documento PCT/GB01/04530 describe también un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) en el que los enantiómeros del mismo se pueden preparar mediante una combinación de una síntesis no quiral con una etapa de resolución. Ejemplos de dicha etapa de resolución son la cromatografía líquida de alta resolución quiral preparativa (HPLC quiral preparativa) y la cristalización fraccionada de sales diastereoisoméricas. En particular, en el documento PCT/GB01/04530 se describe que se puede preparar un enantiómero de un compuesto de fórmula (I) mediante la resolución de una modificación racémica de un compuesto de fórmula (III)

6



en la que;

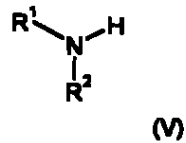
- R^3 , a, b, R^4 , R^5 , Z, y R^6 son tal y como se han definido en la fórmula (I) anterior;
 5 por cristalización fraccionada de una sal diastereisomérica del mismo, seguido de
 reacción del enantiómero resuelto del compuesto de fórmula (III) con un compuesto de
 fórmula (X) dando un compuesto de fórmula (IV)



en la que;

- 10 L^2 y L^4 son grupos salientes, y R^3 , a, b, R^4 , R^5 , Z, y R^6 son tal y como se han
 definido en la fórmula (I) anterior;

Seguido de la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula
 (V)

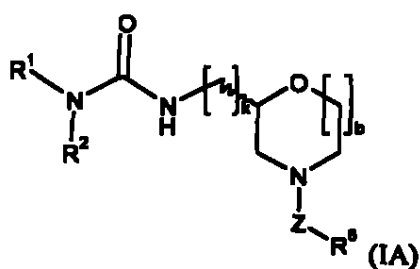


15

en la que;

R^1 y R^2 son tal y como se han definido en la fórmula (I) anterior;
dando un compuesto de fórmula (I).

Recientemente se han descubierto procedimientos alternativos de preparación de
5 enantiómeros de ciertos compuestos de fórmula (I), que tienen la fórmula (IA)

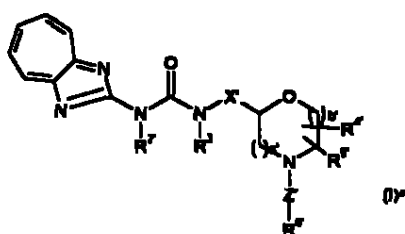


en la que;

R^1 , R^2 , b , Z , y R^6 son tal y como se han definido para la fórmula (I), y;
10 k es 1 o 2;

y sales y solvatos de los mismos, con las condiciones de que;

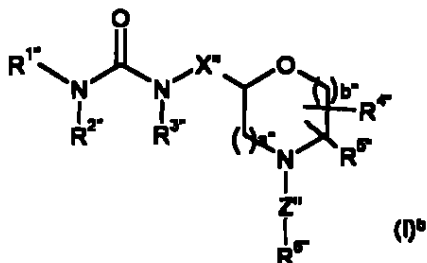
el compuesto de fórmula (IA) no sea un compuesto de fórmula (I)^a:



15

en la que $R^{2'}$ representa hidrógeno o alquilo inferior (específicamente alquilo C_{1-4}); $R^{3'}$ representa hidrógeno; X' representa metileno o etileno; a' y b' representan ambos 1; $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan ambos hidrógeno; y en la que el resto $-Z'-R^{6'}$ representa halobencilo, y, el compuesto de fórmula (IA) no sea un compuesto de fórmula (I)^h:

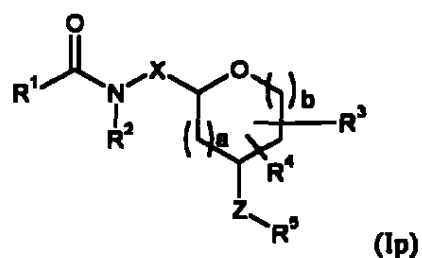
5



en la que $R^{1''}$ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6} , un grupo cicloalquil C_{3-6} alquil C_{1-4} , un grupo arilo o un grupo aril C_{1-4} alquilo (particularmente en la que arilo representa fenilo o naftilo) en la que el resto arilo del grupo arilo o grupo aril C_{1-4} alquilo pueda estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} o un grupo amino; $R^{2''}$ representa hidrógeno; $R^{3''}$ representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; X'' representa metileno; a'' y b'' representan ambos 1; $R^{4''}$ y $R^{5''}$ representan ambos hidrógeno; y en la que el resto $-Z''-R^{6''}$ representa a un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo aril C_{1-4} alquilo (particularmente en la que arilo representa fenilo o naftilo), un grupo heteroaril C_{1-4} alquilo (particularmente en la que heteroarilo representa 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo o 1H-indol-3-ilo), un grupo ariloxi C_{2-3} alquilo o un grupo pirrolidinilcarbonil C_{1-4} alquilo en el que el resto arilo de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} o un grupo amino.

A1.

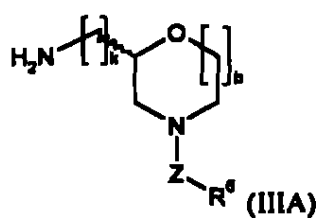
La solicitud de Patente Internacional número WO 02/26722 (Glaxo Group Limited) en trámite junto con la presente describe ciertos compuestos de fórmula (Ip)



5 y sus procedimientos de preparación, incluyendo procedimiento de preparación de los enantiómeros de compuestos de fórmula (Ip).

Estos procedimientos implican la síntesis quiral de ciertos compuestos de fórmula (III).

Según esto, en un primer aspecto, se proporciona un procedimiento de
10 preparación de un compuesto de fórmula (IIIA)



o una sal del mismo;

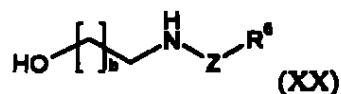
en la que;

15 b, Z, y R⁶ son tal y como se han definido para la fórmula (I) anterior, y;

k es 1 o 2;

dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XX)

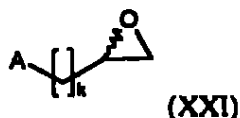
10



en la que;

b, Z, y R^6 son tal y como se han definido para la fórmula (I);
con un enantiómero de un compuesto de fórmula (XXI)

5



en la que;

A es un grupo amino protegido y k es 1 o 2;

Seguida de la desprotección del grupo amino dando un compuesto de fórmula (IIIA).

10 Los grupos protectores adecuados para aminas incluyen ftalimida.

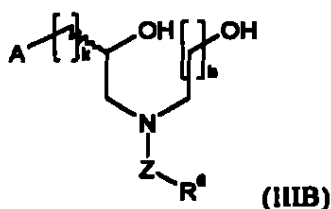
El compuesto de fórmula (IIIA) se prepara, típicamente, a partir de los compuestos de fórmula (XX) y un enantiómero de un compuesto (XXI) en condiciones de Mitsunobu de la siguiente manera:

Típicamente, se agita una mezcla del compuesto de fórmula (XX) y un
15 enantiómero de un compuesto de fórmula (XXI) en un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano o tolueno, convenientemente durante 2-36 horas a una temperatura adecuada, convenientemente a la temperatura de reflujo de la mezcla, en una atmósfera inerte, convenientemente una atmósfera de nitrógeno. Después se añade más disolvente, convenientemente tolueno o tetrahidrofurano, y la mezcla se enfría,
20 convenientemente a 0-40°C. Se añade una fosfina, convenientemente trifenilfosfina, y la mezcla se agita hasta que se disuelven todos los sólidos. Después se añade un azodicarboxilato, convenientemente diisopropilazodicarboxilato, durante un periodo de tiempo, convenientemente 5-120 minutos, mientras que se mantiene la temperatura por

debajo de 40°C. La mezcla se agita a una temperatura adecuada, convenientemente 20-40°C. Si fuera necesario, se puede añadir más reactivos de fosfina y azodicarboxilato. Después de otro periodo, la mezcla de reacción se concentra para que disminuya de volumen. Se añade un alcohol adecuado, convenientemente metanol o alcohol *iso*-propílico, y se repite la etapa de concentración. Esto se repite si fuera necesario. Después se añade más alcohol y la mezcla se puede calentar hasta una temperatura convenientemente entre 55-75°C. Después de un periodo adecuado, convenientemente 20-45 minutos, la pasta resultante se enfría, convenientemente hasta 15-25°C, y después se deja que repose, convenientemente durante 1.5-3 horas; después de este tiempo el producto se aísla por filtración. El lecho filtrante se lava con más alcohol y después se seca *in vacuo* a 35-45°C dando el compuesto de fórmula (IIIA) protegido.

El compuesto de fórmula (IIIA) protegido se puede desproteger dando el compuesto de fórmula (IIIA) usando condiciones estándar adecuadas para eliminar el grupo protector particular, por ejemplo las condiciones descritas en *P J Kocienski, Protecting Groups, (1994), Thieme.*

En otro aspecto, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (IIIA) protegido descrito anteriormente también se puede llevar a cabo en dos etapas, en las que se aísla un compuesto intermedio de fórmula (IIIB);



en la que;

k Z R⁶ y b son tal y como se han definido anteriormente para la fórmula (IIIA)
v A es tal y como se ha definido para la fórmula (XXI)

Tipicamente se agita una mezcla del compuesto de fórmula (XX) y un
enantiomero de un compuesto de formula (XXI) en un disolvente adecuado como por
ejemplo tetrahidrofurano alcohol C₃₋₄ tolueno N metilpirrolidinona y N N
5 dimetilformamida, convenientemente durante 2-36 horas a una temperatura adecuada,
convenientemente a la temperatura de reflujo de la mezcla en una atmósfera inerte,
convenientemente una atmósfera de nitrógeno Si fuera necesario se añade mas
compuesto de fórmula (XX) y la mezcla se calienta a una temperatura adecuada,
10 convenientemente a la temperatura de reflujo de la mezcla, en una atmósfera inerte,
convenientemente una atmosfera de nitrógeno durante un periodo de tiempo adecuado
Despues, la mezcla de reaccion se enfría, convenientemente a 20-25°C, y el compuesto
precipita mediante la adicion de un codisolvente adecuado convenientemente éter de
diisopropilo El compuesto de formula (IIIB) se aísla por filtracion se lava con mas
15 codisolvente y se seca *in vacuo*

Alternativamente, se puede preparar un compuesto de fórmula (IIIB) por
reaccion de un compuesto de fórmula (XXII)



20

con un compuesto de fórmula (XX)

Segun esto se proporciona también un procedimiento de preparación de un
compuesto de formula (IIIB) dicho procedimiento comprende la reaccion de un
compuesto de formula (XXII) con un compuesto de fórmula (XX)

Típicamente, se agita una mezcla del compuesto de fórmula (XX) y un compuesto de fórmula (XXII) en un disolvente adecuado, como por ejemplo éter de metiltercbutilo, alcohol C₁₋₄, tolueno, N-metilpirrolidinona y N,N-dimetilformamida, convenientemente durante 2-36 horas a una temperatura adecuada, convenientemente a temperatura ambiente, en una atmósfera inerte, convenientemente una atmósfera de nitrógeno. Llegados a punto se puede usar un tratamiento acuoso. Se añade un disolvente adecuado, convenientemente N-metilpirrolidinona y N,N-dimetilformamida, a la mezcla de reacción, y después itálimida potásica. La mezcla se agita, convenientemente durante 2-6 horas, a una temperatura adecuada, convenientemente 90-110°C. Después, la mezcla de reacción se refrigera, convenientemente a 50-80°C, y el compuesto se cristaliza por adición de los codisolventes adecuados, convenientemente una mezcla de alcohol C₁₋₄ y agua. Después, la mezcla de reacción se enfría, convenientemente a 0-10°C. El compuesto de fórmula (IIIB) se aísla por filtración, se lava con más codisolvente y se seca a vacío.

Por tanto, un compuesto de fórmula (IIIA) protegido se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (IIIB) usando el procedimiento previamente descrito.

Los compuestos de fórmula (XX) y los enantiómeros de un compuesto de fórmula (XXI) y (XXII) son compuestos conocidos, disponibles en el mercado, o se pueden preparar por analogía con procedimiento conocidos, por ejemplo los descritos en los textos de referencia de metodología de síntesis como por ejemplo *J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience*.

El compuesto de fórmula (IIIA) es conocido y se describe en *J. Med. Chem.*, 1991, 34(2), 616-624.

El enantiómero del compuesto de fórmula (IIIA), siendo el compuesto de fórmula (IIIAS) también se puede aislar de una mezcla del compuesto de fórmula

(IIIAS) y su antípoda, típicamente una modificación racémica, por resolución enzimática. Se puede preparar una mezcla del compuesto de fórmula (IIIAS) y su antípoda usando una mezcla de los enantiómeros de un compuesto de fórmula (XXI) en el procedimiento descrito anteriormente. Se puede preparar una modificación racémica de los enantiómeros del compuesto de fórmula (XXI) usando procedimiento bien conocidos en la técnica.

Según esto, en otro aspecto se proporciona, un procedimiento de separación de un compuesto de fórmula (IIIAS);



en la que;

k, b, Z, y R⁶ son tal y como se han definido para la fórmula (IIIA);

a partir de su antípoda, dicho procedimiento comprende la reacción de la mezcla de un compuesto de fórmula (IIIAS) y su antípoda con una enzima y un dador de enzima adecuado, como por ejemplo un éster de alquilo de un ácido alcanoico C₄₋₈. Una enzima adecuada es Lipasa PS-C "Amano" II.

Típicamente, a una disolución de una mezcla de un compuesto de fórmula (IIIAS) y su antípoda y una mezcla de un disolvente adecuado, convenientemente éter de tercbutilmetilo, y un dador de acilo adecuado, convenientemente octanoato de etilo, se le añade la enzima, convenientemente Lipasa PS-C "Amano" II, en una atmósfera inerte, convenientemente una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a temperatura elevada, convenientemente 25-35°C durante un periodo de tiempo adecuado,

47

convenientemente 6-8 horas. La enzima se elimina por filtración a vacío. Se añade agua desionizada al filtrado, se ajusta el pH de la disolución bifásica resultante a pH 4-5 y se separan las capas. Se añade un disolvente no polar adecuado a la fase acuosa, convenientemente diclorometano, y el pH de la mezcla bifásica resultante se ajusta a pH 6-7. Después, se separan las capas. Se añade un disolvente no polar adecuado a la fase acuosa, convenientemente diclorometano, y se ajusta el pH de la mezcla bifásica resultante a 9-10. Después se separan las capas y el disolvente no polar se elimina a vacío dando un compuesto de fórmula (IIIAS).

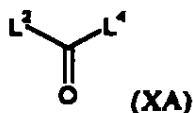
Para cualquiera de las reacciones o procedimientos descritos en la presente memoria, se pueden utilizar procedimientos convencionales de calentamiento y refrigeración, por ejemplo un manto eléctrico calefactor y baños de hielo/sal, respectivamente.

Convenientemente, la estereoquímica absoluta de un compuesto de fórmula (IIIA) en la posición marcada con "*" es tal y como se muestra en la fórmula (IIIAS).

Por tanto, los compuestos de fórmula (IA) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IIIA) de la siguiente manera:

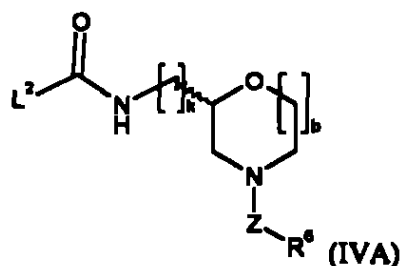
El compuesto de fórmula (IIIA) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XA)

20



en la que;

L^2 y L^4 representan grupos salientes en la que L^2 y L^4 son iguales o L^4 representa un grupo saliente que es más lábil que L^2 , para formar un compuesto de fórmula (IVA)



en la que;

L^2 , k , b , Z , y R^6 son tal y como se han definido anteriormente en la presente
5 memoria.

El compuesto de fórmula (IVA) se hace reaccionar, a su vez, con un compuesto de fórmula (VA)



10

en la que R^1 y R^2 son tal y como se han definido en la fórmula (I) anterior, dando un compuesto de fórmula (IA).

Los compuestos de fórmula (XA), y (VA) también se conocen, son compuestos disponibles en el Mercado o se pueden preparar por analogía con procedimientos
15 conocidos, por ejemplo, los descritos en los textos de referencia de metodología de síntesis como por ejemplo *J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience*.

Las sales adecuadas de los compuestos de fórmula (IIIA) son aquellas que pueden ser útiles en cuanto al aislamiento o manejo del compuesto de fórmula (IIIA) o
20 aquellas que pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (IA) y sus sales fisiológicamente aceptables. Si fuera apropiado, se pueden derivar sales de adición

de ácido de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo tartratos, clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, benzoatos, citratos, succinatos, lactatos, tartratos, fumaratos, maleatos, 1-hidroxi-2-naftoatos, palmoatos, metanosulfonatos, formiatos o trifluoracetatos. Las sales de los compuestos de fórmula (IIIA) se pueden
5 preparar mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

Se considera que el compuesto de fórmula (IIIB) es nuevo.

Según esto, en un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (IIIB) o una sal del mismo.

Las sales adecuadas de los compuestos de la invención son aquellas que pueden
10 ser útiles en cuanto al aislamiento o manejo de los compuestos de la invención. Si fuera apropiado, se pueden derivar sales de adición de ácido de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo tartratos, clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, benzoatos, citratos, succinatos, lactatos, tartratos, fumaratos, maleatos, 1-hidroxi-2-naftoatos, palmoatos, metanosulfonatos, formiatos o trifluoracetatos. Las sales de los
15 compuestos de la invención se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

Un compuesto de fórmula (IA) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (IIIA) de la siguiente manera.

Típicamente, un compuesto de fórmula (IIIA) en un primer disolvente adecuado
20 se hace reaccionar con N,N'-carbonildiimidazol en el mismo disolvente a temperatura reducida, convenientemente una temperatura en el intervalo -10 - 20 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 5-60 minutos. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, diclorometano, alcohol C₂₋₄, acetato de isopropilo, N-metilpirrolidinona y N,N-dimetilformamida. La mezcla es caliente hasta una
25 temperatura adecuada, convenientemente 5-30°C y se mantiene a esta temperatura

durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 10-60 minutos. Después se añade el compuesto de fórmula (VA), la mezcla se calienta hasta una temperatura elevada adecuada, por ejemplo una temperatura en el intervalo 40-65°C, y se agita durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 60-360 minutos. Después, la reacción se 5 enfría hasta una temperatura adecuada, y se añade un segundo disolvente adecuado, por ejemplo acetato de isopropilo, seguido de una disolución acuosa de una sal ácida adecuada, como por ejemplo dihidrogenofosfato de potasio o ácido acético. La disolución se clarifica, si fuera necesario, se elimina la capa acuosa inferior y la capa orgánica superior se lava con más disolución de sal ácida, y después con agua. La fase 10 orgánica se destila a presión atmosférica para eliminar el primer disolvente y dejar una pasta o disolución del compuesto de fórmula (IA) en el segundo disolvente. El compuesto de fórmula (IA) se puede aislar por filtración o evaporación del disolvente, si fuera apropiado.

Un compuesto de fórmula (Ip) se puede preparar a partir de un compuesto de 15 fórmula (IIIA) y un compuesto de fórmula R^1 -COOH en la que R^1 es tal y como se ha definido para la fórmula (Ip) de la siguiente manera.

Típicamente, se trata una disolución de un compuesto de fórmula R^1 -COOH in N,N-dimetilformamida en una atmósfera inerte, convenientemente una atmósfera de nitrógeno, con O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametilamonio hexafluorofosfato 20 y N,N-diisopropiletilamina y después con una disolución de un compuesto de fórmula (IIIA) en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, y la mezcla se agita a 18-30°C durante 2-8 horas. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo. La disolución se lava con ácido cítrico acuoso al 10%, salmuera, hidrógeno carbonato de sodio acuoso 25 saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío.

Las sales adecuadas de los compuestos de fórmula (IA) y (Ip) incluyen sales fisiológicamente aceptables y sales que pueden no ser fisiológicamente aceptables pero que pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (IA) y (Ip) y sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Si fuera apropiado, se derivan sales de
 5 adición de ácido a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, benzoatos, citratos, succinatos, lactatos, tartratos, fumaratos, maleatos, 1-hidroxi-2-naftoatos, palmoatos, metanosulfonatos, formiatos o trifluoracetatos. Ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

Las sales y solvatos de los compuestos de fórmula (IA) y (Ip) se pueden preparar
 10 mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

Los grupos protectores adecuados para cualquiera de las reacciones anteriores son los que se usan convencionalmente en la técnica. Los procedimientos de formación y retirada de dichos grupos protectores son los procedimientos convencionales apropiados para proteger la molécula, por ejemplo los procedimientos discutidos en los
 15 textos de referencia de metodología de síntesis como por ejemplo *P J Kocienski, Protecting Groups, (1994), Thieme*.

Convenientemente, el grupo R^1 variable de los compuestos fórmula (IA) y (VA) representa alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , aril- Y^1 -, heteroaril- Y^1 -, aril-(O)_n-aril- Y^1 -, aril-(O)_n-heteroaril- Y^1 -, heteroaril-(O)_n-aril- Y^1 -, heteroaril-(O)_n-heteroaril- Y^1 -,
 20 aril- SO_2 - Y^1 -, alquil C_{1-6} -G- Y^1 -, J^1 - SO_2 - Y^1 -, $R^{17}O(CO)$ -alquenil C_{2-6} - Y^1 -, alquinil C_{2-6} - Y^1 -, alquenil C_{2-6} - Y^1 -, aril-O- Y^1 -, heteroaril-O- Y^1 -, alquil C_{1-6} - SO_2 - Y^1 -, M- Y^1 -, J^1 - Y^1 -, J^1 -CO- Y^1 -, aril-CO- Y^1 - o cicloalquilo C_{3-8} - Y^1 - o cicloalquenil C_{3-8} - Y^1 -, dicho alquinil C_{2-6} y alquinil C_{2-6} - Y^1 puede estar opcionalmente sustituido con un grupo $-OR^{17}$ y dicho cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más
 25 grupos hidroxilo o alquilo C_{1-6} ;

J^1 , J^2 y J^3 representan, independientemente, un resto de fórmula (K):



En la que X^1 representa oxígeno, NR^{11} o azufre, X^2 representa CH_2 , oxígeno, NR^{12} o azufre. m^1 representa un entero de 1 a 3 y m^2 representa un entero de 1 a 3, con tal que $m^1 + m^2$ esté en el intervalo de 3 a 5, también con tal que cuando ambos X^1 y X^2 representan oxígeno, NR^{11} , NR^{12} o azufre, m^1 y m^2 no deben ser ambos menores o iguales que 2, en la que K está opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1 o 2) grupos $-Y^3$ -arilo, $-Y^3$ -heteroarilo, $-Y^3$ -CO-arilo, $-Y^3$ -CO-heteroarilo, -alquil C_{1-6} , $-Y^3$ -COO alquil C_{1-6} , $-Y^3$ -CO alquil C_{1-6} , $-Y^3$ -W, $-Y^3$ -CO-W, $-Y^3$ - $NR^{15}R^{16}$, $-Y^3$ -CONR¹⁵R¹⁶, hidroxilo, oxo, $-Y^3$ -SO₂NR¹⁵R¹⁶, $-Y^3$ -SO₂ alquil C_{1-6} , $-Y^3$ -SO₂arilo, $-Y^3$ -SO₂heteroarilo, $-Y^3$ -NR¹³ alquilo C_{1-6} , $-Y^3$ -NR¹³SO₂ alquilo C_{1-6} , $-Y^3$ -NR¹³CONR¹⁵R¹⁶, $-Y^3$ -NR¹³COOR¹⁴ o $-Y^3$ -OCONR¹⁵R¹⁶, y está opcionalmente condensado con un arilo monocíclico o anillo heteroarílico.

Convenientemente, el grupo R^2 variable de los compuestos de fórmula (IA) y (VA) representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Más convenientemente, el grupo R^1 variable de los compuestos de fórmula (IA) y (VA) representa alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , aril- Y^1 -, heteroaril- Y^1 -, aril-(O)_n-aril- Y^1 -, aril-(O)_n-heteroaril- Y^1 -, heteroaril-(O)_n-aril- Y^1 -, heteroaril-(O)_n-heteroaril- Y^1 -, alquenil C_{2-6} - Y^1 -, aril-O- Y^1 -, heteroaril-O- Y^1 -, alquil C_{1-6} -SO₂- Y^1 -, M- Y^1 -, $-Y^1$ -J¹, $-Y^1$ -CO-J¹ o cicloalquil C_{3-8} - Y^1 - o cicloalquenil C_{3-8} - Y^1 -; dicho cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo o alquilo C_{1-6} .

J^1 , J^2 y J^3 representan, independientemente, un resto de fórmula (K):



en la que X^1 representa oxígeno, nitrógeno, NR^{11} o azufre, X^2 representa CH_2 , oxígeno, nitrógeno, NR^{12} o azufre, m^1 representa un entero de 1 a 3, m^2 representa un entero de 1 a 3, con tal que m^1+m^2 esté en el intervalo de 3 a 5, también con tal que cuando X^2 representa oxígeno, nitrógeno, NR^{12} o azufre, m^1 y m^2 no deben ser ambos menores o iguales que 2, en la que K está opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1 o 2) grupos $-Y^3$ -arilo, $-Y^3$ -heteroarilo, $-Y^3$ -CO-arilo, $-Y^3$ -CO-heteroarilo, -alquil C_{1-6} , $-Y^3$ -COO alquil C_{1-6} , $-Y^3$ -CO alquil C_{1-6} , $-Y^3$ -W, $-Y^3$ -CO-W, $-Y^3$ - $NR^{15}R^{16}$, $-Y^3$ -CONR¹⁵R¹⁶, hidroxí, oxo, $-Y^3$ -SO₂NR¹⁵R¹⁶, $-Y^3$ -SO₂ alquil C_{1-6} , $-Y^3$ -SO₂arilo, $-Y^3$ -SO₂heteroarilo, $-Y^3$ -NR¹³ alquil C_{1-6} , $-Y^3$ -NR¹³SO₂ alquil C_{1-6} , $-Y^3$ -NR¹³CONR¹⁵R¹⁶, $-Y^3$ -NR¹³COOR¹⁴ o $-Y^3$ -OCONR¹⁵R¹⁶ y está opcionalmente condensado con un arilo monocíclico o a un anillo heteroarílico.

Más convenientemente, el grupo R^2 variable de los compuestos de fórmula (IA) y (VA) representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Los valores preferidos de Z para los compuestos de fórmula (IIIA), (XX), y (IA) son aquellos en los que Z representa un enlace, CO, SO₂, $CR^{10}R^7(CH_2)_n$, $CHR^7(CH_2)_nO$, $CHR^7(CH_2)_nS$, $CHR^7(CH_2)_nOCO$, o $CHR^7(CH_2)_nCO$.

Las referencias a "arilo" incluyen referencias a anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos (por ejemplo, fenilo) y anillos aromáticos carbocíclicos bicíclicos (por ejemplo, naftilo) y las referencias a "heteroarilo" incluyen referencias a anillos aromáticos heterocíclicos mono- y bicíclicos que contienen 1-3 heteroátomos

seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Las referencias a "heteroarilo" se pueden extender también para incluir las referencias a anillos aromáticos heterocíclicos mono- y bicíclicos que contienen 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos monocíclicos incluyen, por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo. Más ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos monocíclicos incluyen pirazinilo, tetrazolilo o imidazolilo. Ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos incluyen, por ejemplo, quinolinilo o indolilo. Más ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos incluyen benzimidazolilo. Aún más ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos incluyen dihidrobenzofuranilo y pirrolopiridinilo. Los anillos aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₆, ciano, hidroxilo, nitro, amino, W, -N(CH₃)₂, -NHCO alquil C₁₋₆, -OCF₃, -CF₃, -COO alquil C₁₋₆, -OCHF₂, -SCF₃, -CONR¹⁹R²⁰, -SO₂NR¹⁹R²⁰ (en la que R¹⁹ y R²⁰ representan, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈), -NHSO₂CH₃, -SO₂CH₃ o -SCH₃. Otro sustituyente de los anillos aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos puede ser -COOH. Otros sustituyentes más de anillos aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos pueden ser -CH₂N(CH₃)₂ o uno o más grupos -SH, en la que se debe comprender que dicho grupo se puede tautomerizar para formar un grupo =S.

Ejemplo del grupo M incluyen tetrahidronaftalenilo.

Ejemplos del grupo W incluyen piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y piperazinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, halógeno, o grupos hidroxilo.

Los ejemplos del grupo J^1 incluyen N-(COOCH₂CH₃)-piperidin-4-ilo, N-(CH₃)-piperidin-4-ilo, N-(COCH₃)-piperidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o N-morfolinilo. Más ejemplos del grupo J^1 incluyen N-(ciclopropilcarbonil)-piperidin-4-ilo, N-(metilsulfonyl)-piperidin-4-ilo, tiopiranilo y tetrahidrotienilo.

- 5 Los ejemplos del grupo J^2 incluyen (4-fenil)-piperidin-1-ilo, (4-COOCH₂CH₃)-piperazin-1-ilo, (2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il-metil))-piperidin-1-ilo, N-morfolinilo, (4-N(CH₃)₂)-piperidin-1-ilo, (4-(3-fluorofenil))-piperazin-1-ilo, (4-(4-fluorofenil))-piperazin-1-ilo, (4-pirimidinil)-piperazin-1-ilo, (4-CH₃)-piperazin-1-ilo, (4-CONH₂)-piperidin-1-ilo, (3,3-dimetil)-piperidin-1-ilo, (4-COCH₃)-piperazin-1-ilo, (4-(1-pirrolidinil-carbonilmetil))-piperazin-1-ilo, (4-hidroxi)-piperidin-1-ilo, (4-metil)-piperidin-1-ilo, (4-(2-furanil-carbonil))-piperazin-1-ilo, (4-bencil)-piperazin-1-ilo o (3-CH₃SO₂CH₂-)-morfolin-1-ilo. Más ejemplos del grupo J^2 incluyen tiomorfolinilo, pirrolidinilo y benzazepinilo.

- 15 Los ejemplos del grupo J^3 incluyen indolinilo, que puede estar opcionalmente sustituido.

- Las referencias a alquilo incluyen las referencias a ambos isómeros alifáticos de cadena lineal y ramificados del alquilo correspondiente. Debe entenderse que las referencias a alquileo y alcoxi se deben interpretar de manera similar. Las referencias a cicloalquilo C₃₋₈ incluyen referencias a todos los isómeros alicíclicos (incluyendo los ramificados) del alquilo correspondiente.

- Preferiblemente, R¹ representa alquilo C₁₋₆ (particularmente propilo), alquenilo C₂₋₆ (particularmente en la que dicho alquenilo C₂₋₆ está sustituido por uno o más grupos -COOR¹⁷, por ejemplo -HC=CH-COOH), alquinilo C₂₋₆, aril-Y¹-, heteroaril-Y¹- (particularmente en la que heteroarilo representa tiazolilo, indolilo, furanilo, dihidrobenzofurano, oxoimidazolilo, isoxazolilo, tienilo, tioxodihidroimidazolilo,

- 5 tetrazolilo, pirazinilo, pirrolopiridinilo), aril-(O)_x-aril-Y¹-, aril-(O)_x-heteroaril-Y¹- (particularmente en la que arilo representa fenilo y heteroarilo representa tiadiazolilo, pirazolilo o isoxazolilo), heteroaril-(O)_x-aril-Y¹-, heteroaril-(O)_x-heteroaril-Y¹-, alquenil C₂₋₆-Y¹-, aril-O-Y¹- (particularmente en la que arilo representa fenilo), heteroaril-O-Y¹-,
- 10 alquil C₁₋₆-SO₂-Y¹- (particularmente en la que alquilo C₁₋₆ representa etilo, propilo, -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃), M-Y¹-, J¹-Y¹-, J¹-CO-Y¹-, aril-SO₂-Y¹-, alquil C₁₋₆-G-Y¹- (particularmente en la que alquil C₁₋₆ representa metilo y G representa -NR¹⁸CO-, -CONR¹⁸-, -NR¹⁸SO₂- o -SO₂NR¹⁸-), heteroaril-G-aril-Y¹- (particularmente en la que arilo representa fenilo y heteroarilo representa tiazolilo y G representa -NR¹⁸SO₂-), J¹-
- 15 SO₂-Y¹- (particularmente en la que J¹ representa 1-pirrolidinilo), R¹⁷O(CO)- alquenil C₂₋₆-Y¹-, R¹⁷NHCO-Y¹- (particularmente en la que R¹⁷ representa hidrógeno), alquinil C₂₋₆-Y¹- (particularmente -C≡CH o en la que dicho alquinilo C₂₋₆ está sustituido con un grupo -OR¹⁷, por ejemplo HOCH₂-C≡C-), aril-CO-Y¹- (particularmente en la que arilo representa fenilo), cicloalquil C₃₋₈-Y¹- o cicloalquenil C₃₋₈-Y¹-, dicho cicloalquilo o
- 20 cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxilo o alquilo C₁₋₆ y dicho alquinil C₂₋₆-Y¹- puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -OR¹⁷.

Los grupos R¹ más preferidos incluyen alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, aril-Y¹-, heteroaril-Y¹-, aril-(O)_x-aril-Y¹-, aril-(O)_x-heteroaril-Y¹-, heteroaril-(O)_x-aril-

20 Y¹-, heteroaril-(O)_x-heteroaril-Y¹-, alquenil C₂₋₆-Y¹-, aril-O-Y¹-, heteroaril-O-Y¹-, alquil C₁₋₆-SO₂-Y¹-, M-Y¹-, J¹-Y¹-, J¹-CO-Y¹- o cicloalquil C₃₋₈-Y¹- o cicloalquenil C₃₋₈-Y¹-, dicho cicloalquilo o cicloalquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos hidroxilo o alquilo C₁₋₆.

Más preferiblemente aún, R¹ representa aril-Y¹-, heteroaril-Y¹-, aril-(O)_x-aril-Y¹-,

25 cicloalquil C₃₋₈-Y¹-, alquenil C₂₋₆-Y¹- o alquil C₁₋₆-SO₂-Y¹- especialmente en la que

arilo representa fenilo o naftilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} (especialmente metilo), halógeno (especialmente cloro, flúor y bromo), CH_3O- , CH_3S- , F_2CHO- , $CH_3OC(O)-$, $-CN$, $-CF_3$, CF_3-S- , CF_3-O- , o $(CH_3)_2N-$, y en la que heteroarilo representa piridinilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno (especialmente cloro) y en la que cicloalquilo representa ciclohexilo. Otros sustituyentes de fenilo preferidos incluyen $-NHCOCH_3$ y $-CONH_2$. Otros sustituyentes de fenilo preferidos incluyen también $-SO_2NH_2$, $-CONHCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-COOH$, $-CON(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONH$ ciclopropilo y $-SO_2NH$ ciclopropilo. Preferiblemente, R^1 representa también alquinil $C_{2-6}-Y^1$. Una serie de compuestos particularmente preferidos son aquellos en los que R^1 representa aril- Y^1 en la que arilo representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} (especialmente metilo), halógeno (especialmente cloro, flúor y bromo), CH_3O- , CH_3S- , F_2CHO- , $CH_3OC(O)-$, $-CN$ o $-CF_3$. Otros sustituyentes más preferidos incluyen $-NHCOCH_3$ y $-CONH_2$. Otro sustituyente más preferido aún incluye SO_2NH_2 . Más preferiblemente, R^1 representa también alquenil $C_{2-6}-Y^1$ (particularmente $CH_2=CH-Y^1$), cicloalquil $C_{3-6}-Y^1$ (particularmente ciclohexil- Y^1) y alquil $C_{1-6}-SO_2Y^1$ (particularmente $CH_3SO_2-Y^1$). También más preferiblemente, R^1 representa alquinil $C_{2-6}-Y^1$ (particularmente $HC=C-Y^1$).

Los grupos R^1 especialmente preferidos son aril- Y^1 y heteroaril- Y^1 , más especialmente en la que arilo representa fenilo y heteroarilo representa un anillo aromático heterocíclico monocíclico de 5 miembros (más particularmente tetrazolilo), pudiendo estar sustituido cada uno de los cuales según se ha indicado anteriormente.

Los sustituyentes de heteroarilo preferidos incluyen $-CH_3$, $-CONH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, halógeno (particularmente cloro), $-OCH_3$, $-COOCH_3$ y $-NH_2$.

Los compuestos más especialmente preferidos son aquellos en los que R^1 representa fenil- Y^1 - estando sustituido dicho fenilo con un grupo $-\text{CONH}_2$ o $-\text{CONHCH}_3$, preferiblemente $-\text{CONH}_2$, y tetrazolil- Y^1 - estando sustituido dicho tetrazolilo con un grupo metilo.

5 Preferiblemente, Y^1 representa un enlace o alquileo C_{1-6} , más preferiblemente un enlace, metileno o etileno, propileno, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, particularmente un enlace, metileno o etileno, más preferiblemente un enlace o metileno, especialmente metileno.

Preferiblemente, Y^2 representa un enlace.

10 Preferiblemente, Y^3 representa un enlace.

Preferiblemente, R^2 representa hidrógeno, metilo o hidroxipropilo, más preferiblemente hidrógeno o metilo, especialmente hidrógeno.

También preferiblemente, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo de fórmula J^2 en la que dicho átomo de nitrógeno sustituye a
15 cualquier X^1 o X^2 .

Preferiblemente, R^4 y R^5 representan, independientemente, hidrógeno o metilo. Más preferiblemente, R^4 y R^5 representan hidrógeno.

Preferiblemente, Z representa un enlace, CO , SO_2 , $\text{CR}^{10}\text{R}^7(\text{CH}_2)_m$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{O}$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{S}$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{OCO}$ o $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{CO}$.

20 Más preferiblemente, Z representa CO , $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_m$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{O}$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{S}$, $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{OCO}$ o $\text{CHR}^7(\text{CH}_2)_n\text{CO}$, especialmente CH_2CO , $(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{S}$, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$, $(\text{CH}_2)_2\text{OCO}$, $(\text{CH}_2)_3\text{CO}$, CO , CHR^7 , particularmente CH_2 , CHCH_3 o CH_2CO , más particularmente CH_2 o CH_2CO , especialmente CH_2 .

Preferiblemente, R^6 representa alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , CN , arilo, heteroarilo
25 o un grupo de fórmula $-\text{Y}^2-\text{J}^3$, más preferiblemente R^6 representa fenilo (opcionalmente

sustituido con uno o más grupos halógeno, fenilo o alqueno (C_{2-6}), naftilo, alquilo (C_{1-6}), alqueno (C_{2-6}), CN o un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo (C_{1-6}). Especialmente, R^6 representa fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más halógenos (especialmente cloro, flúor o yodo), fenilo o grupos $3-CH=CH_2$), naftilo, indolinilo, metilo, $-CH=CH_2$, $-CN$ o tiofenilo opcionalmente sustituido por halógeno (especialmente cloro). Más preferiblemente R^6 representa indolinilo (especialmente indolin-1-ilo) o incluso representa fenilo sustituido por uno o más grupos halógeno (por ejemplo cloro o flúor), particularmente diclorofenilo, 3-clorofenilo, 5-clorotiofenilo, 4-fluorofenilo y 3,4-difluorofenilo, más particularmente diclorofenilo, especialmente 3,4-diclorofenilo.

Preferiblemente, R^7 representa hidrógeno, metilo, COO alquilo (C_{1-6}) o $CONR^8R^9$, más preferiblemente hidrógeno, COO alquilo (C_{1-6}) o $CONR^8R^9$ más preferiblemente hidrógeno, COOEt o $CONR^8R^9$, especialmente hidrógeno.

15 Preferiblemente, R^8 y R^9 representan hidrógeno.

Preferiblemente, R^{10} representa hidrógeno.

Preferiblemente, R^{11} y R^{12} representan, independientemente, hidrógeno o metilo.

Preferiblemente, R^{13} y R^{14} representan, independientemente, hidrógeno o metilo.

20 Preferiblemente, R^{15} y R^{16} representan, independientemente, hidrógeno o metilo o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de morfolina, piperidina o pirrolidina, especialmente hidrógeno o metilo.

Preferiblemente, R^{17} representa hidrógeno.

Preferiblemente, R^{18} representa hidrógeno.

Preferiblemente, R^{19} y R^{20} representan, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} , especialmente hidrógeno, ciclopropilo o metilo. Particularmente, R^{19} y R^{20} representan hidrógeno.

Preferiblemente, R^e representa hidrógeno o metilo, particularmente hidrógeno.

5 Preferiblemente, R^d representa hidrógeno o metilo, particularmente hidrógeno.

Preferiblemente, b representa 1.

Preferiblemente, n representa 0, 1 o 2.

10 Preferiblemente, $p + q$ es igual a un entero de 0 a 2, más preferiblemente, p y q representan, independientemente, 0 o 1 de manera que $p + q$ es igual a un entero de 0 a 1.

Preferiblemente, t representa 0.

Preferiblemente, W representa pirrolidinilo o piperidinilo, especialmente pirrolidinilo.

15 Preferiblemente, X^1 representa oxígeno, nitrógeno o NR^{11} .

Preferiblemente, X^2 representa CH_2 , oxígeno, nitrógeno o NR^{12} .

Preferiblemente, m^1 y m^2 representan, independientemente, un entero de 1 a 2, de manera que $m^1 + m^2$ está en el intervalo de 3 a 4.

20 Preferiblemente, J^1 representa piperidinilo (particularmente piperidin-4-ilo) o tetrahidropiranilo (particularmente tetrahidropiran-4-ilo) opcionalmente sustituido por uno o dos grupos $-COOCH_2CH_3$, $-COOtBu$, $-CH_3$, $-COCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, $-CO$ fenilo o 3, 5-dimetiloxazol-4-ilsulfonilo. También preferiblemente, J^1 representa morfolinilo, tiopiranilo o tetrahidrotienilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos como anteriormente (particularmente dioxidotetrahidrotienilo).

25

Los sustituyentes preferidos para J^1 incluyen $-\text{CH}_2$ -arilo (particularmente en la que arilo representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógenos, por ejemplo diclorofenilo), $-\text{CO}$ ciclopropilo o $-\text{Y}^3$ - SO_2 heteroarilo (particularmente en la que heteroarilo representa dimetilisoxazolilo).

- 5 Preferiblemente, J^2 representa piperidinilo (particularmente piperidin-1-ilo), morfolinilo (particularmente N-morfolinilo) o piperazinilo (particularmente piperazin-1-ilo) opcionalmente sustituido por uno o dos fenilo, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, fluorofenilo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}$ -(N-pirrolidinilo), hidroxilo, $-\text{CO}$ -(2-furan), bencilo o $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$. Preferiblemente, J^2 representa también tiomorfolinilo, 10 pirrolidinilo o benzazepinilo opcionalmente sustituido de manera similar.

Otros sustituyentes preferidos para J^2 incluyen grupos halógeno (particularmente flúor), $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}$ -furoilo, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{piridinil-CH}_3$ u oxo.

Preferiblemente, J^3 representa indolinilo, particularmente indolin-1-ilo.

- En un aspecto más preferido, los grupos R^1 y R^2 variables de los compuestos de 15 fórmula (IA) y (VA) representan 4-amidobencilo o 2-metiltetrazol-5-ilmetilo e hidrógeno, respectivamente; los grupos b, Z, y R^6 variables para los compuestos de fórmula (IIIA), (XX), (IVA) y (IA) representan 1, $-\text{CH}_2-$ y 3,4-diclorofenilo, respectivamente; y el grupo k variable para los compuestos de fórmula (IIIA), (XXI) y (IA) representa 1.

- 20 Las sales adecuadas de los compuestos de fórmula (IA) incluyen sales fisiológicamente aceptables y sales que pueden no ser fisiológicamente aceptables pero que pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus sales fisiológicamente aceptables. Si fuera apropiado, se pueden derivar sales de adición de ácido de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo clorhidratos, bromhidratos, 25 sulfatos, fosfatos, acetatos, benzoatos, citratos, succinatos, lactatos, tartratos, fumaratos,

maleatos, 1-hidroxi-2-naftoatos, palmoatos, metanosulfonatos, formiatos o trifluoracetatos. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos. Las sales y solvatos de los compuestos de fórmula (IA) se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

- 5 En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que la siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, se debe entender que la palabra "comprender" y sus variaciones como por ejemplo "comprende" y "comprendiendo", implican la inclusión de un entero o etapa o grupo de enteros establecido pero sin excluir cualquier otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

- 10 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan de ninguna manera.

Detalles experimentales generales

15 RMN

El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtiene utilizando un instrumento Bruker DPX250 o DPX400.

Sistema A CL/EM

- 20 Se usa el siguiente sistema de cromatografía líquida espectroscopía de masas (LCMS): 3 mm ABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm de diámetro interno) columna, se eluye con disolventes: A – 0,1% ácido fórmico + 0,077% m/v acetato de amonio en agua; y B – 95:5% acetonitrilo:agua + 0,05% v/v ácido fórmico, a una velocidad de flujo de 3 ml por minuto. Se usa el siguiente perfil de gradiente: 100% de A durante 0,7 minutos;

mezclas de A + B, perfil del gradiente 0 – 100% de B durante 3,5 minutos; mantener al 100% de B durante 1,1 minutos; volver al 100% de A durante 0,2 minutos.

Sistema B CL/EM

- 5 Columna de 3 mm Phenomenex Luna (50 x 2 mm i.d.), se eluye con disolventes: A – 0,05% ácido trifluoracético en agua, B – 0,05% ácido trifluoracético en acetonitrilo, a 40°C y a una velocidad de flujo de 1 ml por minuto. Se usa el siguiente gradiente lineal: del 0 al 95% de B durante 8 minutos.

10 Columna analítica de HPLC, condiciones y eluyente

Se lleva a cabo la cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa usando una columna Luna de 3 mm C18(2) (50 x 2,0 mm i.d.), eluyendo con disolventes: A – 100% agua, 0,05% TFA; y B – 100% acetonitrilo, 0,05% TFA, a una velocidad de flujo de 2 ml por minuto, y a 60°C. Se usa el siguiente perfil de gradiente: 0-95% de B durante

- 15 2,00 minutos, se vuelve al 0% de B durante 0,01 minutos.

HPLC analítica quiral

(Columna Chiralpak AD, 4.6 x 250 mm, eluyente 50:50:0.1 MeOH: EtOH: Butilamina, velocidad de flujo 0,5 ml/min, detección UV a 220 nm), Rt 8,9 min.

20

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de [(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina – procedimiento de la enzima

- 25 A una disolución de [4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina (6 g) y octanoato de etilo (17,2 ml) en éter de tercbutilmetilo (60 ml) se añade enzima Lipasa PS-C

“Amano” II (6 g), en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a 200 rpm y se calienta hasta 30°C. La mezcla se agita a 30°C durante 6 horas más. La enzima se elimina por filtración a vacío y se lava con éter de tercbutilmetilo. Se añade agua desionizada (30 ml) al filtrado y se ajusta el pH de la disolución bifásica resultante a pH 5,7 y se separan las capas. Se añade diclorometano (30 ml) a la fase acuosa y se ajusta el pH de la mezcla bifásica resultante a pH 6,6. Se separa la fase acuosa, se diluye con diclorometano y el pH se ajusta a >pH 9. Se separan las capas y el disolvente se evapora a vacío dando el compuesto del título como un aceite amarillo (2,1 g, 99% a/a, 96% ee). CL/EM (Sistema A) R_t 1,77 min, Espectro de Masas m/z 275 [MH⁺].

10

Ejemplo 2: Preparación de 2-(((2*R*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il)metil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

Una mezcla de 2-[(3,4-diclorobencil)amino]etanol (2,038 g) y (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (N-(2,3-epoxipropil)-ftalimida) (2,032 g) en tetrahydrofurano (3,3 ml) se agita y se calienta a reflujo en nitrógeno. Después de 21,5 horas se añade más tetrahydrofurano (12,5 ml) y la mezcla se enfría hasta 3°C. Se añade trifenilfosfina (2,793 g) y la mezcla se agita hasta que se disuelvan todos los sólidos. Después se añade diisopropilazodicarboxilato (2,1 ml) durante 12 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 7°C. Después de 2,25 horas se deja que la mezcla se caliente hasta 22°C. Después de 5,3 horas se añade más trifenilfosfina (121 mg) y diisopropilazodicarboxilato (0,09 ml). Después de 22,5 horas, la mezcla de reacción se concentra hasta casi sequedad. Se añade propan-2-ol (12 ml) y se repite la concentración, esto se repite una vez más. Se añade más propan-2-ol (12 ml) y se calienta la mezcla hasta 70°C. Después de 0,5 horas se enfría la pasta hasta 22°C y

15
20

después de otras 2 horas más, se recoge el producto. El lecho se lava con propan-2-ol (2 x 4 ml) y después se seca *a vacío* 40°C dando el compuesto del título (2,622 g).

RMN (DMSO d-6): 1,93δ (1H) d de d, J=11,0Hz, 8,8Hz; 2,10δ (1H) d de t, J=3,5Hz, 11,3Hz; 2,52δ (1H) ancho d, J=11,3Hz; 2,77δ (1H) ancho d, J=11,3Hz; 3,3 – 3,8δ (7H) m; 7,31δ (1H) d de d, J=8,2Hz, 1,9Hz; 7,55δ (1H) d, J=1,9Hz; 7,68δ (1H) d, J=8,2Hz; 7,86δ (4H) m.

Preparación de [(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina

10 Se calienta una pasta de 2-[[[(2R)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,00 g) en agua (8,5 ml) hasta 75°C y después se trata gota a gota con ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml). Después la mezcla se calienta a reflujo. Después de 23 horas la mezcla de reacción se enfria a 22°C y después se trata con diclorometano (6 ml). Después se añade gota a gota una disolución de amoníaco 880 (7
15 ml) con enfriamiento. Se añade más diclorometano (10 ml). La fase acuosa se separa y se extrae con más diclorometano (10 ml). La fase orgánica combinada se lava con agua (5 ml) y después se evapora hasta sequedad. El residuo se reevapora en DCM dando el compuesto del título como un aceite (662 mg).

CL/EM (Sistema A) R_t 1,77 min, Espectro de Masas *m/z* 275 [MH⁺].

20

Ejemplo 3: Preparación de [(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina – procedimiento de la enzima

A una disolución de [4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina (3 g) y octanoato de etilo (5,8 ml) en éter de tercbutilmetilo (30 ml) se añade la enzima Lipasa PS-C
25 "Amano" II (3 g), en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a 200 rpm y se

- calienta hasta 30°C. La mezcla se agita a 30°C durante 6,5 horas más. La enzima se elimina por filtración a vacío. Se añade agua desionizada (15 ml) al filtrado. Se ajusta el pH de la disolución bifásica resultante a pH 5,5 y se separan las capas. Se añade DCM (15 ml) a la fase acuosa y se ajusta el pH de la mezcla bifásica resultante a pH 6,5. Las
- 5 capas se separan y el disolvente se evapora a vacío dando el compuesto del título como un aceite amarillo (1,0 g, 98,9% a/a, 94,8% ee)
- CL/EM (Sistema A) R_t 1,77 min, Espectro de Masas *m/z* 275 [MH⁺].

Ejemplo 4: Preparación de 2-[[[(2*R*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

10

- Se agita una mezcla de 2-[(3,4-diclorobencil)amino]etanol (400 g) y (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (N-(2,3-epoxipropil)-ftalimida) (399,6 g) en tolueno (1150 ml) y se calienta hasta 103-107°C en nitrógeno. Después de 22,5 horas se enfría la mezcla hasta <60°C y se carga con tetrahidrofurano (2800 ml). Se añade
- 15 trifenilfosfina (548 g) y la mezcla se agita hasta que se disuelven todos los sólidos, después se enfría hasta 5-9°C. Después se añade diisopropilazodicarboxilato (412 ml) durante 70 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 12°C. La mezcla se calienta hasta 21-25°C y se agita durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentra por destilación hasta un volumen final de 2800 ml. Se añade metanol (2800 ml) y se
- 20 repite la concentración hasta un volumen de 2800 ml. Se añade más metanol (2000 ml) y la mezcla se calienta hasta 55°C. Después de 0,75 horas se enfría la pasta hasta 18°C y después de 1 hora más se recoge el producto. El lecho se lava con metanol (2 x 1200 ml) y después se seca *à vacuo* a 40°C dando el compuesto del título (526,9 g).

Ejemplo 5: Preparación de 2-((2R)-3-[(3,4-diclorobencil)(2-hidroxietil)amino]-2-hidroxipropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una disolución de 2-[(3,4-diclorobencil)amino]etanol (2,8 g) en tetrahidrofurano (6,2 ml) se añade (S)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,1 g) con agitación, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta hasta 90 °C durante 1 hora, después se mantiene a esta temperatura durante 18 horas. Se añade más 2-[(3,4-diclorobencil)amino]etanol (0,14 g) y la mezcla de reacción se calienta hasta 90 °C durante 5 horas más. La mezcla de reacción se enfría hasta 22 °C, y se añade éter de diisopropilo (21 ml), y el producto se aísla por filtración a vacío. La torta de filtrado se lava con éter de diisopropilo (3 ml) y se seca a vacío a 40°C dando el compuesto del título como un sólido blanco (4,79 g).

CL/EM (Sistema B) R, 3,85 min, Espectro de Masas m/z 423 [MH⁺]

Ejemplo 6: 2-((2R)-3-[(3,4-diclorobencil)(2-hidroxietil)amino]-2-hidroxipropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (procedimiento alternativo)

Se agita una suspensión de 2-[3,4-diclorobencil)amino]etanol (10,0 g) y (R)-(-)-epiclorhidrina (3,6 ml) en 1-propanol (2,5 ml) a 15-25°C durante 20 horas. La mezcla se diluye con éter de metiltercbutilo (50 ml) y se trata con ácido clorhídrico 2N (50 ml). Se separan las capas, y la fase orgánica se lava con más ácido clorhídrico 2N (20 ml). Las fases acuosas combinadas se tratan con hidróxido sódico 10N (17 ml) y se extraen con éter de metiltercbutilo (50 ml). Se añade más hidróxido sódico 10N (3 ml) a la fase acuosa, que se extrae con éter de metiltercbutilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (40 ml), y después se concentran dando un aceite, que se diluye con N,N-dimetilformamida (30 ml) y se trata con ftalimida potásica (8,3 g). La mezcla se calienta durante 3 horas a 110°C, se enfría a 80°C y se diluye con 1-propanol

(30 ml) y agua (50 ml). Después de enfriar hasta 60°C, se añade más agua (20 ml), y la mezcla se siembra con 2-((2*R*)-3-[(3,4-diclorobencil)(2-hidroxietil)amino]-2-hidroxipropil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona auténtica. La suspensión se enfría hasta 0-5°C, se aísla por filtración y se lava con 1-propanol (2 x 30 ml) acuoso. La torta se seca a vacío a 40°C dando el compuesto del título como un sólido blanco (7,5 g).

Ejemplo 7: Preparación de 2-[[[(2*R*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

- 10 Se trata una suspensión de 2-((2*R*)-3-[(3,4-diclorobencil)(2-hidroxietil)amino]-2-hidroxipropil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (5,0 g) y trifenilfosfina (3,57 g) en tetrahidrofurano (25 ml) con una disolución de diisopropilazodicarboxilato (2,67 ml) en tetrahidrofurano (3 ml) a 8-13°C durante 18 minutos. El reactivo se aclara con tetrahidrofurano (2 ml), y la mezcla se calienta hasta 15-25°C y se agita durante 1 hora.
- 15 La mezcla de reacción se concentra a vacío hasta dar una pasta, y se resuspende en metanol (30 ml) a 55-65°C. La suspensión se agita durante 30 minutos a esta temperatura, se enfría hasta 5-10°C durante 90 minutos y se mantiene a esta temperatura durante 40 minutos. El producto se recoge por filtración, se lava con metanol frío (15 ml) y se seca a vacío a 40°C dando el compuesto del título como un sólido blanco (4,08 g).
- 20 g).

Descripción 1: Preparación de hidrato de bencenosulfonato 4-([[(2*S*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil]amino)carbonil]amino)metil]benzamida

- Se añade una disolución de [(2*S*)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina (5 g) en THF (10 ml) a una pasta de N,N'-carbonildiimidazol (3,2 g) en THF (30 ml) a 5-10°C
- 25

durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla se calienta hasta $15\pm 3^{\circ}\text{C}$ y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 15 minutos. Después se añade 4-aminometilbenzamida (3,0 g), la mezcla se calienta hasta $60\pm 3^{\circ}\text{C}$ y se agita a esta temperatura durante 75 minutos.

- 5 La reacción se enfría hasta $22\pm 3^{\circ}$ y se añade acetato de isopropilo (40 ml), y después una disolución de dihidrogenofosfato potásico (5% m/v, 40 ml). La disolución se filtra a través de una celita (2 g), la capa acuosa inferior se elimina y la capa orgánica superior se lava con dihidrogenofosfato potásico (5% m/v, 2 x 40 ml) y después con agua (40 ml). La fase orgánica se destila a presión atmosférica para eliminar el THF y dejar una
- 10 pasta de 4-((((((2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metil} amino)carbonil]amino)metil)benzamida en acetato de isopropilo (aproximadamente 60 ml). Se refrigera hasta $50\pm 3^{\circ}$ y se añade isopropanol (30 ml), y después una disolución acuosa de ácido bencenosulfónico (32% m/v, 10 ml). La mezcla se enfría hasta $22\pm 3^{\circ}$ durante aproximadamente 1 hora, se siembra con hidrato de 4-((((((2S)-4-(3,4-
- 15 diclorobencil)morfolin-2-il]metil} amino)carbonil]amino)metil)benzamida auténtico y se envejece hasta $22\pm 3^{\circ}$ durante 72 horas. Los contenidos se enfrían hasta $0\pm 3^{\circ}$ durante 1 hora y se filtran. La torta de filtrado se lava con una mezcla 4:1:0,1 de acetato de isopropilo/alcohol isopropílico/agua (2,5 ml) y se seca a vacío a $25\pm 5^{\circ}$ dando el compuesto del título como un sólido blanco (6,9 g).
- 20 RMN (DMSO d-6): 2,81δ (1H) ancho t; 3,0 – 3,4δ (BH) m; 3,67δ (2H) m; 4,02δ (1H) d de d, J=12,7Hz, 2,5Hz; 4,25δ (1H) d, 5,9Hz; 4,37δ (2H) m; 6,24δ (1H) t, J=5,6Hz; 6,58δ (1H) t, J=5,9Hz; 7,3δ (6H) m; 7,48δ (1H) d de d, J=8,3Hz, 2,0Hz; 7,61δ (2H) m [bencenosulfonato]; 7,75δ (1H) d, J=8,3Hz; 7,81δ (1H) d, 2,0Hz; 7,82δ (2H) m; 7,91δ (1H) ancho s; 9,85 (1H) ancho s [NH⁺].

Descripción 2: Preparación de N-[[[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)-2-morfolinil]metil]-N'-[(2-metil-2H-tetrazol-5-il)metilo]

- Se trata una suspensión de sal de 1-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metilamina, 1:1 con ácido D-tartárico (70 g) en agua (350 ml) y diclorometano (420 ml) con amoníaco acuoso al 35% (35 ml) a <10°C. La fase acuosa se lava con más diclorometano (70 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (70 ml). La disolución orgánica se concentra para disminuir el volumen, se diluye con tetrahidrofurano (420 ml) y se reconcentra para disminuir el volumen.
- 10 Esta disolución en tetrahidrofurano se añade a una suspensión de carbonildiimidazol (29,8 g) en tetrahidrofurano (455 ml) durante aproximadamente 20 minutos a 0 – 5°C. La mezcla se calienta hasta 10-15°C, y se mantiene durante 30 minutos. Se añade isopropanol (21 ml) durante 5 minutos y la mezcla se agita durante 20 minutos más a 10-15°C. Se añade clorhidrato de 1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)metanamina (25,2 g) y la
- 15 mezcla se calienta hasta 55-60°C, y se mantiene durante 5 horas. Se elimina el tetrahidrofurano (200 ml) por destilación y la mezcla se enfría hasta 40-45°C. La mezcla se trata con dihidrogenofosfato potásico acuoso al 12% (350 ml), y se elimina la fase acuosa. La fase orgánica se diluye con acetato de etilo (175 ml) y se lava con cloruro sódico acuoso m/m al 3% (175 ml). La fase orgánica se calienta hasta 40-45°C, se filtra
- 20 y se lava con tetrahidrofurano (70 ml). La disolución se concentra por destilación para disminuir el volumen, se diluye con isopropanol (595 ml), y se concentra por destilación para disminuir el volumen. Se añade más isopropanol (770 ml), la mezcla se calienta hasta 75°C y se enfría hasta 60-65°C. La disolución se siembra, se calienta hasta 30-60°C durante 18 horas y después se enfría hasta 10-15°C. El producto se aísla

por filtración, se lava con isopropanol y se seca a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco (54,4 g).

CL-EM (Sistema A) Rt 2,21 min, Espectro de Masas 414/416, MH⁺

5 Descripción 3: N-([(2S)-4-(3,4-Diclorobencil)morfolin-2-il]metil)-2-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acetamida

Se trata una disolución de ácido (5-fenil-2H-tetrazol-2-il)acético (0,082 g) en N,N-dimetilformamida (2 ml) en nitrógeno con hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametilamonio (0,152 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,139 ml) y
10 después con una disolución de 1-[(2S)-4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2-il]metanamina (0,110 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml), y la mezcla se agita a 22°C durante 4 horas. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se disuelve en acetato de etil (20 ml). La disolución se lava con ácido cítrico acuoso al 10% (20 ml), salmuera (20 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca
15 (MgSO₄) y se evapora a vacío. Se purifica por cromatográfica ultrarrápida sobre gel de sílice (Merck 9385), se eluye con acetato de etilo, a continuación se tritura el producto resultante con éter dietílico, dando el compuesto del título como un sólido blanco (0,184 g).

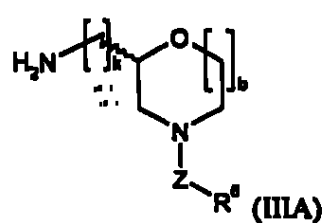
CL-EM (Sistema A): Rt 2,85 min. Espectro de Masas m/z 461 [MH⁺].

72

Reivindicaciones

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

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IIIA)



o una sal del mismo;

en la que;

Z representa un enlace, CO, SO₂, CR¹⁰R⁷(CH₂)_n, (CH₂)_nCR¹⁰R⁷, CHR⁷(CH₂)_nO, CHR⁷(CH₂)_nS, CHR⁷(CH₂)_nOCO, CHR⁷(CH₂)_nCO, COCHR⁷(CH₂)_n o SO₂CHR⁷(CH₂)_n;

R⁶ representa alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquenil C₂₋₆, -CN o un grupo de fórmula -Y²-J³;

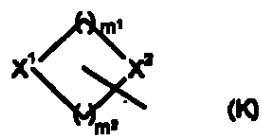
R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CONR⁸R⁹ o COO alquil C₁₋₆;

a y b representan 1 o 2, de manera que a+b representa 2 o 3;

n representa un entero de 0 a 4;

M representa un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₃₋₈ condensado con un grupo arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico;

J³ representa un resto de fórmula (K):



en la que X^1 representa oxígeno, NR^{11} o azufre, X^2 representa CH_2 , oxígeno, NR^{12} o azufre, m^1 representa un entero de 1 a 3 y m^2 representa un entero de 1 a 3, con tal que m^1+m^2 esté en el intervalo de 3 a 5, y también con tal que cuando ambos X^1 y X^2 representan oxígeno, NR^{11} , NR^{12} o azufre, m^1 y m^2 no deben ser ambos menores o iguales que 2, en la que K está opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1 o 2) grupos $-Y^3$ -arilo, $-Y^3$ -heteroarilo, $-Y^3$ -CO-arilo, -CO cicloalquil C_{3-4} , $-Y^3$ -CO-heteroarilo, -alquil C_{1-4} , $-Y^3$ -COO alquil C_{1-4} , $-Y^3$ -CO alquil C_{1-4} , $-Y^3$ -W, $-Y^3$ -CO-W, $-Y^3$ - $NR^{15}R^{16}$, $-Y^3$ -CONR¹⁵R¹⁶, hidroxí, oxo, $-Y^3$ -SO₂NR¹⁵R¹⁶, $-Y^3$ -SO₂ alquil C_{1-4} , $-Y^3$ -SO₂ arilo, $-Y^3$ -SO₂ heteroarilo, $-Y^3$ -NR¹³ alquil C_{1-4} , $-Y^3$ -NR¹³SO₂ alquil C_{1-4} , $-Y^3$ -NR¹³CONR¹⁵R¹⁶, $-Y^3$ -NR¹³COOR¹⁴ o $-Y^3$ -OCONR¹⁵R¹⁶, y está fundido opcionalmente a anillo arílico o heteroarílico monocíclico o;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} representan, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{15} y R^{16} representan, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de morfolina, piperidina o pirrolidina;

R^{17} y R^{18} representan, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

W representa un anillo no aromático saturado o insaturado, de 5-7 miembros que contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} , halógeno o hidroxí;

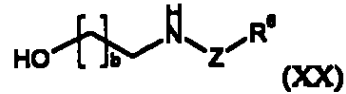
Y^1 , Y^2 y Y^3 representan, independientemente, un enlace o un grupo de fórmula $-(CH_2)_pCR^eR^d(CH_2)_q-$ en la que R^e y R^d representan, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} o R^e y R^d pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cicloalquilo C_{3-4} , y p y q representan, independientemente, un entero de 0 a 5 en la que $p+q$ es un entero de 0 a 5; y;

PA

42

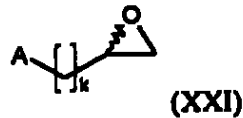
k es 1 o 2;

dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XX)



5 en la que;

b, Z, y R^6 son tal y como se han definido para la fórmula (IIIA);
con un enantiómero de un compuesto de fórmula (XXI)

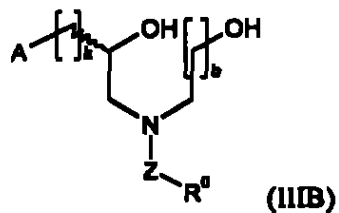


en la que;

10 A es un grupo amino protegido y k es 1 o 2;

Seguida de la desprotección del grupo amino dando un compuesto de fórmula (IIIA).

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que se aísla un compuesto intermedio de fórmula de fórmula (IIIB);

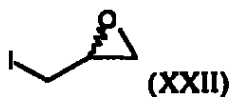


15

en la que;

k, Z, R^6 , y b son tal y como se han definido anteriormente para la fórmula (IIIA)
en la reivindicación 1, y A es un grupo amino protegido;

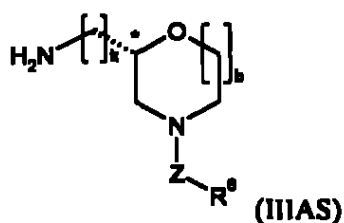
3. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IIIB) según se define en la reivindicación 2; dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XXII)



5

con un compuesto de fórmula (XX) según se define en la reivindicación 1.

4. Un procedimiento de separación de un compuesto de fórmula (IIIAS);



10

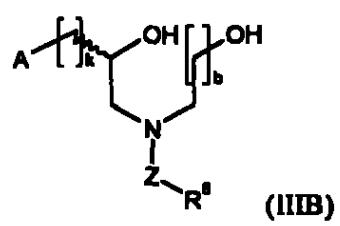
en la que;

k, b, Z, y R^6 son tal y como se han definido para la fórmula (IIIA) en la reivindicación 1;

- 15 a partir de su antípoda, dicho procedimiento comprende la reacción de la mezcla de un compuesto de fórmula (IIIAS) y su antípoda con una enzima y un dador de enzima adecuado.

5. Un compuesto de fórmula (IIIB)

44



en la que;

k, Z, R⁶, y B son tal y como se han definido para la fórmula (IIIA) en la reivindicación 1 y A es un grupo amino protegido;

5 o una sal del mismo.

p.: GLAXO GROUP LIMITED

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 32
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

47 76

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE.
Apoderado(a)
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N° 0000001

ASUNTO:

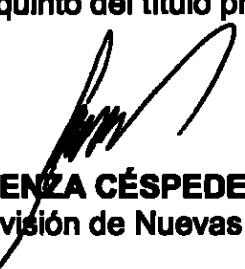
Radicación N°	04-94994
Solicitud internacional	PCT/EP03/03343
Fecha inicio fase nacional	28/10/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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,

202044

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.sjc.gov.co e-mail: info@sjc.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia