

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

05-32855

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO INTERMEDIO QUIMICO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/335; A61K31/397
C07D498/08.

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

11/04/2005.



PETITORIO

AS: 96.741



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 05032855 00000000 Folios: 60
 Fecha (AMD): 2005-04-11 15:54:00
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 14-05-2005

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-1-51 85 Sodertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax E-mail	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: David Claddingboel Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, Reino Unido Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/SE2003/001594 Fecha 13-10-2003 Publicación Internacional No. WO 2004/035592 A1 Fecha 29-04-2004			
Título (54): INTERMEDIO QUÍMICO			
7 Clasificación Internacional (51) C07A98/08 ; A61K31/35 ; 31/397			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	GB	14-10-2002	0223712.1
Comprobante de pago No. 205-20684 Fecha 14-05-2005			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

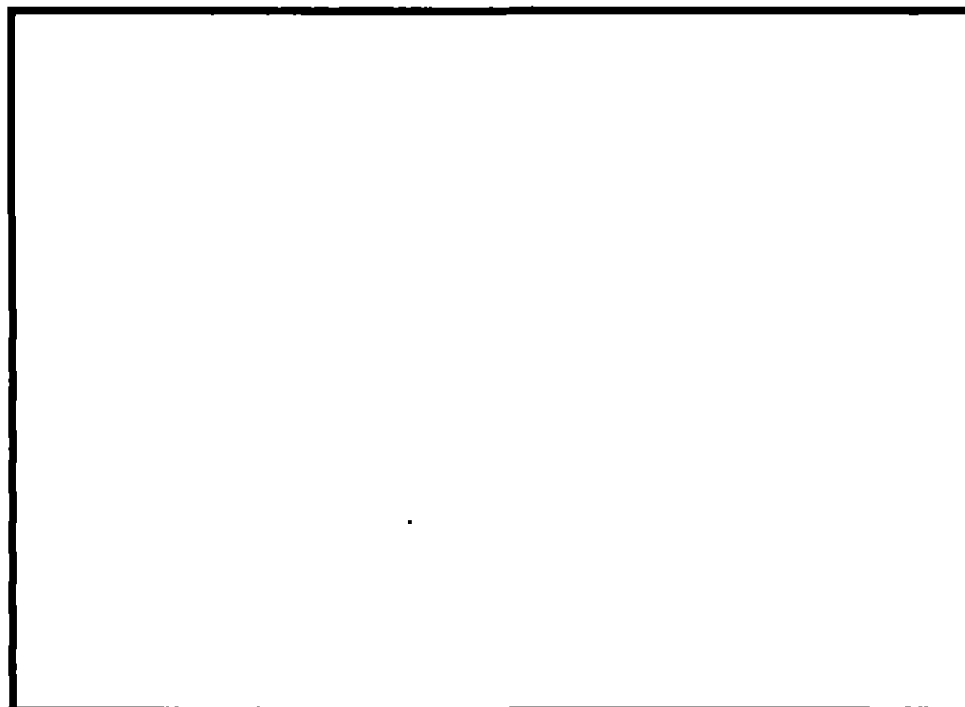
10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12. Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: JUAN PABLO CABEVA SARMENTO

FIRMA:

CG 604 / 1337 de U.S. en MP 1579236 (CS)

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 20,684
FECHA : MARZO 18 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05032005 00000000 Folios: 60
Fecha (AMB): 2005-04-11 15:54:00
Tramite : 411 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28030066	17/03/2005	30,770,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/SE2003/001594 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTES. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO INTERMEDIO QUIMICO

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) DAVID CL'ANDINGBOEL

OTROS _____

OFICINA DE COMUNICACIONES

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 April 2004 (29.04.2004)

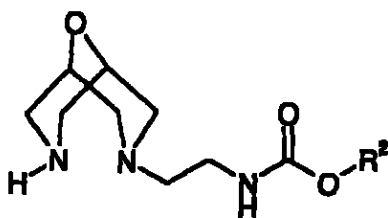
PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/035592 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 498/08
- (21) International Application Number: PCT/SE2003/001594
- (22) International Filing Date: 13 October 2003 (13.10.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0223712.1 14 October 2002 (14.10.2002) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB (SE/SE); S-151 85 Södertälje (SE).
- (72) Inventor; and
- (73) Inventor/Applicant (for US only): CLADINGBOEL, David [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).
- (74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).
- (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, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, 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, TG).
- 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.

WO 2004/035592 A1

(54) Title: CHEMICAL INTERMEDIATE



(I)

(57) Abstract: An acid addition salt of a compound of Formula I, wherein R^2 represents C_{1-4} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl, wherein each aryl and aryloxy group, unless otherwise specified, is optionally substituted.

CHEMICAL INTERMEDIATE

Field of the Invention

- 5 This invention relates to novel intermediates and their use in a process for the preparation of oxabispidine compounds.

Background to the Invention

- 10 The number of documented compounds including the 9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonane (oxabispidine) structure is very few. As a result, there are very few known processes that are specifically adapted for the preparation of oxabispidine compounds.

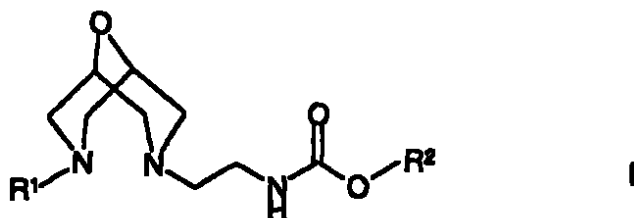
- Certain oxabispidine compounds are disclosed in *Chem. Ber.* 96(11), 2827 (1963) as
15 intermediates in the synthesis of 1,3-diaza-6-oxa-adamantanes.

- Hemiacetals (and related compounds) having the oxabispidine ring structure are disclosed in *J. Org. Chem.* 31, 277 (1966), *ibid.* 61(25), 8897 (1996), *ibid.* 63(5), 1566 (1998) and *ibid.* 64(3), 960 (1999) as unexpected products from the oxidation of 1,5-diazacyclooctane-1,3-
20 diols or the reduction of 1,5-diazacyclooctane-1,3-diones.

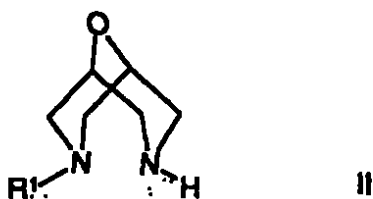
- 1,3-Dimethyl-3,7-ditosyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane is disclosed in *J. Org. Chem.* 32, 2425 (1967) as a product from the attempted acetylation of *trans*-1,3-dimethyl-1,5-ditosyl-1,5-diazacyclooctane-1,3-diol.

- 25 International patent application WO 01/28992 describes the synthesis of a wide range of oxabispidine compounds, which compounds are indicated as being useful in the treatment of cardiac arrhythmias. Amongst the compounds disclosed are a number that bear a *N*-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl substituent.

- 30 International patent application WO 02/083690 discloses *inter alia* a process for the preparation of a compound of formula I,

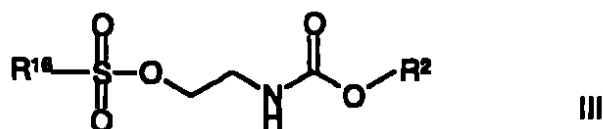


- wherein R^1 represents H or an amino protective group and R^2 represents C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl, wherein each aryl and aryloxy group, unless otherwise specified, is optionally substituted;
- which process comprises reaction of a compound of formula II,

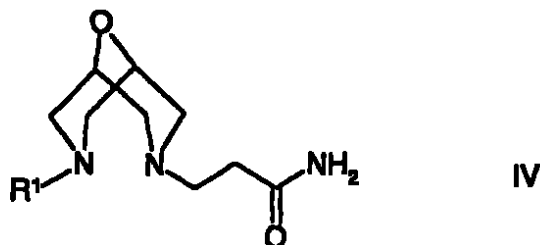


wherein R^1 is as defined above, with either:

- (i) a compound of formula III,



- wherein R^{16} represents unsubstituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} perfluoroalkyl or phenyl, which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from C_{1-4} alkyl, halo, nitro and C_{1-4} alkoxy, and R^2 is as defined above; or
- (ii) acrylamide, followed by reaction of the resulting intermediate of formula IV,



wherein R^1 is as defined above, with an alcohol of formula R^2 -OH and an agent that promotes, or agents that in combination promote, rearrangement and oxidation of the

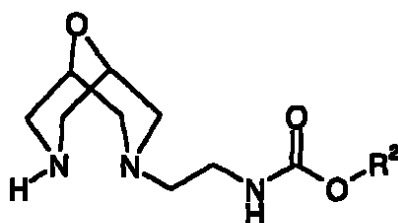
compound of formula IV to an intermediate isocyanate, which may then react with the alcohol of formula R^2 -OH, wherein R^2 is as defined above.

The above application also discloses a process for the preparation of a compound of formula I in which R^1 represents H, which comprises the preparation of a corresponding compound of formula I in which R^1 represents an amino protective group by processes described therein, followed by removal of the amino protective group from that compound. It also discloses in Example 3 Alternative II that [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt was converted into the free base with aqueous sodium hydroxide. The [2-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester obtained was hydrogenated in the presence of citric acid and 5% Pd/C to give [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester which was reacted directly without further purification to give (2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester.

Certain novel solid salts of have now been found which offer advantages over known methods.

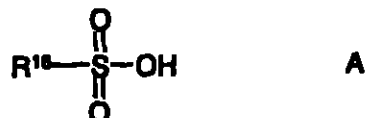
20 Description of the Invention

According to a first aspect of the invention there is provided acid addition salts of compounds of Formula I



25 wherein R^2 represents C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl, wherein each aryl and aryloxy group, unless otherwise specified, is optionally substituted.

In a first aspect the acid component of the acid addition salt is represented by formula A

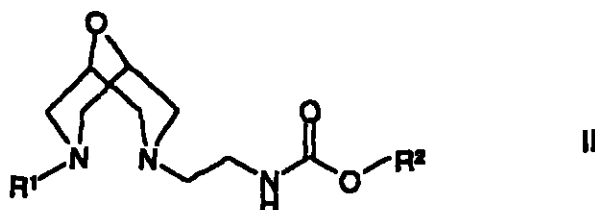


wherein R^{16} represents unsubstituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} perfluoroalkyl or phenyl, which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from C_{1-6} alkyl, halo, nitro and C_{1-6} alkoxy, and R^2 is as defined above. Specific salts that may be mentioned include toluenesulfonate, benzenesulfonate, nosylate, brosylate, besylate and mesitylate.

In one aspect the salts are in solid form.

In another aspect the salt is [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid.

In a further aspect the present invention provides a process for the preparation of a compound of Formula II



wherein R^1 represents a structural fragment of formula Ia



in which A represents CH_2 and R^3 represents $-\text{OH}$ or $-\text{N}(\text{H})\text{R}^7$; R^4 represents H, C_{1-6} alkyl or, together with R^3 , represents $=\text{O}$; R^5 represents phenyl or pyridyl, both of which groups are optionally substituted by one or more substituents selected from $-\text{OH}$, cyano, halo, nitro, C_{1-6} alkyl (optionally terminated by $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13a}$), C_{1-6} alkoxy,

-N(R^{14a})R^{14b}, -C(O)R^{14c}, -C(O)OR^{14d}, -C(O)N(R^{14e})R^{14f}, -N(R^{14g})C(O)R^{14h},
 -N(R¹⁴ⁱ)C(O)N(R^{14j})R^{14k}, -N(R^{14m})S(O)₂R^{13b}, -S(O)₂R^{13c} and/or
 -OS(O)₂R^{13d};

R⁷ represents H, C₁₋₆ alkyl, -E-aryl, -E-Het¹, -C(O)R^{9a}, -C(O)OR^{9b},

5 -S(O)₂R^{9c}, -[C(O)]_pN(R^{10a})R^{10b} or -C(NH)NH₂;

R^{9a} to R^{9d} independently represent, at each occurrence when used herein,

C₁₋₆ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, aryl and Het²), aryl, Het³, or R^{9a} and R^{9d} independently represent H;

R^{10a} and R^{10b} independently represent, at each occurrence when used herein, H or C₁₋₆ alkyl
 10 (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo, aryl and Het⁴), aryl, Het⁵, or together represent C₃₋₆ alkylene, optionally interrupted by an O atom;

E represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or C₁₋₄ alkylene;

15 B represents -Z-, -Z-N(R¹²)-, -N(R¹²)-Z-, -Z-S(O)_n- or -Z-O- (in which latter two groups, Z is attached to the carbon atom bearing R³ and R⁴);

Z represents a direct bond or C₁₋₄ alkylene;

R¹¹ and R¹² independently represent H or C₁₋₆ alkyl;

R^{13a} to R^{13d} independently represent C₁₋₆ alkyl;

20 R^{14a} and R^{14b} independently represent H, C₁₋₆ alkyl or together represent C₃₋₆ alkylene, resulting in a four- to seven-membered nitrogen-containing ring;

R^{14c} to R^{14m} independently represent H or C₁₋₆ alkyl; and

n represents 0, 1 or 2;

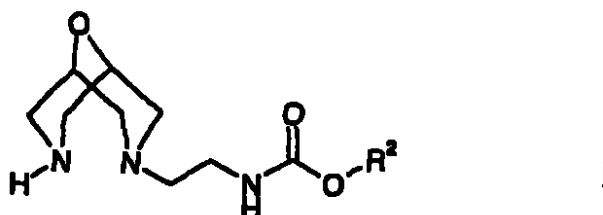
p represents 1 or 2;

25 Het¹ to Het⁵ independently represent, at each occurrence when used herein, five- to twelve-membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents selected from =O, -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, aryl, aryloxy, -N(R^{15a})R^{15b}, -C(O)R^{15c}, -C(O)OR^{15d}, -C(O)N(R^{15e})R^{15f}, -N(R^{15g})C(O)R^{15h} and -
 30 N(R¹⁵ⁱ)S(O)₂R^{15j};

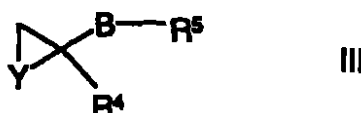
R^{15a} to R^{15j} independently represent C₁₋₆ alkyl, aryl or R^{15a} to R¹⁵ⁱ independently represent H;

and R^2 represents C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl, wherein each aryl and aryloxy group, unless otherwise specified, is optionally substituted.

5 wherein a salt of a compound of Formula I



in which R^2 is as previously defined is reacted with a compound of Formula III



10 wherein Y represents O or N(R^7) and R^4 , R^5 , R^7 and B are as hereinbefore defined, at a temperature in the range of 0°C to 100°C for example at elevated temperature (e.g. 60°C to reflux) in the presence of a water and in the presence of a base, for example sodium carbonate.

15 In a first aspect the salt has been isolated in solid form prior to this process step.

A second aspect comprises a process for the preparation of *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate which comprises reacting a salt of [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester with 4-[(2*S*)-oxiranylmethoxy]benzonitrile at a temperature
20 in the range of 0°C to 100°C in the presence of water and in the presence of a base, for example sodium carbonate.

In another aspect of the process an isolated salt of [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester is used particularly the 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt.
25

The use of water as the reaction medium in the process has important advantages in terms of waste disposal and consequences for the environment.

5 The term "aryl", when used herein, includes C₆₋₁₀ aryl groups such as phenyl, naphthyl and the like. The term "aryloxy", when used herein includes C₆₋₁₀ aryloxy groups such as phenoxy, naphthoxy and the like. For the avoidance of doubt, aryloxy groups referred to herein are attached to the rest of the molecule *via* the O-atom of the oxy-group. Unless otherwise specified, aryl and aryloxy groups may be substituted by one or more
 10 substituents including -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, -N(R^{14a})R^{14b}, -C(O)R^{14c}, -C(O)OR^{14d}, -C(O)N(R^{14e})R^{14f}, -N(R^{14g})C(O)R^{14h}, -N(R^{14m})S(O)₂R^{13b}, -S(O)₂R^{13c} and/or -OS(O)₂R^{13d} (wherein R^{13b} to R^{13d} and R^{14a} to R^{14m} are as hereinbefore defined). When substituted, aryl and aryloxy groups are preferably substituted by between one and three substituents.

15 The term "halo", when used herein, includes fluoro, chloro, bromo and iodo.

Het (Het¹ to Het⁵) groups that may be mentioned include those containing 1 to 4 heteroatoms (selected from the group oxygen, nitrogen and/or sulfur) and in which the total
 20 number of atoms in the ring system are between five and twelve. Het (Het¹ to Het⁵) groups may be fully saturated, wholly aromatic, partly aromatic and/or bicyclic in character. Heterocyclic groups that may be mentioned include benzodioxanyl, benzodioxepanyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzomorpholinyl, benzoxazinonyl, benzothiophenyl, chromanyl, cinnoliny, dioxanyl, furanyl, imidazolyl, imidazo[1,2-
 25 a]pyridinyl, indolyl, isoquinolinyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, thiazolyl, thienyl, thiochromanyl, triazolyl and the like. Substituents on Het (Het¹ to Het⁵) groups may, where appropriate, be located on any
 30 atom in the ring system including a heteroatom. The point of attachment of Het (Het¹ to Het⁵) groups may be *via* any atom in the ring system including (where appropriate) a

heteroatom, or an atom on any fused carbocyclic ring that may be present as part of the ring system. Het (Het¹ to Het⁴) groups may also be in the *N*- or *S*-oxidised form.

The use of protecting groups is fully described in "Protective Groups in Organic Chemistry",
5 edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), and "Protective Groups in Organic
Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

The process of the invention possesses the surprising advantage that compounds of formula I
may be prepared conveniently from solid (as opposed to, for example, oily or semi-solid)
precursors, which precursors may be purified using simple procedures (e.g.
10 recrystallisation).

Further, the process of the invention may have the advantage that compounds of formula I
may be prepared in higher yields, by way of fewer steps, in less time, more conveniently,
and at a lower cost, than when prepared according to the process described in international
15 patent application WO 01/28992.

The invention is illustrated, but in no way limited, by the following examples.

Examples

20

GENERAL EXPERIMENTAL PROCEDURES

Mass spectra were recorded on one of the following instruments: a Waters ZMD single
quad with electrospray (S/N mc350); a Perkin-Elmer SciX API 150ex spectrometer; a VG
Quattro II triple quadrupole; a VG Platform II single quadrupole; or a Micromass Platform
25 LCZ single quadrupole mass spectrometer (the latter three instruments were equipped with
a pneumatically assisted electrospray interface (LC-MS)). ¹H NMR and ¹³C NMR
measurements were performed on Varian 300, 400 and 500 spectrometers, operating at ¹H
frequencies of 300, 400 and 500 MHz respectively, and at ¹³C frequencies of 75.5, 100.6
and 125.7 MHz respectively.

30

Rotamers may or may not be denoted in spectra depending upon ease of interpretation of spectra. Unless otherwise stated, chemical shifts are given in ppm with the solvent as internal standard.

5 Abbreviations

- API = atmospheric pressure ionisation (in relation to MS)
br = broad (in relation to NMR)
d = doublet (in relation to NMR)
10 dd = doublet of doublets (in relation to NMR)
Et = ethyl
eq. = equivalents
GC = gas chromatography
h .. = hour(s)
15 HPLC = high performance liquid chromatography
IMS = industrial methylated spirit
IPA = *iso*-propyl alcohol
m = multiplet (in relation to NMR)
Me = methyl
20 min. = minute(s)
m.p. = melting point
MS = mass spectroscopy
Pd/C = palladium on carbon
q = quartet (in relation to NMR)
25 rt = room temperature
s = singlet (in relation to NMR)
t = triplet (in relation to NMR)

Prefixes *n*-, *s*-, *i*-, *t*- and *tert*- have their usual meanings: normal, secondary, *iso*, and
30 tertiary.

Example 1**a) [2-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt**

[2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester
5 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt (150 g prepared as described below), 4-methyl-2-pentanol (MIBC) (300 mL) and methanol (300 mL) were combined in a metal hydrogenation vessel. Solid 5% Pd/C catalyst (4.5 g, 61% water wet, Johnson Matthey type 440L) was added. The mixture was then hydrogenated under 2.5 bar of hydrogen pressure and was simultaneously heated to 55°C. Gas uptake measurement showed the
10 reaction to be complete after 2 hours. After cooling to 40°C the catalyst was removed by filtration through a glass fibre filter paper. The catalyst was washed on the filter with MIBC (300 mL) and the washings added to the main filtrate. Solvent (185 mL) was removed by distillation at atmospheric pressure. More solvent (243 mL) was then removed by reduced pressure (<100 mmHg) distillation. Isopropyl ether (IPE) (1050 mL) was added
15 quickly at 70°C, which caused the temperature to fall to 45°C. An unstirrable precipitate formed in the reaction vessel. The mixture was re-heated and solvent distilled and collected (268 mL). MIBC (150 mL) was added and at 80°C all material dissolved. The ratio of MIBC:IPE was now approximately 4:5. The solution was allowed to cool and was seeded (86 mg) at 70°C. The reaction was left to cool overnight to ambient temperature. The
20 mixture was cooled to 8°C and then the solid product collected by filtration. The solid was washed on the filter with IPE (450 mL) and then sucked dry. Further drying *in vacuo* at 60°C gave the title compound as a white solid (115.0 g, 91%).
m.p. 147-9°C

25 b) Tert-Butyl 2-[7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethylcarbamate

Aqueous sodium carbonate solution (1M, 53 mL) was added to a solution of [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt (50.0 g) in water (100 mL). Solid 4-[(2S)-oxiranylmethoxy]benzonitrile (19.1 g) was added and was rinsed into the reaction flask
30 with water (50 mL). The reaction was heated to 75°C for 3 hours and then left to stir at ambient temperature overnight. Toluene (350 mL) was added followed by aqueous sodium

hydroxide (2M, 90 mL). The mixture was stirred for 5 minutes and then the phases were separated. The aqueous phase was discarded and the toluene phase washed with aqueous citric acid (10% w/v, 180 mL). The toluene phase was discarded. MIBC (240 mL) and aqueous sodium hydroxide (5M, 180 mL) were added to the citric acid phase. After mixing well the phases were separated and the aqueous discarded. The MIBC was washed with aqueous sodium chloride (20% w/v, 50 mL). The MIBC was concentrated under vacuum at < 55°C. Solvent was collected (water 13 mL, MIBC 29 mL). The MIBC solution was cooled to ambient temperature and filtered, washing through with MIBC (50 mL). Solvent (152 mL) was distilled under vacuum at <66°C and then distillation was stopped. IPE (360 mL) was added causing the temperature to fall from 65°C to 37°C. After stirring for 15 minutes T fell by 2°C to 35°C and crystallisation started. The mixture was left to cool to ambient temperature overnight with stirring. The mixture was cooled to 5°C and the product collected by filtration. The solid was washed on the filter with IPE (150 mL) and sucked dry. Further drying *in vacuo* at 55°C gave the title compound as a white solid (41.2 g, 87%).

Preparation of [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester, 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt

- a) 2-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)ethyl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate
- Triethylamine (65 mL, 465.3 mmole, 1.5 eq) was added in one portion to a solution of *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyethyl)carbamate (50.11 g, 310.2 mmole, 1.0 eq.) in dichloromethane (250 mL, 5 vols). The solution was cooled to -10°C and trimethylamine hydrochloride (14.84 g, 155.1 mmole, 0.5 eq.) was added in one portion. The resultant mixture was cooled further to -15°C, stirred for 5 minutes, then treated with a solution of mesitylenesulfonyl chloride (74.74 g, 341.2 mmole, 1.1 eq) in dichloromethane (250 mL, 5 vols), over 28 minutes such that the internal temperature remained below -10°C. Once the addition was complete a precipitate had formed and the mixture was stirred at -10°C for a further 30 minutes.
- Water (400 mL, 8 vols) was added and all of the precipitate dissolved. The mixture was stirred rapidly for 5 minutes, and then the two layers were separated. A solvent swap from dichloromethane to IPA was carried out by distillation at reduced pressure. Solvent was

removed (450 mL) and replaced with IPA (450 mL) (initial pressure was 450 mbar, b.p. 24°C; final pressure was 110 mbar, b.p. 36 °C). At the end of the distillation, solvent (150 mL) was removed to bring the volume down to 350 mL (7 vols with respect to the amount of *tert*-butyl *N*-(2-hydroxyethyl)carbamate used). The solution was cooled to 25°C, then
5 water (175 mL) was added slowly with stirring, causing the solution gradually to turn cloudy. No solid had precipitated at this stage. More water (125 mL) was added, and a solid precipitate started to form after about 75 mL had been added. The internal temperature rose from 25°C to 31°C. The mixture was stirred slowly and cooled to 7°C. The solid was collected by filtration, washed with IPA:water (1:1, 150 mL) and dried in
10 *vacuo* at 40°C for 21 hours to give the title compound as a white crystalline solid (92.54 g, 87%).

m.p. 73.5°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.62 (6H, s) 3.40 (2H, q), 4.01 (2H, t), 4.83 (1H, bs), 6.98 (2H, s)

15

b) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

b (i) *N,N*-Bis(2-oxiranylmethyl)benzenesulfonamide

Water (2.5 L, 10 vol.) followed by epichlorohydrin (500 mL, 4 eq.) were added to
20 benzenesulfonamide (250 g, 1 eq.). The reactants were heated to 40°C. Aqueous sodium hydroxide (130 g in 275 mL of water) was added such that the temperature of the reaction remained between 40°C and 43°C. This took approximately 2 hours. (The rate of sodium hydroxide addition needs to be slower at the start of the addition than at the end in order to keep within the temperature range stated.) After the addition of sodium hydroxide was
25 complete, the reaction was stirred at 40°C for 2 hours, then at ambient temperature overnight. The excess epichlorohydrin was removed as a water azeotrope by vacuum distillation (ca. 4 kPa (40 mbar), internal temp 30°C), until no more epichlorohydrin distilled. Dichloromethane (1L) was added and the mixture stirred rapidly for 15 minutes. The phases were allowed to separate (this took 10 minutes although totally clear phases are

obtained after standing overnight). The phases were separated and the dichloromethane solution used in the subsequent step below.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.55-2.65 (2H, m), 2.79 (2H, t, J 4.4), 3.10-3.22 (4H, m), 3.58-3.73 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.83-7.87 (2H, m).

5

b (ii) 5-Benzyl-3,7-dihydroxy-1-phenylsulfonyl-1,5-diazacyclooctane

IMS (2.5 L, 10 vol) was added to the dichloromethane solution from step (i) above. The solution was distilled until the internal temperature reached 70°C. Approximately 1250 mL of solvent was collected. More IMS (2.5 L, 10 vol) was added followed by benzylamine
 10 (120 mL, 0.7 eq.) in one portion (no exotherm seen), and the reaction was heated at reflux for 6 hours (no change from 2 hour sampling point). More benzylamine was added (15 mL) and the solution was heated for a further 2 hours. The IMS was distilled off (ca. 3.25 L) and toluene was added (2.5 L). More solvent was distilled (ca. 2.4 L) and then further toluene added (1 L). The head temperature was now 110°C. A further 250 mL of solvent
 15 was collected at 110°C. Theoretically, this left the product in ca. 2.4 L of toluene at 110°C. This solution was used in the next step.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.80 (4H, m, ArH), 7.63-7.51 (6H, m, ArH), 7.30-7.21 (10H, ArH), 3.89-3.80 (4H, m, CH(a) + CH(b)), 3.73 (2H, s, CH₂Ph(a)), 3.70 (2H, s, CH₂Ph(b)), 3.59 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(a)), 3.54 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(b)), 3.40 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(b)), 3.23 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(a)), 3.09-2.97 (4H, m, CHHNBn(a) + CHHNBn(b)), 2.83 (2H, dd, CHHNBn(b)), 2.71 (2H, dd, CHHNBn(a))
 20 (Data taken from purified material comprising a 1:1 mixture of *trans*- (a), and *cis*-diol (b))

b (iii) 3-Benzyl-7-(phenylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

25 The toluene solution from the previous step (ii) above was cooled to 50°C. Anhydrous methanesulfonic acid (0.2 L) was added. This caused a temperature rise from 50°C to 64°C. After 10 minutes, methanesulfonic acid was added (1 L) and the reaction heated to 110°C for 5 hours. Toluene was then distilled from the reaction; 1.23 L was collected. (Note that the internal temperature should not be allowed higher than 110°C at any stage
 30 otherwise the yield will be decreased.) The reaction was then cooled to 50°C and a vacuum applied to remove the rest of the toluene. Heating to 110°C and 65 kPa (650 mbar) allowed a further 0.53 L to be removed. (If the toluene can be removed at a lower

temperature and pressure then that is beneficial.) The reaction was then left to cool to 30°C and deionised water (250 mL) was added. This caused the temperature to rise from 30°C to 45°C. More water (2.15 L) was added over a total time of 30 minutes such that the temperature was less than 54°C. The solution was cooled to 30°C and then
5 dichloromethane (2 L) was added. With external cooling and rapid stirring, the reaction mixture was basified by adding aqueous sodium hydroxide (10 M, 2 L) at a rate that kept the internal temperature below 38°C. This took 80 minutes. The stirring was stopped and the phases separated in 3 minutes. The layers were partitioned. IMS (2 L) was added to the dichloromethane solution and distillation started. Solvent (2.44 L) was collected until
10 the head temperature reached 70°C. Theoretically, this left the product in 1.56 L of IMS. The solution was then allowed to cool to ambient temperature overnight with slow stirring. The solid product that precipitated was filtered and washed with IMS (0.5 L) to give a fawn-coloured product that, on drying at 50°C, in vacuum, gave 50.8 g (8.9% over 3 steps).

15 20.0 g of this product was dissolved in acetonitrile (100 mL) at reflux to give a pale yellow solution. After cooling to ambient temperature, the crystals that formed were collected by filtration and washed with acetonitrile (100 mL). The product was dried *in vacuo* at 40°C for 1 hour to give 17.5 g (87%) of sub-title compound.
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18-7.23 (10H, m), 3.86-3.84 (2H, m), 3.67 (2H, d), 3.46 (2H, s), 2.91 (2H, d), 2.85 (2H, dd), 2.56 (2H, dd)

b (iv) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydrochloride

Concentrated hydrobromic acid (1.2 L, 3 rel. vol.) was added to solid 3-benzyl-7-
25 (phenylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (400 g, see step (iii) above) and the mixture was heated to reflux under a nitrogen atmosphere. The solid dissolved in the acid at 95°C. After heating the reaction for 8 hours, HPLC analysis showed that the reaction was complete. The contents were cooled to room temperature. Toluene (1.2 L, 3 rel. vol.) was added and the mixture stirred vigorously for 15 minutes. Stirring was stopped and the
30 phases were partitioned. The toluene phase was discarded along with a small amount of interfacial material. The acidic phase was returned to the original reaction vessel and sodium hydroxide (10 M, 1.4 L, 3.5 rel. vol.) was added in one portion. The internal

temperature rose from 30°C to 80°C. The pH was checked to ensure it was >14. Toluene (1.6L, 4 rel. vol.) was added and the temperature fell from 80°C to 60°C. After vigorous stirring for 30 minutes, the phases were partitioned. The aqueous layer was discarded along with a small amount of interfacial material. The toluene phase was returned to the original reaction vessel, and 2-propanol (4 L, 10 rel. vol.) was added. The temperature was adjusted to between 40°C and 45°C. Concentrated hydrochloric acid (200 mL) was added over 45 minutes such that the temperature remained at between 40°C and 45°C. A white precipitate formed. The mixture was stirred for 30 minutes and then cooled to 7°C. The product was collected by filtration, washed with 2-propanol (0.8 L, 2 rel vol.), dried by suction and then further dried in a vacuum oven at 40°C. Yield = 297 g (91%).

¹H NMR (CD₃OD + 4 drops D₂O): δ 2.70 (br d, 2H), 3.09 (d, 2H), 3.47 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H).

API MS: *m/z* = 219 [C₁₃H₁₉N₂O+H]⁺.

B (v) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

All volumes and equivalents are measured with respect to the amount of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydrochloride (see step (iv) above) used. Toluene (420 mL, 7 vols) and aqueous sodium hydroxide solution (2M, 420 mL, 7 vols, 4.0 eq) were added to 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydrochloride (60.07 g, 206.03 mmole, 1.0 eq., see step (iv) above). The mixture was stirred under nitrogen, heated to 60°C and held at this temperature for 30 minutes by which time two clear layers had formed. The lower, aqueous layer was removed, and the toluene solution of title compound (free base) was azeodried at atmospheric pressure (total volume of solvent removed = 430 mL; total volume of toluene added = 430 mL), then concentrated to a volume of 240 mL (4 vols). Karl Fischer analysis at this stage showed 0.06% water in the solution. The dried solution of title compound (theoretically 44.98 g, 206.03 mmole, 1.0 eq) was used as such in a subsequent step.

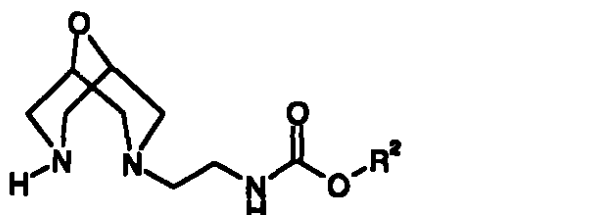
c) 2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl carbamic acid *tert*-butyl ester, 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt

A warm (28°C) solution of 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate (70.93 g, 206.03 mmole, 1.0 eq, see Preparation a above) in toluene (240 mL, 4 vols) was added to a solution of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (44.98 g, 206.03 mmole, 1.0 eq. in toluene (240 mL, 4 vols) (see Preparation b (v) above). The resultant solution was stirred rapidly under nitrogen, with heating at 68°C for 8 hours. The reaction was left to stir at ambient temperature for 84 hours. A thick, white solid precipitate had formed in a pale yellow solution. The mixture was cooled to +9°C, and title compound was collected by filtration. The reaction vessel was washed with toluene (100 mL) and added to the filter. The filter cake was washed with toluene (150 mL). The white solid product was suction dried for 15 minutes, then dried to constant weight *in vacuo* at 40°C for 23 hours. The yield of title compound obtained was 79.61 g, 141.7 mmole, 69%. The combined filtrate and washings (670 mL) were washed with aqueous sodium hydroxide solution (2M, 200 mL, 3.3 vols). The mixture was heated to 60°C, and held at this temperature for 20 minutes with rapid stirring. The two layers were then separated. The toluene solution was concentrated to 200 mL by vacuum distillation (bp 50-54°C at 650-700 mbar; bp 46°C at 120 mbar at the end). As the distillation progressed, the solution became cloudy due to the formation of title compound. It was assumed that 20% of the original amount of 3-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane remained in the filtrate, and so extra 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate (14.20 g, 41.21 mmole, 0.2 eq) was added in one portion (charged as a solid rather than as a solution in toluene). The cloudy solution was heated at 67°C for 8 hours with rapid stirring, and then left to stir at ambient temperature for 11 hours. The mixture was cooled to +8°C, and title compound was collected by filtration. The reaction vessel was washed with more toluene (2 x 30 mL), and added to the filter. The white solid product was suction dried for 15 minutes, then dried to constant weight *in vacuo* at 40°C for 7 hours. The yield of title compound was 23.25 g, 41.39 mmole, 20%. The combined yield of title compound (a white solid) was 102.86 g, 183.11 mmole, 89%.
m.p. 190-190.5°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.51 (6H, s), 2.73-2.80 (2H, m), 2.90-2.94 (4H, m), 3.14-3.22 (4H, m), 3.37 (2H, bm), 3.89 (2H, bs), 4.13 (2H, bs), 6.74 (2H, s), 7.12 (1H, bt), 7.42-7.46 (5H, m)

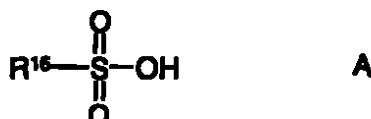
Claims

1. An acid addition salt of a compound of Formula I



5 wherein R^2 represents C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl, wherein each aryl and aryloxy group, unless otherwise specified, is optionally substituted.

2. A salt according to claim 1 in which the acid component of the acid addition salt is
10 represented by formula A



wherein R^{16} represents unsubstituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} perfluoroalkyl or phenyl, which latter group is optionally substituted by one or more substituents selected from C_{1-4} alkyl, halo, nitro and C_{1-4} alkoxy, and R^2 is as defined above.

13

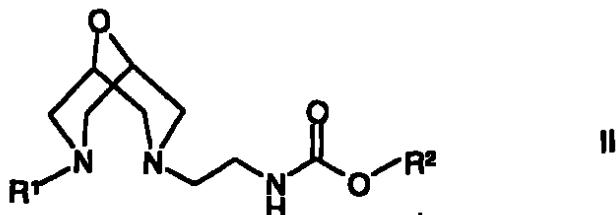
3. A salt according to claim 2 wherein the salt is a toluenesulfonate, benzenesulfonate, nosylate, brosylate, besylate or mesitylate salt.

4. A salt according to any previous claim in which the salt is in solid form.

20

5. A salt according to any previous claim which is [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid.

6. A process for the preparation of a compound of Formula II



wherein R¹ represents a structural fragment of formula Ia



- in which A represents CH₂ and R³ represents -OH or -N(H)R⁷;
 R⁴ represents H, C₁₋₆ alkyl or, together with R³, represents =O;
 R³ represents phenyl or pyridyl, both of which groups are optionally substituted by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated
 10 by -N(H)C(O)OR^{13a}), C₁₋₆ alkoxy,
 -N(R^{14a})R^{14b}, -C(O)R^{14c}, -C(O)OR^{14d}, -C(O)N(R^{14e})R^{14f}, -N(R^{14g})C(O)R^{14h},
 -N(R¹⁴ⁱ)C(O)N(R^{14j})R^{14k}, -N(R^{14m})S(O)₂R^{13b}, -S(O)₂R^{13c} and/or
 -OS(O)₂R^{13d};
 R⁷ represents H, C₁₋₆ alkyl, -E-aryl, -E-Het¹, -C(O)R^{9a}, -C(O)OR^{9b},
 15 -S(O)₂R^{9c}, -[C(O)]_pN(R^{10a})R^{10b} or -C(NH)NH₂;
 R^{9a} to R^{9d} independently represent, at each occurrence when used herein,
 C₁₋₆ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected
 from halo, aryl and Het²), aryl, Het³, or R^{9a} and R^{9d} independently represent H;
 R^{10a} and R^{10b} independently represent, at each occurrence when used herein, H or C₁₋₆ alkyl
 20 (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo,
 aryl and Het⁴), aryl, Het⁵, or together represent C₃₋₆ alkylene, optionally interrupted by an
 O atom;
 E represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or
 C₁₋₄ alkylene;
 25 B represents -Z-, -Z-N(R¹²)-, -N(R¹²)-Z-, -Z-S(O)_n- or -Z-O- (in which latter two groups,
 Z is attached to the carbon atom bearing R³ and R⁴);

Z represents a direct bond or C₁₋₄ alkylene;

R¹¹ and R¹² independently represent H or C₁₋₆ alkyl;

R^{13a} to R^{13d} independently represent C₁₋₆ alkyl;

R^{14a} and R^{14b} independently represent H, C₁₋₆ alkyl or together represent C₃₋₆ alkylene,

5 resulting in a four- to seven-membered nitrogen-containing ring;

R^{14c} to R^{14m} independently represent H or C₁₋₆ alkyl; and

n represents 0, 1 or 2;

p represents 1 or 2;

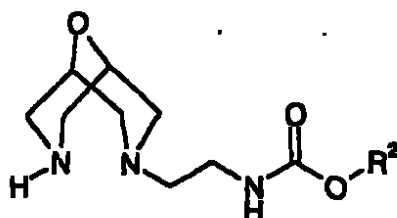
Het¹ to Het³ independently represent, at each occurrence when used herein, five- to twelve-
 10 membered heterocyclic groups containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which heterocyclic groups are optionally substituted by one or more substituents selected from =O, -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, aryl, aryloxy, -N(R^{15a})R^{15b}, -C(O)R^{15c}, -C(O)OR^{15d}, -C(O)N(R^{15e})R^{15f}, -N(R^{15g})C(O)R^{15h} and -N(R¹⁵ⁱ)S(O)₂R^{15j};

15 R^{15a} to R^{15j} independently represent C₁₋₆ alkyl, aryl or R^{15a} to R¹⁵ⁱ independently represent H;

and R² represents C₁₋₆ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl, wherein each aryl and aryloxy group, unless otherwise specified, is optionally substituted.

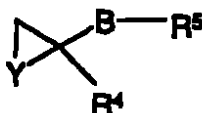
20

wherein a salt of a compound of Formula I



I

in which R² is as previously defined is reacted with a compound of Formula III



III

25

wherein Y represents O or N(R⁷) and R⁴, R⁵, R⁷ and B are as hereinbefore defined, at a temperature in the range of 0°C to 100°C for example at elevated temperature (e.g. 60°C to reflux) in the presence of a water and in the presence of a base.

5 7. A process according to claim 6 in which the salt has been previously isolated in solid form.

8. A process according to either claim 6 or claim 7 for the preparation of *tert*-butyl 2-[7-
[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-
10 yl]ethylcarbamate which comprises reacting a salt of [2-(9-oxa-3,7-
diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester with 4-[(2*S*)-
oxiranylmethoxy]benzonitrile at a temperature in the range of 0°C to 100°C in the
presence of water and in the presence of a base.

15 9. A process according to any one of claims 6, 7 or 8 in which an isolated salt of [2-(9-
oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester is used.

10. A process according to either claim 9 wherein the salt is the 2,4,6-
trimethylbenzenesulfonic acid salt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/01594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 498/08

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

CHEM.ABS.DATA, EPO-INTERNAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0128992 A2 (ASTRAZENECA AB), 26 April 2001 (26.04.01)	1-10
P, A	WO 02083690 A1 (ASTRAZENECA AB), 24 October 2002 (24.10.02)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A": document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2003

Date of mailing of the international search report

12-01-2004

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/EO
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

31/10/03

International application No.

PCT/SE 03/01594

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family number(s)		Publication date
WO	0128992	A2	26/04/01	AP	200202471 D	00/00/00
				AU	7069101 A	30/04/01
				BG	106588 A	31/01/03
				BR	0014804 A	11/06/02
				CA	2386910 A	26/04/01
				CN	1399639 T	26/02/03
				EE	200200203 A	16/06/03
				EP	1235831 A	04/09/02
				HU	0204085 A	28/04/03
				IL	149108 D	00/00/00
				JP	2003512352 T	02/04/03
				NO	20021811 A	06/06/02
				SE	9903759 D	00/00/00
				SK	5062002 A	06/11/02
				TR	200201059 T	00/00/00
				US	6559143 B	06/05/03
				US	2003153564 A	14/08/03
WO	02083690	A1	24/10/02	AU	7472801 A	02/01/02
				CA	2410444 A	27/12/01
				EP	1293043 A	19/03/03

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(18) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
29 de Abril de 2003 (29.04.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/035592 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: C07D 408/08, (51) Países designados (nacional): AE, AG, AL, AM,

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE2003/001594

(22) Fecha de Presentación Internacional:
13 de Octubre de 2003 (13.10.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0223712.1 14 de Octubre de 2002 (14.10.2002) GB

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con
excepción de US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151
85 Södertälje (SE).

(72) Inventor, e

(75) Inventor/Solicitante (para US únicamente):
CLADINGBOEL, David [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agente: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual
Property, S-151 85 Södertälje (SE).

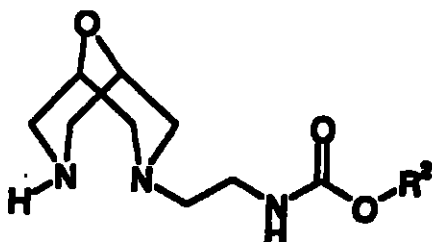
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,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

(84) Países designados (regional): Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE,
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 Informe Internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas,
remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición
regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: INTERMEDIO QUÍMICO



(1)

(57) Extracto: Una sal de adición de ácido de
un compuesto de Fórmula I, en donde R²
representa C₁₋₆ alquilo (sustituido y/o terminado
de manera opcional por uno o más sustituyentes
seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo)
o arilo, en donde cada grupo arilo y arilo, a
menos que se especifique lo contrario, se
sustituye de manera opcional.

WO 2004/035592 A1

INTERMEDIO QUÍMICO

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a intermedios novedosos y a su uso en un proceso para la preparación de compuestos de oxabispidina.

Antecedentes de la Invención

El número de compuestos documentados que incluyen la estructura 9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonano (oxabispidina) es muy reducido. Como resultado, existen muy pocos procesos conocidos que se adaptan específicamente para la preparación de compuestos de oxabispidina.

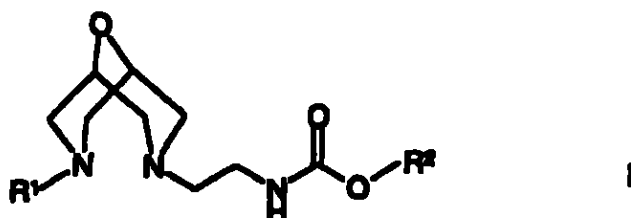
Ciertos compuestos de oxabispidina se divulgan en *Chem. Ber.* 96(11), 2827 (1963) como intermedios en la síntesis de 1,3-diaza-6-oxa-adamantanos.

Hemiacetales (y compuestos relacionados) que poseen la estructura de anillo de oxabispidina se divulgan en *J. Org. Chem.* 31, 277 (1966), *ibid.* 61(25), 8897 (1996), *ibid.* 63(5), 1566 (1998) e *ibid.* 64(3), 960 (1999) como productos inesperados de la oxidación de 1,5-diazaciclooctan-1,3-dioles o la reducción de 1,5-diazaciclooctan-1,3-dionas.

1,3-Dimetil-3,7-ditosil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano se divulga en *J. Org. Chem.* 32, 2425 (1967) como un producto de la intentada acetilación de *trans*-1,3-dimetil-1,5-ditosil-1,5-diazaciclooctan-1,3-diol.

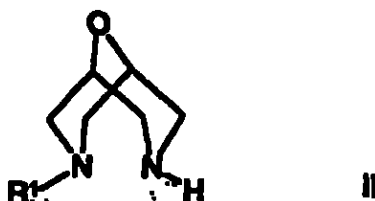
La solicitud internacional de patente WO 01/28992 describe la síntesis de una amplia gama de compuestos de oxabispidina, compuestos de los que se indica que son útiles en el tratamiento de arritmias cardíacas. Entre los compuestos divulgados se encuentran un gran número que llevan un sustituyente *N*-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilo.

La solicitud internacional de patente WO 02/083690 divulga *entre otros* un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I,



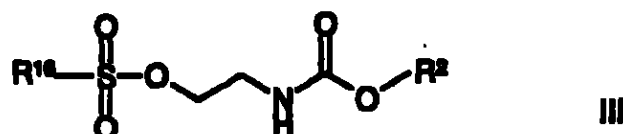
en donde R¹ representa H ó un grupo protector amino y R² representa C₁₋₆ alquilo (sustituido y/o terminado de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo, en donde cada grupo arilo o arilo, a menos que se especifique lo contrario, se sustituye de manera opcional;

proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II,



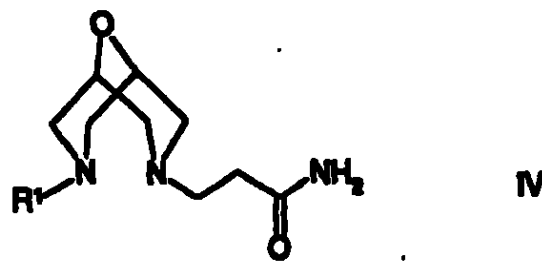
en donde R¹ es como se define anteriormente, con uno cualquiera de:

(i) un compuesto de fórmula III,



en donde R¹⁶ representa C₁₋₄ alquilo no sustituido, C₁₋₄ perfluoroalquilo o fenilo, el cual último grupo se sustituye de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₆ alquilo, halo, nitro y C₁₋₆ alcoxi, y R² es como se define anteriormente; o

(ii) acrilamida, seguido por la reacción del intermedio resultante de fórmula IV,



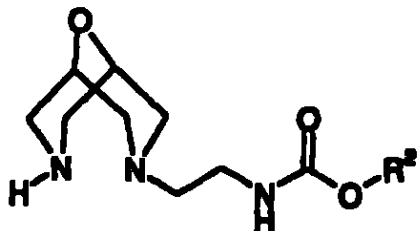
en donde R^1 es como se define anteriormente, con un alcohol de la fórmula R^2-OH y un agente que promueve, o agentes que en combinación promueven, la reconfiguración y oxidación del compuesto de fórmula IV en un intermedio isocianato, el cual puede entonces reaccionar con el alcohol de fórmula R^2-OH , en donde R^2 es como se define anteriormente.

La anterior solicitud divulga asimismo un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, en la cual R^1 representa H, que comprende la preparación de un compuesto correspondiente de fórmula I, en la cual R^1 representa un grupo protector amino, mediante procesos descritos en ella, seguida por el retiro del grupo protector amino de ese compuesto. En igual forma divulga en Ejemplo 3 Alternativa II que la sal de ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico se convirtió en la base libre con hidróxido de sodio acuoso. El ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster obtenido se hidrogenó en la presencia de ácido cítrico y 5% Pd/C para producir ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster, el cual se hizo reaccionar directamente sin más purificación para producir ácido (2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil éster.

Ahora se han descubierto ciertas sales sólidas novedosas que ofrecen ventajas sobre los métodos conocidos.

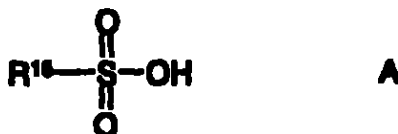
Descripción de la Invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proveen sales de adición de ácido de compuestos de fórmula I



en donde R^2 representa C_{1-6} alquilo (sustituido y/o terminado de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo, en donde cada grupo arilo o arilo, a menos que se especifique lo contrario, se sustituye de manera opcional.

En un primer aspecto el componente ácido de la sal de adición de ácido se representa por la fórmula A

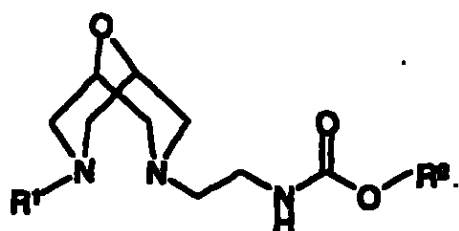


en donde R^{16} representa C_{1-4} alquilo no sustituido, C_{1-4} perfluoroalquilo o fenilo, el cual último grupo se sustituye de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-6} alquilo, halo, nitro y C_{1-6} alcoxi, y R^2 es como se define anteriormente. Sales específicas que pueden mencionarse incluyen toluensulfonato, bencenosulfonato, nosilato, brosilato, besilato y mesitilato.

En un aspecto las sales están en forma sólida.

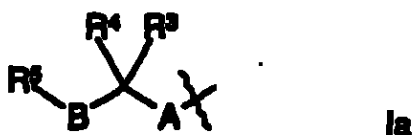
En otro aspecto la sal es ácido (2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil)-carbámico *tert*-butil éster ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula II



II

en donde R¹ representa un fragmento estructural de fórmula Ia



Ia

en la cual A representa CH₂ y R³ representa -OH ó -N(H)R⁷;

R⁴ representa H, C₁-₆ alquilo o, junto con R³, representa =O;

R⁵ representa fenilo o piridilo, dos de los cuales grupos se sustituyen de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C₁-₆ alquilo (terminado en forma opcional por -N(H)C(O)OR¹³ᵃ), C₁-₆ alcoxi, -N(R¹⁴ᵃ)R¹⁴ᵇ, -C(O)R¹⁴ᶜ, -C(O)OR¹⁴ᵈ, -C(O)N(R¹⁴ᵉ)R¹⁴ᶠ, -N(R¹⁴ᵍ)C(O)R¹⁴ʰ, -N(R¹⁴ᵇ)C(O)N(R¹⁴ᵇ)R¹⁴ᵏ, -N(R¹⁴ᵐ)S(O)₂R¹³ᵇ, -S(O)₂R¹³ᶜ y/o -OS(O)₂R¹³ᵈ;

R⁷ representa H, C₁-₆ alquilo, -E-arilo, -E-Het¹, -C(O)R⁹ᵃ, -C(O)OR⁹ᵇ, -S(O)₂R⁹ᶜ, -[C(O)]ₚN(R¹⁰ᵃ)R¹⁰ᵇ ó -C(NH)NH₂;

R⁹ᵃ a R⁹ᵈ representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean aquí, C₁-₆ alquilo (sustituido y/o terminado de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het²), arilo, Het³, o R⁹ᵃ y R⁹ᵈ representan independientemente H;

R¹⁰ᵃ y R¹⁰ᵇ representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean aquí, H ó C₁-₆ alquilo (sustituido y/o terminado de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het⁴), arilo, Het⁵, o, en forma conjunta, representan C₃-₆ alquileno, interrumpido de manera opcional por un átomo O;

E representa, en cada ocurrencia cuando se emplean aquí, un enlace directo o C₁-₄ alquileno;

B representa -Z-, -Z-N(R¹²)-, -N(R¹²)-Z-, -Z-S(O)ₙ- ó -Z-O- (en los cuales dos últimos grupos,

Z se une al átomo de carbono que lleva R³ y R⁴;

24

Z representa un enlace directo o C₁₋₄ alquileno;

R¹¹ y R¹² representan independientemente H o C₁₋₆ alquilo;

R^{13a} a R^{13d} representan independientemente C₁₋₆ alquilo;

R^{14a} y R^{14b} representan independientemente H, C₁₋₆ alquilo o, en forma conjunta, representan C₃₋₆ alquileno, resultante en un anillo que contiene nitrógeno de cuatro a siete miembros;

R^{14c} a R^{14b} representan independientemente H ó C₁₋₆ alquilo; y

n representa 0, 1 ó 2;

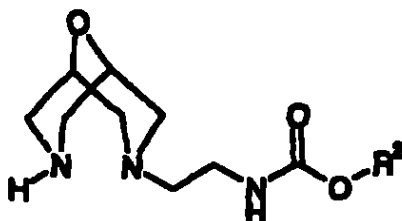
p representa 1 ó 2;

Het¹ a Het⁵ representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean aquí, grupos heterocíclicos de cinco a doce miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, los cuales grupos heterocíclicos se sustituyen de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de =O, -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, arilo, ariloxi, -N(R^{15a})R^{15b}, -C(O)R^{15c}, -C(O)OR^{15d}, -C(O)N(R^{15e})R^{15f}, -N(R^{15g})C(O)R^{15h} y -N(R¹⁵ⁱ)S(O)₂R^{15j};

R^{15a} a R^{15j} representan independientemente C₁₋₆ alquilo, arilo o R^{15a} a R¹⁵ⁱ representan independientemente H;

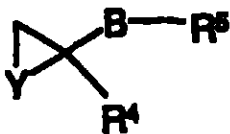
y R² representa C₁₋₆ alquilo (sustituido y/o terminado de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo, en donde cada grupo arilo y ariloxi, a menos que se especifique lo contrario, se sustituye de manera opcional.

en donde una sal de un compuesto de fórmula I



I

en la cual R², como se define previamente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



III

en donde Y representa O ó N(R⁷) y R⁴, R⁵, R⁷ y B son como se definen anteriormente, a una temperatura en el rango de 0°C a 100°C por ejemplo a temperatura elevada (verbigracia, 60°C a reflujo) en la presencia de agua y en la presencia de una base, por ejemplo carbonato de sodio.

En un primer aspecto la sal se ha aislado en forma sólida antes de este paso del proceso.

Un segundo aspecto comprende un proceso para la preparación de *terc*-butil 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo [3.3.1]-non-3-il}etilcarbamato, el cual comprende hacer reaccionar una sal de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico *terc*-butil éster con 4-[(2*S*)-oxiranilmetoxi]benzonitrilo a una temperatura en el rango de 0°C a 100°C en la presencia de agua y en la presencia de una base, por ejemplo carbonato de sodio.

En otro aspecto del proceso se utiliza una sal aislada de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico *terc*-butil éster, particularmente la sal de ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico.

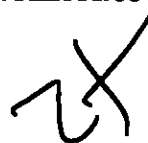
El uso de agua como el medio de reacción en el proceso tiene importantes ventajas en términos de disposición de residuos y consecuencias para el medio ambiente.

El término "arilo", cuando se emplea aquí, incluye grupos C₆₋₁₀ arilo tales como fenilo, naftilo y similares. El término "ariloxi", cuando se emplea aquí, incluye grupos C₆₋₁₀ ariloxi tales como fenoxi, naftoxi y similares. Para evitar dudas, los grupos ariloxi mencionados aquí se unen al resto de la molécula *vía* el átomo O del grupo oxi. A menos que se especifique lo

contrario, los grupos arilo y ariloxi pueden sustituirse por uno o más sustituyentes incluidos -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, -N(R^{14a})R^{14b}, -C(O)R^{14c}, -C(O)OR^{14d}, -C(O)N(R^{14e})R^{14f}, -N(R^{14g})C(O)R^{14h}, -N(R^{14m})S(O)₂R^{13b}, -S(O)₂R^{13c} y/o -OS(O)₂R^{13d} (en donde R^{13b} a R^{13d} y R^{14a} a R^{14m} son como se definen anteriormente). Cuando se sustituyen, los grupos arilo y ariloxi se sustituyen preferiblemente por entre uno y tres sustituyentes.

El término "halo", cuando se emplea aquí, incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Los grupos Het (Het¹ a Het⁵) que pueden mencionarse incluyen aquellos que contienen 1 a 4 heteroátomos (seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y/o azufre) y en los cuales el número total de átomos en el sistema del anillo se encuentra entre cinco y doce. Los grupos Het (Het¹ a Het⁵) pueden ser completamente saturados, totalmente aromáticos, parcialmente aromáticos y/o bicíclicos en carácter. Los grupos heterocíclicos que pueden mencionarse incluyen benzodioxanilo, benzodioxepanilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzomorfolinilo, benzoxazinonilo, benzotiofenilo, cromanilo, cinnolinilo, dioxanilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimindinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tienilo, tiocromanilo, triazolilo y similares. Los sustituyentes en los grupos Het (Het¹ a Het⁵), donde se considere apropiado, pueden localizarse en cualquier átomo en el sistema del anillo que incluya un heteroátomo. El punto de unión de los grupos Het (Het¹ a Het⁵) puede ser vía cualquier átomo en el sistema del anillo que incluya (donde se considere apropiado) un heteroátomo, o un átomo en cualquier anillo carbocíclico fusionado que pueda estar presente como parte del sistema del anillo. Los grupos Het (Het¹ a Het⁵) pueden estar también en forma *N*- o *S*-oxidada.



El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

El proceso de la invención posee la sorprendente ventaja de que los compuestos de fórmula I pueden prepararse convenientemente a partir de precursores sólidos (en oposición a, por ejemplo, oleosos o semisólidos), precursores que pueden purificarse usando procedimientos sencillos (verbigracia, recristalización).

Además, el proceso de la invención puede tener la ventaja de que los compuestos de fórmula I pueden prepararse con rendimientos mayores, con menos número de pasos, en menos tiempo, más convenientemente, y a costos más bajos, que cuando se preparan de acuerdo con el proceso descrito en la solicitud internacional de patente WO 01/28992.

La invención se ilustra, pero en ningún modo se limita, por los siguientes ejemplos.

Ejemplos

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

Se registraron espectros de masa en uno de los siguientes instrumentos: un Waters ZMD single quad con electrospray (S/N mc350); un espectrómetro Perkin-Elmer SciX API 150ex; un VG Quattro II triple quadrupole; un VG Platform II single quadrupole; o un espectrómetro de masa Micromass Platform LCZ single quadrupole (los últimos tres instrumentos estaban equipados con una interface electrospray asistida neumáticamente (LC-MS)). Las mediciones ^1H NMR y ^{13}C NMR se llevaron a cabo en espectrómetros Varian 300, 400 y 500, que operaban a frecuencias ^1H de 300, 400 y 500 MHz, respectivamente, y a frecuencias ^{13}C de 75.5, 100.6 y

125.7 MHz, respectivamente.

Los rotámetros pueden o no pueden denotarse en espectros, dependiendo de la facilidad de interpretación de los espectros. A menos que se especifique lo contrario, los cambios químicos se dan en ppm con el disolvente como estándar interno.

Abreviaturas

API = ionización a presión atmosférica (en relación con MS)

br = amplio (en relación con NMR)

d = doblete (en relación con NMR)

dd = doblete de dobletes (en relación con NMR) -

Et = etilo

eq. = equivalentes

GC = cromatografía de gas

h = hora(s)

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

IMS = alcohol metilado industrial

IPA = alcohol *iso*-propílico

m = multiplete (en relación con NMR)

Me = metilo

min. = minuto(s)

m.p. = punto de fusión

MS = espectroscopia de masa

Pd/C = paladio en carbón

q = cuartete (en relación con NMR)

it = temperatura de la sala

s = singlete (en relación con NMR)

t = triplete (en relación con NMR)

Los prefijos *n*-, *s*-, *i*-, *t*- y *terc*- poseen sus significados usuales: normal,



secundario, *iso* y terciario.

Ejemplo 1

a) Sal de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico *tert*-butil éster ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico

Sal de ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico *tert*-butil éster ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico (150 g preparada como se describe más abajo), 4-metil-2-pentanol (MIBC) (300 mL) y metanol (300 mL) se combinaron en un recipiente metálico de hidrogenación. Se agregó catalizador 5% Pd/C (4.5 g, 61% water wet, Johnson Matthey type 440L). La mezcla se hidrogenó entonces bajo 2.5 bar de presión de hidrógeno y se calentó simultáneamente a 55°C. La medida de la absorción de gas mostró que la reacción estaba completa después de 2 horas. Luego de enfriar a 40°C se retiró el catalizador por filtración a través de un papel filtrante de fibra de vidrio. El catalizador se lavó en el filtro con MIBC (300 mL) y los desechos de lavado ("*washings*") se agregaron al filtrado principal. El disolvente (185 mL) se retiró por destilación a presión atmosférica. A continuación se retiró más disolvente (243 mL) mediante destilación de presión reducida (<100 mmHg). Se agregó rápidamente éter isopropílico (IPE) (1050 mL) a 70°C, lo cual hizo que la temperatura descendiera a 45°C. Se formó un precipitado no susceptible de agitación en el recipiente de reacción. La mezcla se volvió a calentar y el disolvente se destiló y se recogió (268 mL). Se agregó MIBC (150 mL) y todo el material se disolvió a 80°C. La proporción de MIBC:IPE era ahora de aproximadamente 4:5. La solución se dejó enfriar y se ensemilló (86 mg) a 70°C. Se dejó enfriar la reacción de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 8°C y entonces el producto sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó en el filtro con IPE (450 mL) y luego se secó por aspiración. El secamiento posterior *in vacuo* a 60°C produjo el compuesto del título como un sólido blanco (115.0 g, 91%).
m.p. 147-9°C

30 30

b) *Terc*-butil 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi]propil}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamat

Solución de carbonato de sodio acuoso (1M, 53 mL) se agregó a una solución de sal de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico *terc*-butil éster ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico (50.0 g) en agua (100 mL). Se agregó 4-[(2*S*)-oxiranilmetoxi]benzonitrilo sólido (19.1 g) y se enjuagó en el matraz de reacción con agua (50 mL). La reacción se calentó a 75°C durante 3 horas y luego se dejó agitado a temperatura ambiente de un día para otro. Se agregó tolueno (350 mL), seguido por hidróxido de sodio acuoso (2M, 90 mL). La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se separaron las fases. La fase acuosa se descartó y la fase tolueno se lavó con ácido cítrico acuoso (10% p/v, 180 mL). La fase tolueno se descartó. Se agregaron MIBC (240 mL) e hidróxido de sodio acuoso (5M, 180 mL) a la fase de ácido cítrico. Luego de mezclar bien, las fases se separaron y se descartó la acuosa. El MIBC se lavó con cloruro de sodio acuoso (20% p/v, 50 mL). El MIBC se concentró bajo vacío a < 55°C. Se recogió el disolvente (agua 13 mL, MIBC 29 mL). La solución de MIBC se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavando con MIBC (50 mL). El disolvente (152 mL) se destiló bajo vacío a < 66°C y luego se suspendió la destilación. Se agregó IPE (360 mL), lo cual hizo que la temperatura descendiera de 65°C a 37°C. Luego de agitar durante 15 minutos la temperatura cayó 2°C a 35°C y se inició la cristalización. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente de un día para otro, agitando simultáneamente. La mezcla se enfrió a 5°C y el producto se recogió por filtración. Se lavó el sólido en el filtro con IPE (150 mL) y se secó por aspiración. El secamiento posterior *in vacuo* a 55°C produjo el compuesto del título como un sólido blanco (41.2 g, 87%).

Preparación de sal de ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]-carbámico *terc*-butil éster ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico

a) 2-(*terc*-Butiloxicarbonilamino)etil 2,4,6-trimetilbencenosulfonato

Trietilamina (65 mL, 465.3 mmole, 1.5 eq) se agregó en una porción a una solución de *tert*-butil N-(2-hidroxietil)carbamato (50.11 g, 310.2 mmole, 1.0 eq.) en diclorometano (250 mL, 5 vols). La solución se enfrió a -10°C y se agregó clorhidrato de trimetilamina (14.84 g, 155.1 mmole, 0.5 eq.) en una porción. La mezcla resultante se enfrió aún más a -15°C, se agitó durante 5 minutos, luego se trató con una solución de cloruro de mesitilensulfonilo (74.74 g, 341.2 mmole, 1.1 eq) en diclorometano (250 mL, 5 vols) durante 28 minutos, de modo que la temperatura interna permaneciera por debajo de -10°C. Una vez concluida la adición se formó un precipitado y la mezcla se agitó a -10°C durante 30 minutos más. Se agregó agua (400 mL, 8 vols) y se disolvió la totalidad del precipitado. La mezcla se agitó rápidamente durante 5 minutos, y luego se separaron las dos capas. Se llevó a cabo un intercambio de disolvente de diclorometano a IPA por destilación a presión reducida. Se retiró el disolvente (450 mL) y se reemplazó con IPA (450 mL) (la presión inicial era de 450 mbar, b.p. 24°C; la presión final fue de 110 mbar, b.p. 36 °C). Al final de la destilación, se retiró el disolvente (150 mL) para bajar el volumen a 350 mL (7 vols con respecto a la cantidad de *tert*-butil N-(2-hidroxietil)carbamato utilizado). La solución se enfrió a 25°C, luego se agregó agua (175 mL) lentamente agitando al mismo tiempo, haciendo que la solución se enturbiara gradualmente. En esta etapa ningún sólido se había precipitado. Se agregó más agua (125 mL), y empezó a formarse un precipitado sólido después de hacer agregado alrededor de 75 mL. La temperatura interna aumentó de 25°C a 31°C. La mezcla se agitó lentamente y se enfrió a 7°C. El sólido se recogió por filtración, se lavó con IPA: agua (1:1, 150 mL) y se secó *in vacuo* a 40°C durante 21 horas para producir el compuesto del título como un sólido blanco cristalino (92.54 g, 87%).

m.p. 73.5°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.62 (6H, s) 3.40 (2H, q), 4.01 (2H, t), 4.83 (1H, bs), 6.98 (2H, s)

b) 3-Bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano

32

b (i) *N,N*-Bis(2-oxiranilmetil)bencenosulfonamida

Agua (2.5 L, 10 vol.), seguida por epiclorohidrina (500 mL, 4 eq.), se agregaron a bencenosulfonamida (250 g, 1 eq.). Los reactivos se calentaron a 40°C. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (130 g en 275 mL de agua), de modo que la temperatura de la reacción permaneciera entre 40°C y 43°C. Esto tomó aproximadamente 2 horas. (El ritmo de adición de hidróxido de sodio necesita ser más lento al comienzo de la adición que al final, con el fin de mantenerlo dentro del rango de temperatura estipulado.) Luego de completarse la adición de hidróxido de sodio, la reacción se agitó a 40°C durante 2 horas, después a temperatura ambiente de un día para otro. Se eliminó el exceso de epiclorohidrina como un azeotropo de agua mediante destilación de vacío (aprox. 4 kPa (40 mbar), temperatura interna 30°C), hasta que no se destiló más epiclorohidrina. Se agregó diclorometano (1L) y la mezcla se agitó rápidamente durante 15 minutos. Se dejó separar las fases (esto tomó 10 minutos, aunque se obtuvieron fases totalmente claras después de reposar de un día para otro). Las fases se separaron y se usó la solución de diclorometano en el siguiente paso.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.55-2.65 (2H, m), 2.79 (2H, t, *J* 4.4), 3.10-3.22 (4H, m), 3.58-3.73 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.83-7.87 (2H, m).

b (ii) 5-Bencil-3,7-dihidroxi-1-fenilsulfonil-1,5-diazaciclooctano

Se agregó IMS (2.5 l, 10 vol) a la solución de diclorometano del paso (i) anterior. La solución se destiló hasta que la temperatura interna alcanzó 70°C. Se recogieron aproximadamente 1250 mL de disolvente. Se agregó más IMS (2.5 L, 10 vol), seguido por bencilamina (120 mL, 0.7 eq.) en una porción (no se observó exotermia), y la reacción se calentó a reflujo durante 6 horas (no se produjo ningún cambio a partir del punto de muestreo de 2 horas). Se agregó más bencilamina (15 mL), y la solución se calentó durante 2 horas más. El IMS se extrajo por destilación (aprox. 3.25 L), y se agregó tolueno (2.5 L). Se destiló más disolvente (aprox. 2.4 L) y luego se

33

agregó más tolueno (1 L). La temperatura de la cabeza de la columna ("head temperature") era ahora 110°C. Se recogieron 250 mL más del disolvente a 110°C. Teóricamente, esto dejó el producto en aprox. 2.4 L de tolueno a 110°C. Esta solución se usó en el siguiente paso.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.80 (4H, m, ArH), 7.63-7.51 (6H, m, ArH), 7.30-7.21 (10H, ArH), 3.89-3.80 (4H, m, CH(a) + CH(b)), 3.73 (2H, s, CH₂Ph(a)), 3.70 (2H, s, CH₂Ph(b)), 3.59 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(a)), 3.54 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(b)), 3.40 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(b)), 3.23 (2H, dd, CHHNSO₂Ar(a)), 3.09-2.97 (4H, m, CHHNBn(a) + CHHNBn(b)), 2.83 (2H, dd, CHHNBn(b)), 2.71 (2H, dd, CHHNBn(a))

(Datos tomados de material purificado que comprendía una mezcla 1:1 de *trans*- (a), y *cis*-diol (b))

b (iii) 3-Bencil-7-(fenilsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano

La solución de tolueno del paso anterior (ii) de más arriba se enfrió a 50°C. Se agregó ácido metansulfónico anhidro (0.2 L). Esto produjo un aumento de la temperatura de 50°C a 64°C. Luego de 10 minutos, se agregó ácido metansulfónico (1 L) y la reacción se calentó a 110°C durante 5 horas. Entonces se destiló tolueno de la reacción; se recogieron 1.23 L. (Nótese que no debe permitirse una temperatura interna superior a 110°C en cualquier etapa, de lo contrario disminuirá el rendimiento.) A continuación la reacción se enfrió a 50°C y se aplicó vacío para retirar el resto del tolueno. El calentamiento a 110°C y 65 kPa (650 mbar) permitieron un retiro de 0.53 L más. (Si el tolueno puede retirarse a una temperatura más baja, eso es ventajoso.) La reacción se dejó enfriar entonces a 30°C y se agregó agua desionizada (250 mL). Esto hizo subir la temperatura de 30°C a 45 °C. Se agregó más agua (2.15 L) durante un tiempo total de 30 minutos, de modo que la temperatura fuera menos de 54°C. La solución se enfrió a 30°C y luego se agregó diclorometano (2 L). Con enfriamiento externo y agitación rápida, la mezcla de reacción se basificó agregando hidróxido de sodio acuoso (10 M, 2 L) a un ritmo que mantuvo la temperatura interna por debajo de 38°C. Esto tomó 80 minutos. Se

34
suspendió la agitación y las fases se separaron en 3 minutos. Las capas se dividieron en porciones. Se agregó IMS (2 L) a la solución de diclorometano y se inició la destilación. Se recogió el disolvente (2.44 L) hasta que la temperatura de la cabeza de la columna alcanzó 70°C. Teóricamente, esto dejó el producto en 1.56 L de IMS. La solución se dejó entonces enfriar a temperatura ambiente de un día para otro agitando lentamente. El producto sólido precipitado se filtró y se lavó con IMS (0.5 L) para producir un producto de color amarillo marrón que, al secar a 50°C, en vacío, arrojó 50.8 g (8.9% en 3 pasos).

20.0 g de este producto se disolvieron en acetonitrilo (100 mL) a reflujo para producir una solución amarillo pálido. Luego de enfriar a temperatura ambiente, los cristales que se formaron se recogieron por filtración y se lavaron con acetonitrilo (100 mL). El producto se secó *in vacuo* a 40°C durante 1 hora para producir 17.5 g (87%) del compuesto del subtítulo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18-7.23 (10H, m), 3.86-3.84 (2H, m), 3.67 (2H, d), 3.46 (2H, s), 2.91 (2H, d), 2.85 (2H, dd), 2.56 (2H, dd)

b (iv) 3-Bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano diclorhidrato

Ácido bromhídrico concentrado (1.2 L, 3 rel. vol.) se agregó a 3-bencil-7-(fenilsulfonil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano sólido (400 g, véase paso (iii) más arriba) y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. El sólido disolvió en el ácido a 95°C. Luego de calentar la reacción durante 8 horas, el análisis HPLC mostró que la reacción se había completado. El contenido se enfrió a temperatura de la sala. Se agregó tolueno (1.2 L, 3 rel. vol.) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Se suspendió la agitación y las fases se dividieron en porciones. La fase tolueno se descartó junto con una pequeña cantidad de material interfacial. La fase ácida se devolvió al recipiente de reacción original y se agregó hidróxido de sodio (10 M, 1.4 L, 3.5 rel. vol.) en una porción. La temperatura interna aumentó de 30°C a 80°C. Se verificó el pH para garantizar que fuera >14. Se agregó tolueno (1.6L, 4 rel. vol.) y la

3)

temperatura descendió de 80°C a 60°C. Luego de agitar vigorosamente durante 30 minutos, las fases se dividieron en porciones. Se descartó la fase acuosa junto con una pequeña cantidad de material interfacial. La fase tolueno se devolvió al recipiente de reacción original, y se agregó 2-propanol (4 L, 10 rel. vol.). La temperatura se ajustó entre 40°C y 45°C. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (200 mL) durante 45 minutos de modo que la temperatura permaneciera entre 40°C y 45°C. Se formó un precipitado blanco. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se enfrió a 7°C. El producto se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol (0.8 L, 2 rel. vol.), se secó por succión y luego se secó aún más en un horno de vacío a 40°C. Rendimiento = 297 g (91 %).

¹H NMR (CD₃OD + 4 gotas D₂O): δ 2.70 (br d, 2H), 3.09 (d, 2H), 3.47 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H).

API MS: *m/z* = 219 [C₁₃H₁₈N₂O+H]⁺.

(v) 3-Bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano

Se midieron todos los volúmenes y equivalentes con respecto a la cantidad de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano diclorhidrato (véase paso (iv) más arriba) utilizado. Tolueno (420 mL, 7 vols) y solución de hidróxido de sodio acuoso (2M, 420 mL, 7 vols, 4.0 eq) se agregaron a 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano diclorhidrato (60.07 g, 206.03 mmole, 1.0 eq., véase paso (iv) más arriba). La mezcla se agitó bajo nitrógeno, se calentó a 60°C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos, tiempo en el cual se habían formado dos capas transparentes. Se retiró la capa acuosa, más baja, y la solución de tolueno del compuesto del título (base libre) se secó azeotrópicamente (*"was azeodried"*) a presión atmosférica (volumen total de disolvente eliminado = 430 mL; volumen total de tolueno agregado = 430 mL), luego se concentró a un volumen de 240 mL (4 vols). El análisis de Karl Fischer en esta etapa mostró 0.06% de agua en la solución. La solución seca del compuesto del título (teóricamente 44.98 g, 206.03 mmole, 1.0 eq) se usó como tal como estaba en un paso subsiguiente.

c) Sal de ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico *tert*-butil ester ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico

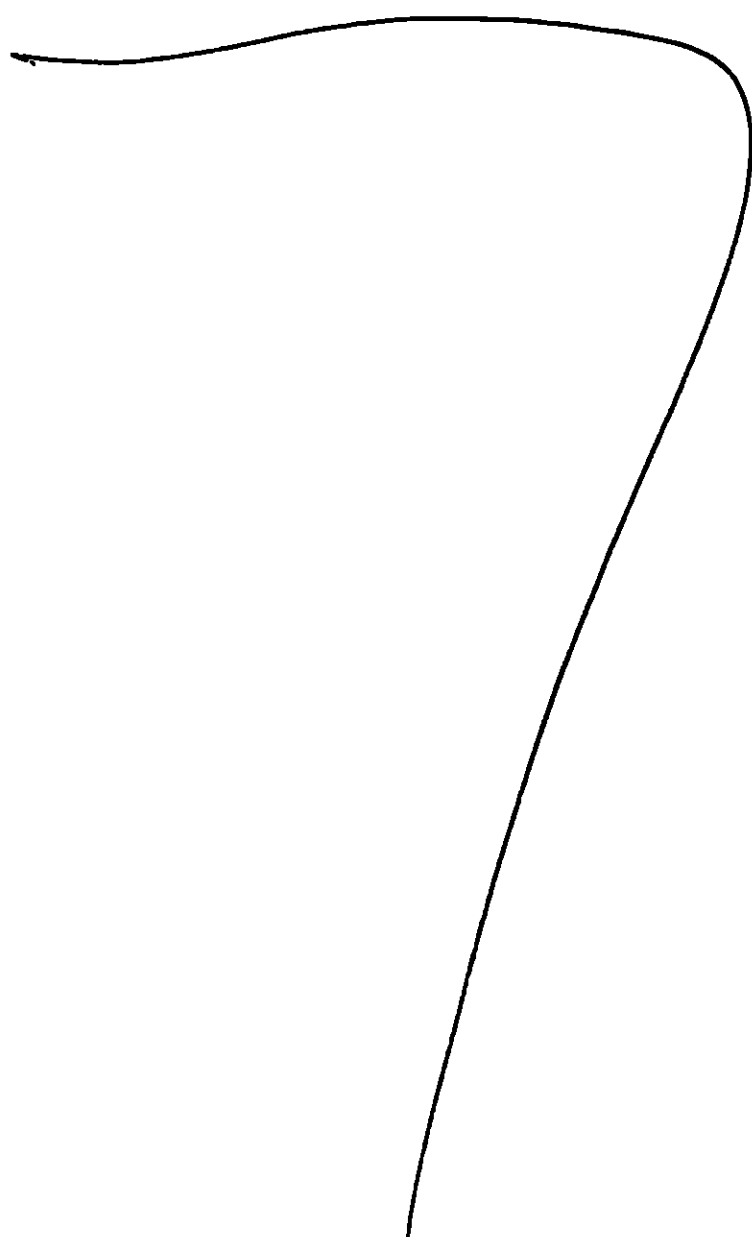
Una solución caliente (28°C) de 2-(*tert*-butiloxicarbonilamino)etil 2,4,6-trimetilbencenosulfonato (70.93 g, 206.03 mmole, 1.0 eq, véase Preparación a más arriba) en tolueno (240 mL, 4 vols) se agregó a una solución de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (44.98 g, 206.03 mmole, 1.0 eq. en tolueno (240 mL, 4 vols) (véase Preparación b (v) más arriba). La solución resultante se agitó rápidamente bajo nitrógeno, calentando a 68°C durante 8 horas. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 84 horas. En la solución amarillo pálido se había formado un precipitado sólido blanco, espeso. La mezcla se enfrió a +9°C y el compuesto del título se recogió por filtración. El recipiente de reacción se lavó con tolueno (100 mL) y se agregó al filtro. La torta filtrante se lavó con tolueno (150 mL). El producto sólido blanco se secó por succión durante 15 minutos, luego se secó a peso constante *in vacuo* a 40°C durante 23 horas. El rendimiento del compuesto del título obtenido fue de 79.61 g, 141.7 mmole, 69%. El filtrado combinado y los desechos del lavado (670 mL) se lavaron con solución de hidróxido de sodio acuoso (2M, 200 mL, 3.3 vols). La mezcla se calentó a 60°C y se mantuvo a esta temperatura durante 20 minutos agitando rápidamente. Seguidamente las dos capas se separaron. La solución de tolueno se concentró a 200 mL mediante destilación de vacío (b.p. 50-54°C a 650-700 mbar; b.p. 46°C a 120 mbar al final). A medida que avanzaba la destilación, la solución se enturbió debido a la formación del compuesto del título. Se asumió que 20% de la cantidad original del 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano permaneció en el filtrado y, por lo tanto, se agregó más 2-(*tert*-butiloxicarbonilamino)etil 2,4,6-trimetilbencenosulfonato (14.20 g, 41.21 mmole, 0.2 eq) en una porción (cargada como un sólido más bien que como una solución en tolueno). La solución turbia se calentó a 67°C durante 8 horas agitando rápidamente, y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 11 horas. La mezcla se enfrió a +8°C y el compuesto del título se recogió por filtración. El recipiente de reacción se lavó con más tolueno (2 x 30 mL) y se agregó al

31

filtro. El producto sólido blanco se secó por succión durante 15 minutos, luego se secó a peso constante *in vacuo* a 40°C durante 7 horas. El rendimiento del compuesto del título fue de 23.25 g, 41.39 mmole, 20%. El rendimiento combinado del compuesto del título (un sólido blanco) fue de 102.86 g, 183.11 mmole, 89%.

m.p. 190-190.5°C

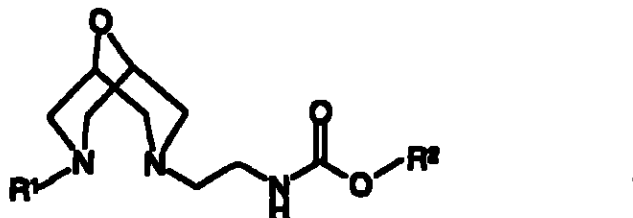
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.51 (6H, s), 2.73-2.80 (2H, m), 2.90-2.94 (4H, m), 3.14-3.22 (4H, m), 3.37 (2H, bm), 3.89 (2H, bs), 4.13 (2H, bs), 6.74 (2H, s), 7.12 (1H, bt), 7.42-7.46 (5H, m)



36

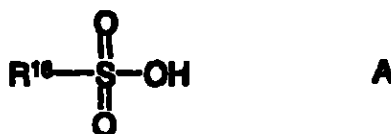
Reivindicaciones

1. Una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I



en donde R^2 representa C_{1-6} alquilo (sustituido y/o terminado de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo, en donde cada grupo arilo o ariloxi, a menos que se especifique lo contrario, se sustituye de manera opcional;

2. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el componente ácido de la sal de adición de ácido se representa por la fórmula A



en donde R^{16} representa C_{1-4} alquilo no sustituido, C_{1-4} perfluoroalquilo o fenilo, el cual último grupo se sustituye de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-6} alquilo, halo, nitro y C_{1-6} alcoxi, y R^2 es como se define anteriormente.

3. Una sal de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la sal es una sal toluensulfonato, bencenosulfonato, nosilato, brosilato, besilato o mesilato.

4. Una sal de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la cual la sal está en forma sólida.

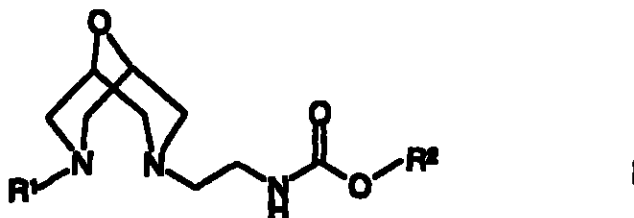
5. Una sal de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que es ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico *terc*-butil éster ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula II

36

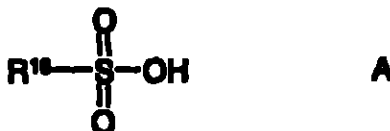
Reivindicaciones

1. Una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I



en donde R^2 representa C_{1-6} alquilo (sustituido y/o terminado de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo, en donde cada grupo arilo o ariloxi, a menos que se especifique lo contrario, se sustituye de manera opcional;

2. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el componente ácido de la sal de adición de ácido se representa por la fórmula A



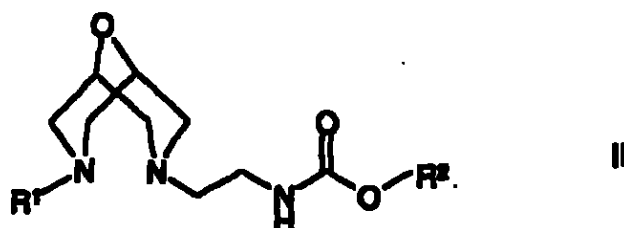
en donde R^{16} representa C_{1-4} alquilo no sustituido, C_{1-4} perfluoroalquilo o fenilo, el cual último grupo se sustituye de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-6} alquilo, halo, nitro y C_{1-6} alcoxi, y R^2 es como se define anteriormente.

3. Una sal de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la sal es una sal toluensulfonato, bencenosulfonato, nosilato, brosilato, besilato o mesitilato.

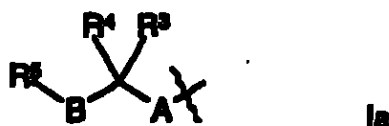
4. Una sal de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la cual la sal está en forma sólida.

5. Una sal de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que es ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico *terc*-butil éster ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula II



en donde R¹ representa un fragmento estructural de fórmula Ia



en la cual A representa CH₂ y R³ representa -OH ó -N(H)R⁷;

R⁴ representa H, C₁₋₆ alquilo o, junto con R³, representa =O;

R⁵ representa fenilo o piridilo, dos de los cuales grupos se sustituyen de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₆ alquilo (terminado en forma opcional por -N(H)C(O)OR^{13a}), C₁₋₆ alcoxi,

-N(R^{14a})R^{14b}, -C(O)R^{14c}, -C(O)OR^{14d}, -C(O)N(R^{14e})R^{14f}, -N(R^{14g})C(O)R^{14h},

-N(R^{14j})C(O)N(R¹⁴ⁱ)R^{14k}, -N(R^{14m})S(O)₂R^{13b}, -S(O)₂R^{13c} y/o

-OS(O)₂R^{13d};

R⁷ representa H, C₁₋₆ alquilo, -E-arilo, -E-Het¹, -C(O)R^{9a}, -C(O)OR^{9b},

-S(O)₂R^{9c}, -[C(O)]_pN(R^{10a})R^{10b} ó -C(NH)NH₂;

R^{9a} a R^{9d} representan independientemente en cada ocurrencia cuando se emplean aquí,

C₁₋₆ alquilo (sustituido y/o terminado de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het²), arilo, Het³, ó R^{9a} y R^{9d} representan independientemente H;

R^{10a} y R^{10b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean aquí, H o C₁₋₆ alquilo (sustituido y/o terminado de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het⁴), arilo, Het⁵, o en forma conjunta representan C₃₋₆ alquileno, interrumpido de manera opcional por un átomo O;

E representa, en cada ocurrencia cuando se emplean aquí, un enlace directo ó

C₁₋₄ alquileno;

B representa $-Z-$, $-Z-N(R^{12})-$, $-N(R^{12})-Z-$, $-Z-S(O)_n-$ ó $-Z-O-$ (en los cuales dos últimos grupos,

Z se une al átomo de carbono que lleva R^3 y R^4);

Z representa un enlace directo o C_{1-4} alquileo;

R^{11} y R^{12} representan independientemente H o C_{1-6} alquilo;

R^{13a} a R^{13d} representan independientemente C_{1-6} alquilo;

R^{14a} y R^{14b} representan independientemente H, C_{1-6} alquilo o en forma conjunta representan C_{3-6} alquileo, resultante en un anillo que contiene nitrógeno de cuatro a siete miembros;

R^{14c} a R^{14m} representan independientemente H o C_{1-6} alquilo; y

n representa 0, 1 ó 2;

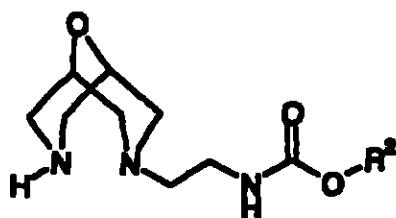
p representa 1 ó 2;

Het¹ a Het⁵ representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se emplean aquí, grupos heterocíclicos de cinco a doce miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, los cuales grupos heterocíclicos se sustituyen de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de =O, -OH, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, arilo, ariloxi, $-N(R^{15a})R^{15b}$, $-C(O)R^{15c}$, $-C(O)OR^{15d}$, $-C(O)N(R^{15e})R^{15f}$, $-N(R^{15g})C(O)R^{15h}$ y $-N(R^{15i})S(O)_2R^{15j}$;

R^{15a} a R^{15j} representan independientemente C_{1-6} alquilo, arilo o R^{15a} a R^{15i} representan independientemente H;

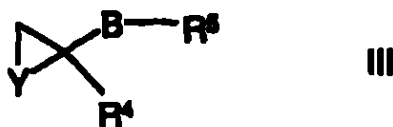
y R^2 representa C_{1-6} alquilo (sustituido y/o terminado de manera opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo, en donde cada grupo arilo o ariloxi, a menos que se especifique lo contrario, se sustituye de manera opcional,

en donde una sal de un compuesto de fórmula I



41

en la cual R^2 , tal como se define previamente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



en donde Y representa O ó N(R^7) y R^4 , R^5 , R^7 y B son como se definen anteriormente, a una temperatura en el rango de 0°C a 100°C, por ejemplo, a temperatura elevada (verbigracia, 60°C a reflujo) en la presencia de agua y en la presencia de una base.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual la sal se ha aislado previamente en forma sólida.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7 para la preparación de *tert*-butil 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]-non-3-il}etilcarbarnato, que comprende hacer reaccionar una sal de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico *tert*-butil éster con 4-[(2*S*)-oxiranimetoxi]benzonitrilo a una temperatura en el rango de 0°C a 100°C en la presencia de agua y en la presencia de una base.

9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 u 8, en el cual se utiliza una sal aislada de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico *tert*-butil éster.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la sal es la sal de ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico.

CODE	DATE	NTD
		PATENT COOPERATION TREATY
ANKOM 31 JAN 2005 GIPS		
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY		
DATA ENTERED (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)		
FINAL CHECK (PCT Article 36 and Rule 70)		

PCT

Applicant's or agent's file reference 100854-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/SE2003/001594	International filing date (day/month/year) 13.10.2003	Priority date (day/month/year) 14.10.2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 498/08		
Applicant AstraZeneca AB et al		

- This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:
 - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).
- This report contains indications relating to the following items:

☒ Box No. I	Basis of the report
☐ Box No. II	Priority
☐ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐ Box No. IV	Lack of unity of invention
☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
☒ Box No. VI	Certain documents cited
☐ Box No. VII	Certain defects in the international application
☐ Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26.04.2004	Date of completion of this report 25.01.2005
Name and mailing address of the IPRA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM	Authorized officer Eva Johansson/EÖ
Facsimile No. +46 8 667 72 88	Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/PEA/409 (cover sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/SE2003/001594

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (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):

- ☒ the international application as originally filed/furnished
- ☐ the description:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the claims:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superceded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No. 

PCT/SE2003/001594

Box No. 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)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The following document is cited in the International Search Report:

D1: WO 0128992 A2

The claimed invention relates to a novel [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-ethyl]carbamic acid derivatives as intermediates and their use in a process for the preparation of oxabispidine compounds.

The cited document represents the general state of the art. The invention defined in claims 1-10 is not disclosed by this document.

The cited prior art does not give any indication that would lead a person skilled in the art to the claimed intermediates and their use in a process for the preparation of oxabispidine compounds.

Therefore, the claimed invention is not obvious to a person skilled in the art.

Accordingly, the invention defined in claims 1-10 is novel and is considered to involve an inventive step. The invention is industrially applicable.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2003/001594

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 02083690	24.10.2002	12.04.2002	12.04.2001

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (Capítulo II del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100854-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/SE2003/001594	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 13.10.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 14.10.2002
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC C07D 498/08		
Solicitante AstraZeneca AB et al.		

1. El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional bajo Artículo 35 y transmitido a solicitante de acuerdo con el Artículo 38. 2. El presente informe comprende un total de <u>4</u> hojas, inclusive esta portada 3. Este importe se acompaña igualmente por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que se han corregido y constituyen la base de el presente informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero que esta Oficina considera que contienen una corrección que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional tal como se presentó, como se indica en el ítem 4 de Casilla No. I y la Casilla Adicional. b. ☐ (enviado a la Oficina Internacional únicamente) un total de (Indicar tipo y número de medios electrónicos) _____, que contiene un listado de secuencias y/o tablas relacionadas con este asunto, en formato de lectura por computador únicamente, como se indica en la Casilla Adicional Relativa al Listado de Secuencias (véase Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).	
4. El presente informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos: ☒ Casilla No. I Base del Informe ☐ Casilla No. II Prioridad ☐ Casilla No. III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial ☐ Casilla No. IV Uniformidad deficiente de la invención ☒ Casilla No. V Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos enumerados ☐ Casilla No. VII Ciertas deficiencias del registro internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional	

Fecha de presentación de la petición 26.04.2004	Fecha de la preparación de el presente informe 25.01.2005
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional de Suecia IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 ESTOCOLMO Fax No. +46 8-667 72 88	Empleado Autorizado Eva Johansson/EÖ Teléfono No. +46 8 782 25 00

Formulario PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2003/001594

Cuadro No. I Base del Informe

1. En lo concerniente al idioma, el presente informe se basa en la solicitud internacional en el idioma en que se presentó, a menos que se indique lo contrario en este ítem.
- ☐ El presente informe se basa en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para efectos de:
- ☐ Búsqueda internacional (según la regla 12.3 y 23.1(b)).
 - ☐ Publicación de la solicitud internacional (según la regla 12.4).
 - ☐ Examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).
2. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional, el presente informe se basa en *(hojas intercambiables que se han suministrado por la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se designan en el presente informe como "presentadas originalmente" y no se anexan a el presente informe)*:
- ☒ la solicitud internacional tal como se radicó originalmente
- ☐ la descripción:
páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
- ☐ Las reivindicaciones:
páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas * _____, como se modificaron (junto con cualquier declaración) bajo artículo 19
páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
- ☐ Los dibujos:
páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
- ☐ Un listado de secuencias y/o cualquiera tabla(s) relacionada(s) – véase Casilla Adicional Relativa al Listado de Secuencias.
3. ☐ Las modificaciones han acarreado la anulación de:
- ☐ de la descripción, páginas _____.
 - ☐ de las reivindicaciones, Nos. _____.
 - ☐ de los dibujos, hojas/figs _____.
 - ☐ el listado de secuencias *(especificar)*: _____.
 - ☐ cualquier tabla(s) relacionada(s) con el listado de secuencias *(especificar)*: _____.
4. ☐ El presente informe se preparó como si (algunas de) las modificaciones anexas al presente informe y listadas a continuación no se hubieran hecho, puesto que se considera que van más allá de la divulgación tal como se radicó, como se indica a continuación en la Casilla Adicional (regla 70.2 (c)).
- ☐ de la descripción, páginas _____.
 - ☐ de las reivindicaciones, Nos. _____.
 - ☐ de los dibujos, hojas/figs _____.
 - ☐ el listado de secuencias *(especificar)*: _____.
 - ☐ cualquier tabla(s) relacionada(s) con el listado de secuencias *(especificar)*: _____.

* Si se aplica el ítem 4, algunas de estas hojas pueden marcarse "reemplazadas."

168

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2003/001594

Cuadro No. V Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-10	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad Inventiva (IS)	Reivindicaciones 1-10	SI
	Reivindicaciones	NO
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Reivindicaciones 1-10	SI
	Reivindicaciones	NO

2. CITAS Y EXPLICACIONES (Regla 70.7)

El siguiente documento se cita en el Informe de Búsqueda Internacional:
D1: WO 0128992 A2

La invención reivindicada se refiere a derivados novedosos de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil] carbámico como intermedios y su uso en un proceso para la preparación de compuestos de oxabispidina.

El citado documento representa el último estado general de la técnica. La invención definida en las reivindicaciones 1-10 no se divulga por este documento.

El arte anterior citado no da ninguna indicación que pudiera llevar a una persona experta en el arte a los intermedios reivindicados y a su uso en un proceso para la preparación de compuestos de oxabispidina.

Por lo tanto, la invención reivindicada no es obvia a una persona experta en el arte.

Por consiguiente, la invención definida en las reivindicaciones 1-10 es novedosa y se considera que incluye una actividad inventiva. La invención puede aplicarse industrialmente.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

49
Solicitud Internacional No.

PCT/SE2003/001594

Cuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

Solicitud No. Patente No.	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Presentación (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO 02083690	24.10.2002	12.04.2002	12.04.2001

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Clase de divulgación no escrita	Fecha de divulgación no escrita (día/mes/año)	Fecha de divulgación escrita referente a una divulgación no escrita (día/mes/año)

50

PCT REQUEST

100854-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.10.2003 03:20:16 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Swedish Patent Office (RO/SE)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100854-1 WO
I	Title of invention	CHEMICAL INTERMEDIATE
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	S-151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CLADINGBOEL, David
III-1-5	Address:	AstraZeneca R&D Charnwood Bakewell Road Loughborough, Leicestershire LE11 5RH United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB

PCT REQUEST

100854-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.10.2003 03:20:18 PM

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities etc.	agent
IV-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
IV-1-2	Address:	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CHALI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CHALI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TN TM TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZN ZW

PCT REQUEST

3/4

100854-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.10.2003 03:20:18 PM

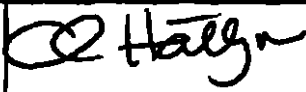
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	14 October 2002 (14.10.2002)	
VI-1-2	Number	0223712.1	
VI-1-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
IX-2	Description	17	-
IX-3	Claims	4	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	26	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GF 1961/2003	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette

PCT REQUEST

4/4

100854-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.10.2003 03:20:18 PM

IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	
IX-20	Language of filing of the international application	English
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
X-1-2	Name of signatory	Christer Hällgren

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

54
The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ SE

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only			
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 100854-1 WO	
International application No. PCT/SE2003/001594	International filing date (day/month/year) 13 October 2003 (13.10.2003)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 14 October 2002 (14.10.2002)	
Title of invention CHEMICAL INTERMEDIATE			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden		Telephone No. +46 8 553 280 00	
		Facsimile No. +46 8 553 288 20	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) CLADINGBOEL, David AstraZeneca R&D Charnwood Bakewell Road Loughborough, Leics. LE11 5RH United Kingdom			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)Global Intellectual Property
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Telephone No.

+46 8 553 260 00

Facsimile No.

+46 8 553 288 20

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in S2-151-Bodertalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares u otras acciones o medidas similares.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

that they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-58 Piso 9, mie (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

domiciled in Carrera 7 No. 16-58, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

hoy de de 200_

this 18th day of July 2003

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Name KEVIN BILL

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

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

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

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

ATTORNEY
of
ATRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

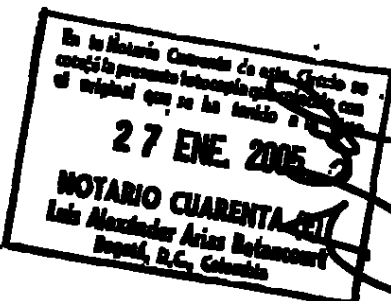
The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) - who grants the present power of attorney is its Representative.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL



Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

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
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by J B Hodgson
été signé par

- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/l'empreinte de

- 5 at London/Londres
Certified/Attesté
à cette date 7 February 2004

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

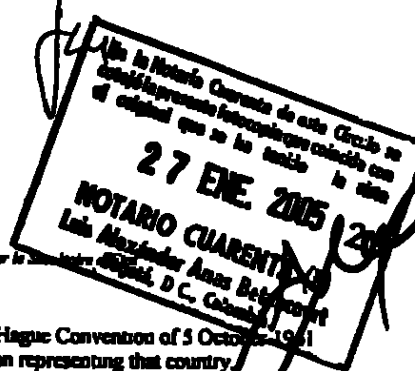
8. Number/sous No **G348987**

- 9 Stamp;
l'empreinte:

10. Signature: J. Ireland



For the Secretary of State Pour le Secrétaire d'Etat



If the 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.

M

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por ASTRAZENECA AB domiciliada en SE 151 Sodertalje Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S domiciliados en la Carrera 7 #16 56 P 9 Bogotá D C Colombia

AUTENTICACIÓN

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

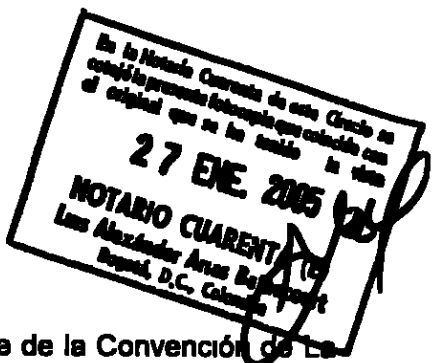
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

- 1 País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte**
- 2 Este documento publico**
ha sido firmado por J B Hodgson
- 3 actuando en capacidad de Notario Público**
- 4 lleva el sello de Dicho Notario Publico**

CERTIFICADO

- 5 en Londres**
- 6 el 17 de Febrero de 2004**
- 7 por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad**
- 8 No G348987**
- 9 Sello**
- 10 Firma**

J Ireland (Firma)



Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961 debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país



GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial 5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina	Registraduría	Notaría	☒	Consulado		Corregimiento		Ins. de Policía	
Código 9795									
País: COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.									
Datos del inscrito									
Apellido y nombres completos									
CASTRO DUQUE RAMIRO									
Documento de identificación (Clase y número)					Sexo (en Letras)				
C C No 170322 DE BOGOTA					MASCULINO				
Datos de la defunción									
Lugar de Defunción País Departamento Municipio Corregimiento o Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D C									
Fecha de la defunción				Hora		Número de certificado de defunción			
Año	2	0	0	4	Min	1	0	Día	3
				04:10 PM		A- 2094375			
Presunción de muerte									
Lugar y fecha de la sentencia					Fecha de la sentencia				
Documento presentado					Nombre y cargo del funcionario				
Autorización judicial ☐					Certificado Médico ☒				
					ANDRES DIAZ CAMPOS - R.M No 79982662				
Datos del denunciante									
Apellido y nombres completos									
EDGAR DAVID REGINO H.									
Documento de identificación (Clase y número)					Firma				
C C No 15 030 154 DE LORICA/ CORDOBA									
Primer testigo									
Apellido y nombres completos									
Documento de identificación (Clase y número)					Firma				
Segundo testigo									
Apellido y nombres completos									
Documento de identificación (Clase y número)					Firma				
Fecha de inscripción					Nombre y cargo del funcionario que inscribe				
Año	2	0	0	4	Min	1	0	Día	0
				02		BLANCA RESTREPO			
PADRES: ALFON SO CASTRO									
MERCEDES DUQUE.									

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO, QUE

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número 576224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy 05 NOV 2004

NOTARIA 32 DEL
CIRCULO DE BOGOTA D.C.
SECRETARIO DELEGADO

HELESON FLOR
SECRETARIO DELEGADO

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

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

Firma Responsable

Claudia M Nueva

Fecha



62

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 62

2020
Bogotá, D.C.Doctor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

Oficio N°

13142

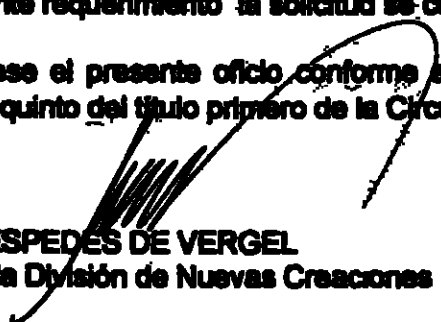
ASUNTO	Radicación N°	05-32855
	Solicitud internacional	PCT/SE2003/001594
	Fecha límite inicio fase nacional	14/05/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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 la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k Decisión 486)
- El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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.



ALEX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 01 JUL 2005

202027

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia