

21. EXPEDIENTE No.

96-49001

DIVISION DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE

54. **TITULO** SURFACTANTES DE SILICONA PARA USO EN ESPUMAS DE POLIURETANO INYECTADAS CON GAS INERTE.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** C086^{18/48}

71. **SOLICITANTE** OSI SPECIALTIES, INC.

DOMICILIO Danbury, Estado de Connecticut, Estados Unidos de América.

74. **APODERADO** CARLOS R. OLARTE

22. **BOGOTA** Septiembre 12, 1996

62800

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-108452- -00000-0000
Fec: 2008-10-20 16:48:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 55

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 Sodertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Sodertälje,
Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: **DEKHANE Mouloud; NORTON Alison; O'KEARNEY-MCMULLAN Anne
y ROBISON Graham.**Dirección: AstraZeneca Pharmaceuticals, Silk Road Business Park, Macclesfield
Cheshire SK10 2NA.

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2005/000416Fecha: 22/03/05Publicación Internacional No. WO 2005/090318 A1Fecha: 29/09/05

⑥

Título (54)

"PROCESO DE ANIMACION NOVEDOSO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 241/02

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

23/03/04

(31) Número de Solicitud

0400759.7

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 65.485Fecha: 25/08/06

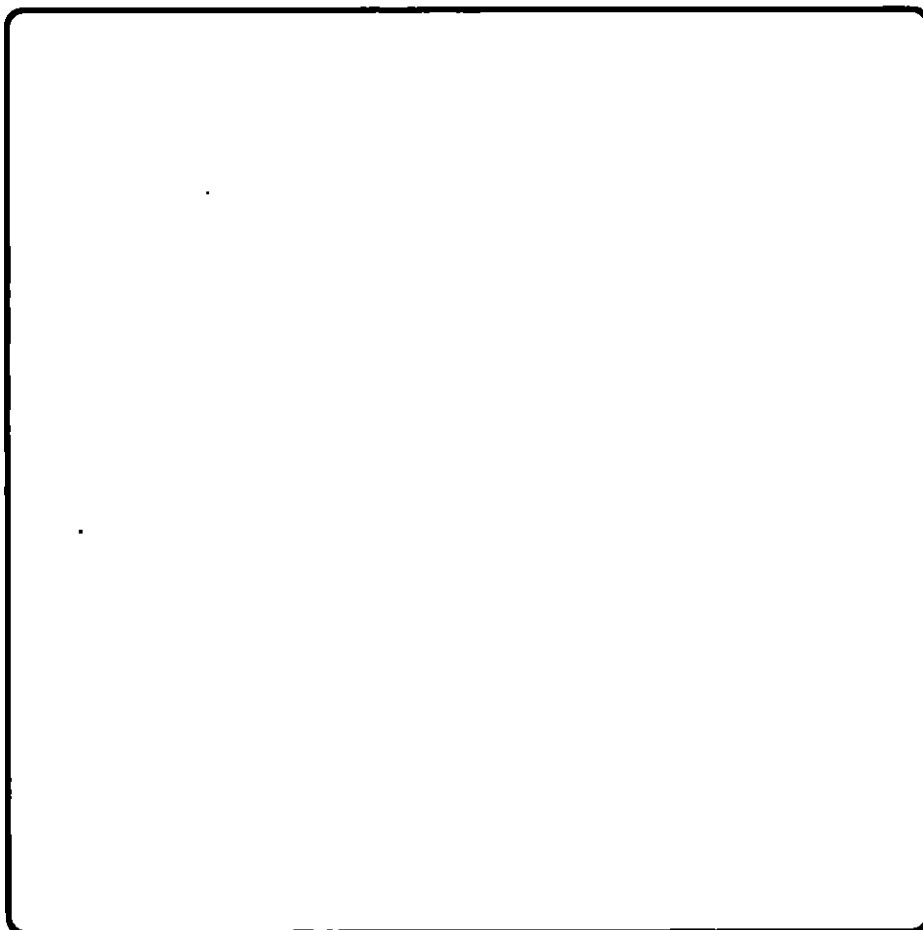
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción y publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA ELLORED A RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 65,485
FECHA : AGOSTO 25 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-108452- -00000-0000
Fec: 2006-10-20 16:48:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTENII
Evo: 378 FABENACIONALI
Act:411 PRESENTACION Folios: 55

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37212194	25/02/2006	6,638,000.00

***** 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	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

A

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

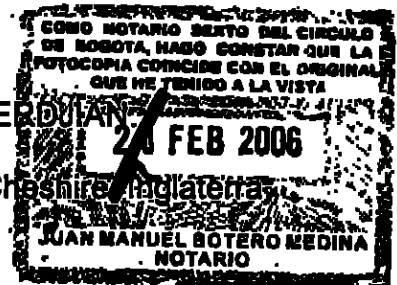
SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN
Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por John Haig Erkserdjian
3. actuando como Notario Público
4. y lleva el sello/estampilla del Mencionado Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8. No. G479981

9. Timbre/Sello

Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth



Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINAISTICA

SECRET
SECRET
SECRET

SECRET
SECRET
SECRET

COMO NOTARIO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCopia COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 FEB 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem for the protection of our interests; and we hereby authorize said agents to act on our behalf as our representatives, as well as defendants, before the competent judges with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal, and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare that all that said agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and or any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

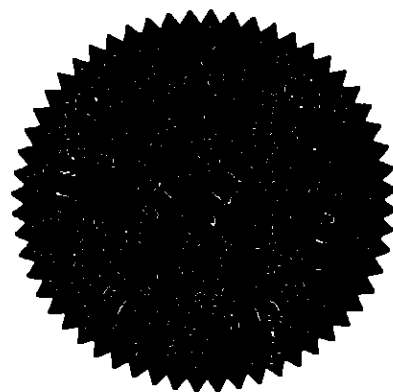
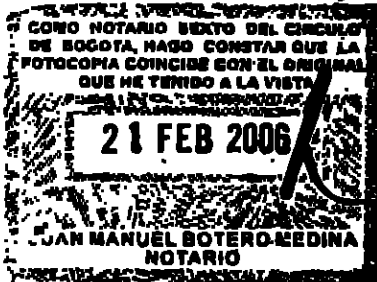
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorized signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wichita
Cheshire
England



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 John Hulg Eknerdjian
a 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/timbre de

Certified/Attesté
6 the/le 02 August 2004

- 5 at London/à Londres
- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.

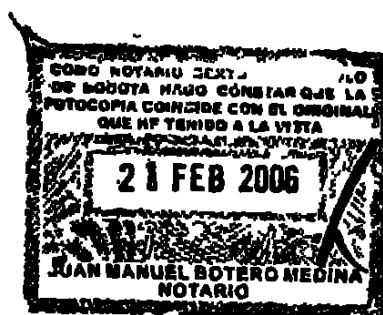
- 8 Number/sous No **G479981**

- 9 Stamp
timbre
- 10 Signature **E. M. Fitzgerald**



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

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



Retiro folios 8, 9 y 10
"Tojos"
"Estados"

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/000416

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7 C07D 241/02, C07D 405/04

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

B CAMPOS BUSCADOS

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

IPC7 C07D

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

SE, DK, FI NO clases como arriba

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

EPO-INTERNO, DATO WPI, PAJ

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
X	WO 03037871 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 de Mayo de 2003 (08 05 2003)	1-22
Y	—	23-34
X	WO 03037872 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 de Mayo de 2003 (08-05-2003)	1-22
Y	—	23-34

☒ en el recuadro c se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

*** Categorías especiales de documentos citados**

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

T' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

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

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

T'' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustentan la invención

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

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

&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

13 de Junio de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

23-06-2005

Nombre y dirección del correo de ISA/
Oficina de Patentes Sueca
Box 5055 S-102 42 Stockholm
Fax No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado
Eva Johansson/EÖ
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/ SE 2005/000416

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	DATABASE WPI Semana 1999344 Derwent Publications Ltd., London, GB, Class B05, AN 1993-348383 & JP 52 55172 A (SHEIL INT RES MIJ BV), 5 Octubre 1993 (1993-10-05) resumen	23-34
Y	EP 0625522 A1 (APPLICANT TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD), 23 Noviembre 1994 (23 11 1994)	22-34
X	EP 0650964 A1 (DUPHAR NTERNATIONARL RESEARCH B V), 3 Mayo 1995 (03 05 1995)	35-39
A	WO 0183469 A1 (LG CHEM INVESTMENT LTD), 8 Noviembre 2001 (08 11 2001)	1-22
A	WO 0194335 A2 (ELI LILLY & COMPANY ET AL), 13 Diciembre 2001 (13 12 2001)	22-34

Forma PCT/ISA/210 (continuación de la hoja segunda) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/ SE 2005/000416

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03037871 A1	08/05/2003	BR 0213748 A CA 2465344 A EP 1451157 A IL 161509 D SE 0103648 D	19/10/2004 08/05/2003 01/09/2004 00/00/0000 00/00/0000
WO 03037872 A1	08/05/2003	BR 0213838 A CA 2465350 A EP 1451158 A HU 0402580 A IL 161597 D SE 0103649 D	28/12/2004 08/05/2003 01/09/2004 29/03/2005 00/00/0000 00/00/0000
EP 0625522 A1	23/11/1994	AT 169924 T CA 2123768 A DE 69412538 D,T FI 942294 A JP 7291989 A NO 941832 A US 5580863 A US 5741784 A	15/09/1998 19/11/1994 24/12/1998 19/11/1994 07/11/1995 21/11/1994 03/12/1996 21/04/1998
EP 0650964 A1	03/05/1995	AU 675860 B AU 7756294 A CA 2134630 A CN 1105360 A CZ 9402659 A FI 945086 A HU 72320 A HU 9403110 D IL 111461 A JP 7188207 A NO 944120 A NZ 264910 A SK 130694 A ZA 9408520 A	20/02/1997 01/06/1995 03/05/1995 19/07/1995 17/05/1995 03/05/1995 29/04/1996 00/00/0000 15/06/1998 25/07/1995 03/05/1995 27/02/1996 11/07/1995 26/06/1995
WO 0183469 A1	08/11/2001	AU 5509001 A CA 2407796 A CN 1433410 A,T EP 1280789 A JP 2003531899 T US 6683095 B US 20030125356 A KR 2002021848 A KR 2002021851 A	12/11/2001 08/11/2001 30/07/2003 05/02/2003 28/10/2003 27/01/2004 03/07/2003 23/03/2002 23/03/2002
WO 0194335 A2	13/12/2001	AU 6816201 A EP 1292589 A US 6756403 B US 20040053992 A	17/12/2001 19/03/2003 29/06/2004 18/03/2004

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Enero 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000416

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07D 241/02, C07D 405/04

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03037871 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 May 2003 (08 05 2003)	1-22
Y	--	23-34
X	WO 03037872 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 May 2003 (08 05 2003)	1-22
Y	--	23-34

☒ 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

"Z" earlier application or patent not 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

"F" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 June 2005

Date of mailing of the international search report

23-06-2005

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/EB

Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000416

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI - Week 1999344 - Derwent Publications Ltd, London, GB, - Class B05, AN 1993-348383 & JP 52 55172 A (SHELL INT RES MIJ BV), 05 October 1993 (1993-10-05) - abstract ---	23-34
Y	EP 0625522 A1 (APPLICANT TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD), 23 November 1994 (23 11 1994) ---	22-34
X	EP 0650964 A1 (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B V.), 3 May 1995 (03 05 1995) ---	35-39
A	WO 0183469 A1 (LG CHEM INVESTMENT LTD), 8 November 2001 (08 11 2001) ---	1-22
A	WO 0194935 A2 (ELI LILLY & COMPANY ET AL), 13 December 2001 (13 12 2001) -----	22-34

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/04/2005

International application No.

PCT/SE 2005/000416

WO	03037871	A1	08/05/2003	BR	0213748 A	19/10/2004
				CA	2465344 A	08/05/2003
				EP	1451157 A	01/09/2004
				IL	161509 D	00/00/0000
				SE	0103648 D	00/00/0000
WO	03037872	A1	08/05/2003	BR	0213838 A	28/12/2004
				CA	2465350 A	08/05/2003
				EP	1451158 A	01/09/2004
				HU	0402580 A	29/03/2005
				IL	161597 D	00/00/0000
				SE	0103649 D	00/00/0000
EP	0625522	A1	23/11/1994	AT	169924 T	15/09/1998
				CA	2123768 A	19/11/1994
				DE	69412538 D,T	24/12/1998
				FI	942294 A	19/11/1994
				JP	7291983 A	07/11/1995
				NO	941832 A	21/11/1994
				US	5580863 A	03/12/1996
				US	5741784 A	21/04/1998
EP	0650964	A1	03/05/1995	AU	675880 B	20/02/1997
				AU	7756294 A	01/06/1995
				CA	2134630 A	03/05/1995
				CN	1105360 A	19/07/1995
				CZ	9402659 A	17/05/1995
				FI	945086 A	03/05/1995
				HU	72320 A	29/04/1996
				HU	9403110 D	00/00/0000
				IL	111461 A	15/06/1998
				JP	7188207 A	25/07/1995
				NO	944120 A	03/05/1995
				NZ	264810 A	27/02/1996
				SK	130694 A	11/07/1995
				ZA	9408520 A	26/06/1995
WO	0183469	A1	08/11/2001	AU	5509001 A	12/11/2001
				CA	2407796 A	08/11/2001
				CN	1433410 A,T	30/07/2003
				EP	1280789 A	05/02/2003
				JP	2003531899 T	28/10/2003
				US	6683095 B	27/01/2004
				US	20030125356 A	03/07/2003
				KR	2002021848 A	23/03/2002
				KR	2002021851 A	23/03/2002
WO	0194335	A2	13/12/2001	AU	6816201 A	17/12/2001
				EP	1292589 A	19/03/2003
				US	6756403 B	29/06/2004
				US	20040053992 A	18/03/2004

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

29 de Septiembre de 2005 (29 09.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/090318 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 241/02,
405/04

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/SE2005/000416

(22) Fecha de Registro Internacional 22 de Marzo de 2005
(22.03 2005)

(25) Idioma de registro Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

(30) Información de Prioridad
0400759 7 23 de Marzo de 2004 (23 03 2004) SE

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto EU)
ASTRAZENECA AB [SE/SE], S 151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para EU solamente) DEKHANE
Monload [GB/GB], AstraZeneca Pharmaceuticals, Silk
Road Business Park, Macclesfield Cheshire SK10 2NA
(BG). NORTON Alison [GB/GB], AstraZeneca
Pharmaceuticals, Silk Road Business Park, Macclesfield
Cheshire SK10 2NA (BG) O'KEARNEY-MCMULLAN
Anne [IE/GB] AstraZeneca Pharmaceuticals Silk Road
Business Park, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (BG).
ROBISON Graham [GB/GB] AstraZeneca
Pharmaceuticals, Silk Road Business Park, Macclesfield
Cheshire SK10 2NA (BG)

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

(81) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección nacional disponible*) AE,
AG AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible*)
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euranítica (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

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

AMINACION

(54) TÍTULO "PROCESO DE ANIMACION NOVEDOSO"

(57) Resumen Aquí se proveen procesos novedosos para la preparación de intermediarios que pueden ser útiles en la preparación de antagonistas del receptor 5-Ht_{1b}, útiles en el tratamiento de la depresión, ansiedad y otras enfermedades relacionadas. Los presentes procesos pueden ofrecer rendimientos mejorados, pureza, facilidad de preparación y aislamiento de los intermediarios y el producto final y condiciones de reacción útiles industrialmente y aplicabilidad.

5, 15



(10) International Publication Number
WO 2005/090318 A1

(74) Agent ASTRAZENECA (Global Intellectual Property
5-151 MS Söderlång (S1)).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available) AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, HK, HN, 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, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PA, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) International Filing Date 22 March 2005 (22.03 2005)

(25) **Þing Langhúll** **English**

(26) **Publication Language:** English

(30) Priority Data
040U759 7 23 March 2004 (23 03 2004) SE

(71) Applicant (for all designated States except US) AS
IRA/ENECA AB (SE/SE) S 151 85 Söderlilje (SE)

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available) ARIPO (BW GH GM, KE, LS MW MZ, NA, SD SL, SZ, TZ, UG ZM ZW) Eurasian (AM AZ, BY KG KZ, MD, RU TJ TM), European (AT BE, BG CH CY CZ, DE, DK, EE, ES, FI FR GB GR, HU IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF BJ CF CG CI, CM, GA GN GQ GW ML, MR, NE, SN TD TG).

(72) Inventors, and

(75) **Inventors/Applicants (for US only)** DFKHANE, Mouloud [GB/GB] AstraZeneca Pharmaceuticals Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB). **NORTON** Allison [GB/GB] AstraZeneca Pharmaceuticals, Silk Road Business Park, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB). **O'KEARNEY** MCMULLAN Anne [IE/GB] AstraZeneca Pharmaceuticals, Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB). **ROBINSON** Graham [GB/GB] AstraZeneca Pharmaceuticals Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB).

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 PCJ Gazette.

(54) Title NOVEL AMINATION PROCESS

(57) Abstract Provided herein are novel processes for the preparation of intermediates that may be useful in the preparation of 5 HT_{1B} receptor antagonist useful in the treatment of depression, anxiety and other related diseases. The present processes may offer improved yields, purity ease of preparation and isolation of intermediates and final product and more industrially useful reaction conditions and workability.

WO 2005/090318 A1

Abstract

18

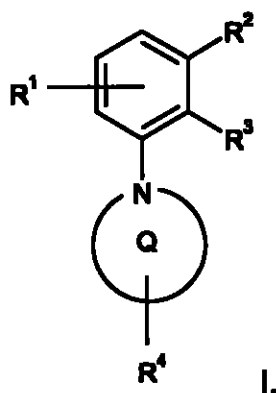
PROCESO DE ANIMACION NOVEDOSO

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Aquí se proveen procesos novedosos para la preparación de intermedios que pueden ser útiles en la preparación de antagonistas del receptor 5-Ht_{1b} útiles en el tratamiento de la depresión, ansiedad y otras enfermedades relacionadas. Los presentes procesos pueden ofrecer rendimientos mejorados, pureza, facilidad de preparación y aislamiento de los intermedios y el producto final y condiciones de reacción útiles industrialmente y aplicabilidad.

CAMPO DE LA INVENCION

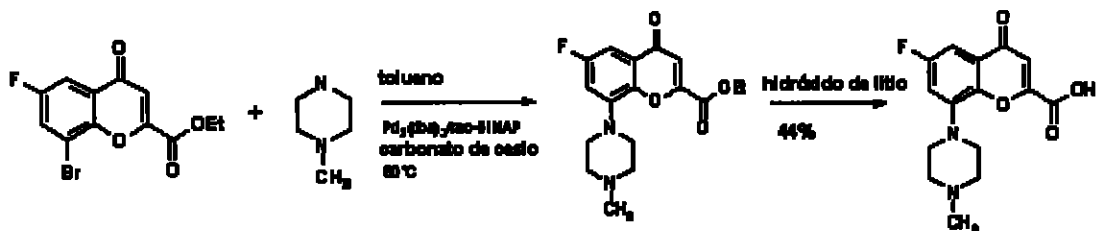
La presente invención provee procesos novedosos para la preparación de un compuesto que tiene la formula general I:



como se define aquí.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con la preparación de compuestos que pueden ser útiles en la fabricación de antagonistas del receptor 5-Ht_{1b}, oralmente activos potencialmente potentes, útiles en el tratamiento de la depresión, ansiedad y otras enfermedades relacionadas. Un ejemplo de tal preparación es la siguiente:



Aunque esta preparación permite la aminación del bromoéster, sufre varios inconvenientes haciendo dudosa su viabilidad para producción comercial.

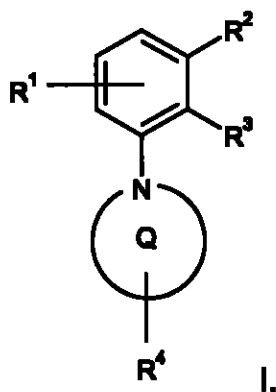
Los solicitantes proveen procesos para la preparación de compuestos de formula I que proveen inesperadamente y sorprendentemente mejoramientos en los rendimientos de producto y tiempo de proceso. Además, los solicitantes proveen procesos que pueden ser sustancialmente libres de subproductos e impurezas. Por ejemplo, los procesos de los solicitantes para la preparación de los compuestos de formula I no muestran

ninguna abertura de anillo reversible del anillo de cromona en la presencia de N-metilpiperazina. Adicionalmente, usando los procesos de los solicitantes, el ácido de piperazina deseado probablemente no se convertirá en una forma hidratada indeseada en la presencia de álcali acuoso.

En vista que la técnica previa es clara en que se necesitan procesos mejorados para la preparación de compuestos que tienen la formula general I, tales mejoras pueden incluir, por ejemplo, rendimientos de producto mejorados, uso de materiales de partida de costo menor, consumo de energía disminuido, reducción en el número de etapas sintéticas, condiciones de escalamiento mejoradas, y similares. Los métodos y composiciones de la presente invención están dirigidos a estas, así como otras necesidades importantes, tales como intermediarios novedosos.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Aquí se provee un proceso para preparar una arilamina de formula I:



que comprende calentar una mitad de anillo heterocíclico con un compuesto aromático con una base y un solvente en la presencia de un catalizador de metal de transición que incluye un ligando de fosfina a una temperatura entre aproximadamente 120 y aproximadamente 150° C y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de arilamina de formula I,

en donde:

R¹ se selecciona de H, alquiloC₁₋₁₀, halógeno, amino, metoxi, etoxi, ciano o hidroxil;

R^2 se selecciona de H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , alquil C_{1-10} -amino, alquil C_{1-10} -carbonilo, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalqueno C_{4-8} , cicloalqueno C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicil C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heteroarilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de H, alquilo C_{1-10} , halógeno, amino, metoxi, etoxi, oxo e hidroxí;

R^3 se selecciona de H, hidroxí, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , alquil C_{1-10} -amino, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalqueno C_{4-8} , cicloalqueno C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterocicil C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heteroarilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de H, alquilo C_{1-10} , halógeno, amino, metoxi, etoxi, oxo e hidroxí;

R^2 y R^3 pueden formar un anillo aromático o heteroaromático sustituido o sin sustituir, de 5 o 10 miembros que tiene 0, 1, o 2 átomos de nitrógeno, 0 o 1 átomos de oxígeno, y 0 o 1 átomos de azufre, dichos anillos aromáticos o heteroaromáticos o sistemas de anillos, cuando están sustituidos, tienen sustituyentes seleccionados de H, alquilo C_{1-10} , metoxi-alquilo C_{1-8} , oxo, halógeno, amino, carbonilo, alquil C_{1-10} -carbonilo, hidroxycarbonilo, alquil C_{1-8} -oxycarbonilo, metoxi, etoxi, e hidroxí,

Q es mitad de anillo heterociclico, y

R^4 se selecciona de H, alquilo C_{1-10} , halógeno, amino, metoxi, etoxi, e hidroxí.

En otra realización, R^1 es, independientemente, H, alquilo C_1-C_8 o halógeno. En una realización más particular R^1 es, independientemente, hidrógeno o fluoro.

En otra realización, R^2 se selecciona de H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , alquil C_{1-10} -amino, alquil C_{1-10} -carbonilo. En una realización más particular, R^2 puede ser alquil C_{1-8} -carbonilo. En particular, R^2 puede ser metilcarbonilo.

En otra realización, R^3 se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , alquil C_{1-10} -amino, alquil C_{1-10} -carbonilo. En una realización más particular, R^3 puede ser hidroxilo.

En otra realización R^2 y R^3 pueden formar un anillo 3,4-dihidro-2H-pirano sustituido o sin sustituir que tiene sustituyentes, seleccionados independientemente de H, halógeno, alquilo C_{1-6} , metoxi, etoxi, oxo, alquil C_{1-3} -oxicarbonilo e hidroxicarbonilo.

En otra realización R^4 es, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 o halógeno. En una realización más particular, R^2 puede ser metilo.

En otra realización, Q se selecciona de piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidino o isoxazolidinilo. En una realización más particular, Q puede ser piperazinilo.

El proceso anterior puede ser conducido bajo condiciones y por un tiempo efectivo para dar el compuesto I. Se puede usar un número de diferentes bases, solventes y catalizadores en el proceso anterior. El proceso anterior puede incluir además una etapa para reparar, filtrar o lavar los compuestos que se puede realizar en cualquier número de formas conocidas en la técnica.

En otra realización, el solvente tiene un rango de punto de ebullición entre aproximadamente 120 y aproximadamente 150° C. En una realización más particular, el solvente puede ser un solvente aprótico seleccionado de anisol o xileno. En particular, el solvente puede ser anisol.

En una realización más particular, el proceso anterior se puede conducir a una temperatura entre aproximadamente 125 y aproximadamente 130°C por cerca de 1 a 8 horas.

En otra realización, el catalizador de metal de transición se puede seleccionar de los últimos metales de transición de los Grupos 8 a 10 de la tabla periódica. Por ejemplo, metales adecuados incluyen platino, paladio, hierro, níquel, rutenio y rodio. En una realización más particular, el catalizador de metal de transición puede ser seleccionado de complejos

21

solubles de paladio o acetato de paladio. En particular, el catalizador de metal de transición se puede seleccionar de $\text{Pd}(\text{dba})_3$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Más particularmente, el catalizador de metal de transición puede ser $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

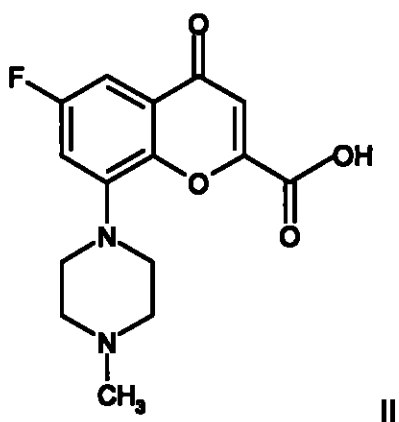
En otra realización, el catalizador de metal de transición puede incluir uno o más ligandos de fosfina que influyen la estabilidad y propiedades electrónicas del catalizador de metal de transición. Las fosfinas pueden ser ligandos de fosfina monodentados o ligando de fosfina bidentado. En una realización más particular, el ligando de fosfina es un ligando de fosfina bidentado. Por ejemplo, ligandos de fosfina bidentados adecuados se pueden seleccionar de ligandos de fosfina bidentados que incluyen 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 1,2bis(dimetilfosfino)etano, 1,2-bis(dietilfosfino)etano, 1,2-bis(dipropilfosfino)etano, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetiloxanten(xant-fos), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), bis(2-(difenilfosfino)fenil)éter [DPE-fos], 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano, 1,2-bis(dibutil-fosfino)etano, 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano, 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano, 1,3-bis(diisopropilfosfino)propano, 1,4-bis(diisopropilfosfino)-butano y 2,4-bis(diciclohexilfosfino)pentano. En particular, el ligando de fosfina puede ser 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (rac-BINAP) racémico.

En otra realización, la base se puede seleccionar de alcóxidos, amidas de metal alcali, bis(trialquil-silil)amidas de metal de alcali, una mina terciaria, alcali, carbonato, bicarbonato o hidróxido de alcalino térreo. En una realización más particular, la base puede ser carbonato de cesio.

En otra realización, el catalizador se puede disolver en el solvente antes de ser agregado a la suspensión que contiene el solvente y la base.

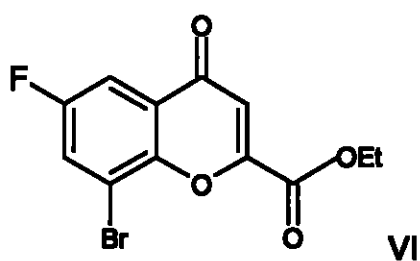
En otra realización, la mitad de anillo heterocíclico se puede agregar a la mezcla en seis porciones durante un período de tiempo de 90 minutos.

En otra realización, la presente invención provee proceso para preparar compuestos de formula II:

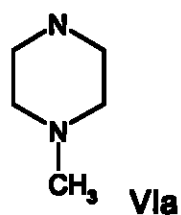


que comprende:

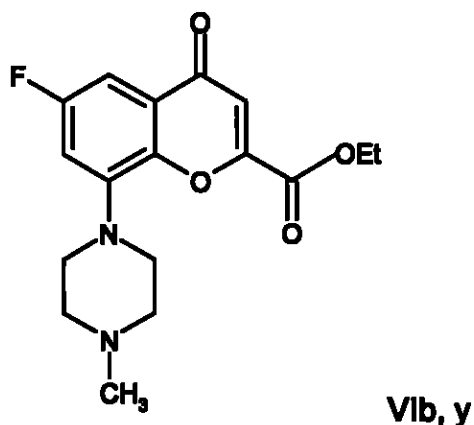
A) el calentamiento de una mezcla de un compuesto de formula VI:



y un compuesto de formula VIa:



con una base y un solvente en la presencia de un catalizador de metal de transición que incluye un ligando de fosfina a una temperatura entre aproximadamente 120 y aproximadamente 150° C y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula VIb:



B) la hidrólisis del compuesto de formula VIb bajo condiciones básicas o ácidas a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula (II).

El proceso anterior para preparar los compuestos de formula II se puede conducir bajo condiciones y por un tiempo efectivo para dar el compuesto I. Se puede usar un número de diferentes bases, solventes y catalizadores en el proceso anterior. El proceso anterior puede además incluir una etapa para separar, filtrar o lavar los compuestos que se puede realizar en cualquier número de formas conocidas en la técnica.

En otra realización el solvente tiene un rango de punto de ebullición entre aproximadamente 120 y aproximadamente 150° C. En una realización más particular, el solvente puede ser un solvente aprótico seleccionado de anisol o xileno. En particular, el solvente puede ser anisol.

En una realización más particular, el proceso anterior se puede conducir a una temperatura entre aproximadamente 125 y aproximadamente 130°C por cerca de 1 a 8 horas.

En otra realización, el catalizador de metal de transición se puede seleccionar de los últimos metales de transición de los Grupos 8 a 10 de la tabla periódica. Por ejemplo, metales adecuados incluyen platino, paladio, hierro, níquel, rutenio y rodio. En una realización más particular, el catalizador de metal de transición se puede seleccionar de complejos solubles de paladio o acetato de paladio. En particular, el catalizador de metal de transición se puede seleccionar de $\text{Pd}(\text{dba})_3$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Más particularmente, el catalizador de metal de transición puede ser $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

En otra realización, el catalizador de metal de transición puede incluir uno o más ligandos de fosfina que influyen la estabilidad que influyen la estabilidad y propiedades electrónicas del catalizador de metal de transición. Las fosfinas pueden ser ligandos de fosfina monodentados o ligando de fosfina bidentado. En una realización más particular, el ligando de fosfina puede ser un ligando de fosfina bidentado. Por ejemplo, ligandos de fosfina bidentados adecuados se pueden seleccionar de ligandos de fosfina dibentados que incluyen 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 1,2-bis(dimetilfosfino)etano, 1,2-bis(dietilfosfino)etano, 1,2-bis(dipropilfosfino)etano, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetiloxanten(xant-fos), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), bis(2-(difenilfosfino)fenil)éter [DPE-fos], 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano, 1,2-bis(dibutil-fosfino)etano, 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano, 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano, 1,3-bis(diisopropilfosfino)propano, 1,4-bis(diisopropilfosfino)-butano y 2,4-bis(diciclohexilfosfino)pentano. En particular, el ligando de fosfina puede ser 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (rac-BINAP) racémico.

En otra realización, puede ser necesario incluir una base adecuada. Por ejemplo, bases adecuadas se pueden seleccionar de alcóxidos, amidas de metal de álcali, bis(trialquil-silil)amidas de metal de álcali, una amina terciaria, álcali, carbonato, bicarbonato o hidróxido de alcalino térreo. En una realización más particular, la base puede ser carbonato de cesio.

En otra realización, el catalizador se puede disolver en el solvente antes de ser agregado a la suspensión que contiene el solvente y la base.

En otra realización, la mitad de anillo heterocíclico se puede agregar a la mezcla en seis porciones durante un período de tiempo de 90 minutos.

En otra realización, la hidrólisis de fórmula VIb se puede realizar usando hidróxido de sodio acuoso a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de fórmula I. En una realización más particular, la temperatura puede estar entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50°C por un tiempo entre aproximadamente 1 a 6 horas. El uso de hidróxido de sodio permite la hidrólisis completa en una escala de tiempo razonable y a temperaturas bajas con poca o sin formación de

compuestos hidratados no deseados. En una realización más particular, la hidrólisis se puede realizar usando una carga reducida de hidróxido de sodio, tal como 1.3 equivalentes mol.

En otra realización, se puede agregar carbón activado a una temperatura por un período de tiempo para remover el paladio. En particular, se puede agregar carbono Norit SX a la mezcla durante la hidrólisis a una temperatura entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50°C por un tiempo entre aproximadamente 1 a 2 horas.

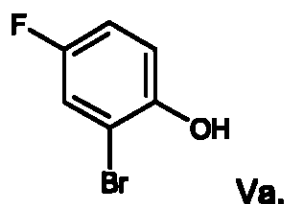
En otra realización, la hidrólisis básica de formula VIb puede continuar con la acidificación de la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado.

En otra realización, la hidrólisis ácida se puede realizar combinando una solución de ácido sulfúrico concentrado y agua. En particular, la mezcla puede ser calentada a una temperatura entre aproximadamente 80 y aproximadamente 100°C por un tiempo entre aproximadamente 1 a 4 horas.

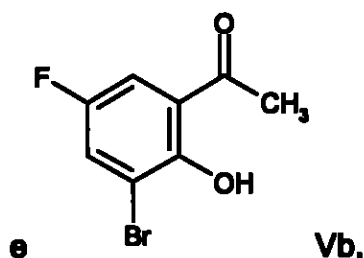
En otra realización, el pH puede ser ajustado. En una realización más particular, el pH puede ser ajustado alrededor de 7.

En otra realización, la presente invención provee el proceso para preparar compuestos de formula II, como se definieron anteriormente, que comprende:

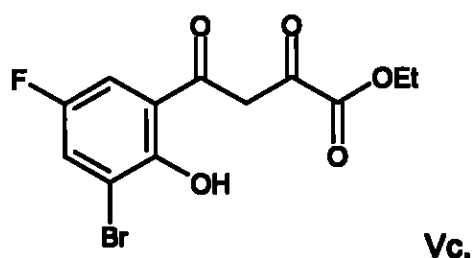
A) calentar una mezcla de un compuesto de formula Va:



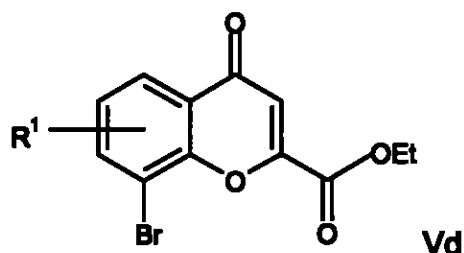
y cloruro de acetilo en la presencia de un catalizador de ácido de Lewis a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula Vb:



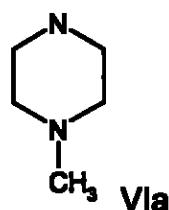
B) combinar los compuestos de formula Vb y oxalato de etilo a una solución de alcohol a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula Vc:



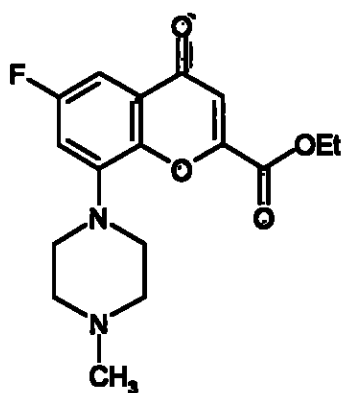
C) calentar el compuesto de formula Vc con una mezcla de ácidos a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula Vd:



D) calentar una mezcla de un compuesto de formula Vd y un compuesto de formula VIa:



con una base y un solvente en la presencia de un catalizador de transición de metal incluyendo un ligando de fosfina a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula VIb:



VIb, y

B) hidrolizar un compuesto de formula VIb bajo condiciones básicas o ácidas a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula (II).

Se puede usar un número de diferentes bases, solventes y catalizadores en el proceso para preparar los compuestos de formula II. En otra realización, el proceso puede incluir además una etapa para separar, filtrar o lavar los compuestos que se puede realizar en cualquier número de formas conocidas en la técnica.

En otra realización, el calentamiento del compuesto de formula Va, cloruro de acetilo y el catalizador se puede conducir a una temperatura y por un tiempo efectivo para proveer el compuesto Vb. En una realización más particular, el calentamiento de la formula Va, cloruro de acetilo y el catalizador se puede conducir a una temperatura entre aproximadamente 130 y aproximadamente 135°C por cerca de 1 a 2 horas.

En otra realización, catalizadores de ácido de Lewis adecuados incluyen cloruro de aluminio, tetracloruro de zirconio, tetracloruro de bromo, HF y ácido fosfórico, HF. En una realización más particular, el catalizador de ácido de Lewis se puede seleccionar de cloruro de aluminio o tetracloruro de zirconio. En particular, el catalizador de ácido de Lewis puede ser cloruro de aluminio. En una realización más particular el catalizador se puede agregar en dos porciones.

En otra realización, el nivel de pH se puede ajustar. En particular, el pH puede ser ajustado a aproximadamente 7.

En otra realización, la combinación del compuesto de fórmula Vb y oxalato de etilo en una solución de alcohol puede ser conducida a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar el compuesto Vc. En una realización más particular, la reacción se puede conducir a una temperatura entre aproximadamente 55 y aproximadamente 60°C por un tiempo entre aproximadamente 1 a 2 horas.

En otra realización, la solución de alcohol comprende alcóxido de sodio en alcohol absoluto. Por ejemplo, alcóxidos adecuados incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio y ter-butóxido de sodio. Por ejemplo, alcoholes absolutos adecuados incluyen metanol, etanol, propanol, butanol, isobutanol y ter-butanol. En particular, la solución de alcohol comprende etóxido de sodio en etanol absoluto.

En otra realización, la reacción del compuesto de fórmula Vc con una mezcla de ácido se puede conducir a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar el compuesto I. En una realización más particular, la reacción se puede conducir a una temperatura entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80°C por un tiempo entre cerca de 1 a 2 horas.

En otra realización, la mezcla de ácidos puede ser una mezcla de ácido acético y clorhídrico.

En otra realización, D se puede realizar en solución que comprende un solvente. En otra realización el solvente tiene un rango de punto de ebullición entre aproximadamente 120 y aproximadamente 150° C. En una realización más particular, el solvente puede ser un solvente aprótico seleccionado de anisol o xileno. En particular, el solvente puede ser anisol.

En una realización más particular, D se puede conducir a una temperatura entre aproximadamente 125 y aproximadamente 130°C por cerca de 1 a 8 horas.

En otra realización, el catalizador de metal de transición se puede seleccionar de los últimos metales de transición de los Grupos 8 a 10 de la tabla periódica. Por ejemplo, metales adecuados incluyen platino, paladio,

hierro, níquel, rutenio y rodio. En una realización más particular, el catalizador de metal de transición se puede seleccionar de complejos solubles de paladio o acetato de paladio. En particular, el catalizador de metal de transición se puede seleccionar de $\text{Pd}(\text{dba})_3$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Más particularmente, el catalizador de metal de transición puede ser $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

En otra realización, el catalizador de metal de transición puede incluir uno o más ligandos de fosfina que influyen la estabilidad que influyen la estabilidad y propiedades electrónicas del catalizador de metal de transición. Las fosfinas pueden ser ligandos de fosfina monodentados o ligando de fosfina bidentado. En una realización más particular, el ligando de fosfina puede ser un ligando de fosfina bidentado. Por ejemplo, ligandos de fosfina bidentados adecuados se pueden seleccionar de ligandos de fosfina bidentados que incluyen 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 1,2-bis(dimetilfosfino)etano, 1,2-bis(dietilfosfino)etano, 1,2-bis(dipropilfosfino)etano, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetiloxanten(xant-fos), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), bis(2-(difenilfosfino)fenil)éter [DPE-fos], 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano, 1,2-bis(dibutilfosfino)etano, 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano, 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano, 1,3-bis(diisopropilfosfino)propano, 1,4-bis(diisopropilfosfino)-butano y 2,4-bis(diciclohexilfosfino)pentano. En particular, el ligando de fosfina puede ser 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (rac-BINAP) racémico.

En otra realización, en D puede ser necesario incluir una base adecuada. Por ejemplo, bases adecuadas se pueden seleccionar de alcóxidos, amidas de metal de álcali, bis(trialquil-silil)amidas de metal de álcali, una amina terciaria, álcali, carbonato, bicarbonato o hidróxido de alcalino térreo. En una realización más particular, la base puede ser carbonato de cesio.

En otra realización, en D el catalizador se puede disolver en el solvente antes de ser agregado a la suspensión que contiene el solvente y la base.

En otra realización, la mitad de anillo heterocíclico se puede agregar a la mezcla en seis porciones durante un período de tiempo de 90 minutos.

En otra realización, la hidrólisis de formula VIb se puede realizar usando hidróxido de sodio acuoso a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula I. En una realización más particular, la temperatura puede estar entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50°C por un tiempo entre aproximadamente 1 a 6 horas. El uso de hidróxido de sodio permite la hidrólisis completa en una escala de tiempo razonable y a temperaturas bajas con poca o sin formación de compuestos hidratados no deseados. En una realización más particular, la hidrólisis se puede realizar usando una carga reducida de hidróxido de sodio, tal como 1.3 equivalentes mol.

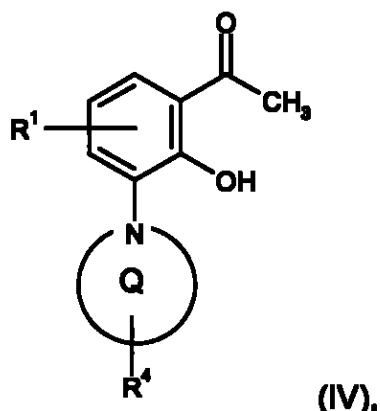
En otra realización, se puede agregar carbón activado a una temperatura por un período de tiempo para remover el paladio. En particular, se puede agregar carbono Norit SX a la mezcla durante la hidrólisis a una temperatura entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50°C por un tiempo entre aproximadamente 1 a 2 horas.

En otra realización, la hidrólisis básica de formula VIb puede continuar con la acidificación de la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado.

En otra realización, la hidrólisis ácida se puede realizar combinando una solución de ácido sulfúrico concentrado y agua. En particular, la mezcla puede ser calentada a una temperatura entre aproximadamente 80 y aproximadamente 100°C por un tiempo entre aproximadamente 1 a 4 horas.

En otra realización, el pH puede ser ajustado. En una realización más particular, el pH puede ser ajustado alrededor de 7.

Finalmente, en otra realización la presente invención provee los compuestos de la formula (IV):



como se definieron anteriormente.

El compuesto anterior, R^1 es, independientemente, H, alquilo C_1-C_8 o halógeno. En una realización más particular R^1 es, independientemente, hidrógeno o fluoro.

El compuesto anterior, Q es mitad de anillo heterociclilo. En otra realización, Q se selecciona de piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidinilo o isoxazolidinilo. En una realización más particular Q es piperazinilo.

El compuesto anterior, R^4 se selecciona de H, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , hidroxilo, metoxilo, arilo o heterociclilo. En otra realización R^2 es, independientemente, H o alquilo C_1-C_4 . En una realización más particular R^2 es metilo.

A menos que se especifique de otra forma dentro de esta descripción, la nomenclatura usada en esta descripción sigue generalmente los ejemplos y reglas indicadas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F, y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, que está incorporada para referencia aquí de sus nombres de estructura química y reglas para el nombramiento de estructuras químicas.

El término "alquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada que comprenden 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. A menos que se especifique de otra forma, "alquilo" incluye generalmente alquilo saturado y alquilo insaturado.

El término "alquileno" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicals hidrocarburo divalentes de cadena lineal o ramificada que comprenden 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, que sirve para enlazar dos estructuras juntas.

El término "alquenilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "alquinilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo," usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente que contiene anillo, que comprende al menos 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquenilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente que contiene anillo, que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que comprende al menos 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "cicloalquinilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente que contiene anillo, que tiene al un enlace triple carbono-carbono y que comprende aproximadamente 7 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "arilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático, (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende 5 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, en donde el radical está localizado en un carbono del anillo aromático.

El término "heteroaromático" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo, que tiene uno o más

heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como una parte de la estructura del anillo y que incluye al menos 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en el(los) anillo (s), en donde la estructura o molécula que contiene anillo tiene un carácter aromático (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados).

El término "grupo heterocíclico", "mitad heterocíclica", "heterocíclico", o "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo al remover uno o más hidrógenos de allí.

El término "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como una parte de la estructura del anillo y que incluye al menos 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en el(los) anillo(s). El heterociclo puede estar saturado o insaturado, que contiene uno o más enlaces dobles, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Anillos fusionados se refieren generalmente a al menos dos anillos que comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

El término "heterociclilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo al remover al menos un hidrógeno de un carbono de un anillo del heterociclo.

Heterociclilo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos, tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, 2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo, y hexameten oxidilo.

Adicionalmente, heterociclilo incluye heterociclos aromáticos o heteroanilo, por ejemplo, pindinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pindazinilo, tienilo, funilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo

Adicionalmente, heterociclilo abarca heterociclos policíclicos (incluyendo aromático o no aromático), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumannilo, dihydrocumannilo, benzofuranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatinilo, tiantrenilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftindinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ptendinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benztriazolilo, toxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acndinilo, pirolizidinilo, y quínolizidinilo

Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclilo incluye heterociclos policíclicos en donde la fusión de anillo entre aproximadamente dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo, y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptilo

El término "alcoxi" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general $-O-R$, en donde $-R$ se selecciona de un radical hidrocarburo. Alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilometoxi, aliloxi, y propargiloxi

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo

Cuando un primer grupo, estructura o átomo está "conectado directamente" a un segundo grupo, estructura o átomo, al menos un átomo del primer grupo, estructura o átomo forma un enlace químico con al menos un átomo del segundo grupo, estructura o átomo

Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita que tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución produce un compuesto estable, e.g., que no sufre transformación espontáneamente tal como redistribución, ciclización, eliminación, etc.

Como se usa aquí, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un amplio aspecto, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos aquí anteriormente. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos aquí que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende estar limitada de ninguna forma por los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos.

"Carbono saturado" significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo en donde todos los enlaces conectados a este átomo de carbono son enlaces sencillos. En otras palabras, no hay enlaces dobles o triples conectados a este carbono y este átomo de carbono adopta generalmente una hibridación orbital atómica sp^3 .

"Carbono insaturado" significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo en donde al menos un enlace conectado a este átomo de carbono no es un enlace sencillo. En otras palabras, hay al menos un enlace doble o triple conectado a este átomo de carbono y este átomo de carbono adopta generalmente una hibridación orbital atómica sp o sp^2 .

Los procesos y métodos sintéticos descritos aquí se pueden realizar en cualquier solvente adecuado. Generalmente, solventes adecuados son solventes que son sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o productos a las temperaturas a las

cuales se realizan las reacciones, i.e., temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada se puede realizar en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo de la reacción particular, se pueden seleccionar solventes adecuados para un procedimiento particular seguido de la reacción, seleccionados de solventes próticos o apróticos conocidos.

Solventes próticos incluyen, por ejemplo, agua y alcoholes tales como metanol, etanol, propanoles, incluyendo n-propanol e isopropanol, butanoles, incluyendo 1-butanol, 2-butanol, i-butanol, y t-butanol, etanoles sustituidos, incluyendo 2-nitroetanol, 2- fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, 2-metoxietanol y 2- etoxietanol, polioles, incluyendo etilen glicol y dietilen glicol, pentanoles, incluyendo 1-, 2-, o 3-pentanol, neo-pentanol, y t-pentanol, éteres, incluyendo monometil éter y monoetil éter de dietilen glicol, alcoholes cíclicos, incluyendo ciclohexanol, alcoholes aromáticos, incluyendo alcohol bencilico y fenol, y glicerol, poara nombrar unos pocos.

Solventes apróticos incluyen, por ejemplo, solventes hidrocarburos, y derivados halogenados de los mismos, tales como ciclohexano, pentano, tolueno, benceno, cicloheptano, metilciclohexano, etilbenceno, m-, o-, o p-xileno, octano, indano, nonano, y similares. Solventes apróticos incluyen además éteres, tales como dietil éter, dimetoximetano, tetrahidrofurano (THF), 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, dimetil éter de etilen glicol, dietil éter de etilen glicol, dimetil éter de dietilen glicol, dietil éter de dietilen glicol, diisopropil éter de tricitilen glicol, anisol, o t-butilmetil éter. Otros solventes apróticos incluyen, por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metil-pirrolidinona (NMP), formamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, acetonitrilo (MeCN), dimetilsulfóxido (DMSO), propionitrilo, formiato de etilo, acetato de metilo, hexacloroacetona, acetona, etil metil cetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de t-butilo, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, nitrometano, nitrobenceno, y hexametilfosforamida.

El proceso proporcionado aquí puede proveer un rendimiento del 40-50%, 40-60% y más particularmente >60%. El tiempo de reacción también

se puede realizar en 6-7 horas. El proceso proporcionado aquí también provee un compuesto de Formula I sustancialmente libre de subproductos e impurezas. Más particularmente, se puede proveer un compuesto de Formula I con <2% de impurezas orgánicas totales. El proceso proporcionado aquí también provee un compuesto de Formula I que no muestra ninguna abertura de anillo reversible del anillo de cromona en la presencia de n-metilpiperazina. Además, usando el proceso de los solicitantes el ácido de piperazina deseado puede no ser convertido a las formas hidratadas indeseadas en la presencia de álcalis acuosos. Más particularmente, un producto hecho de acuerdo al proceso presentado aquí provee, por ejemplo, <3%, más particularmente <2% de formas hidratadas de un compuesto de Formula I.

Los ejemplos proveídos a continuación son solamente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de ninguna reivindicación presentada aquí. .

Ejemplos

Preparación de 1-(3-bromo-5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona

Una mezcla de 2-bromo-4-fluorofenol (64.0 kg, 1.00 mol equiv) y cloruro de acetilo (62.5 kg, 2.39 mol equiv) se agitó y calentó a 50-55°C por una hora. El exceso de cloruro de acetilo (10.8 kg) fue removido mediante destilación y el residuo fue enfriado hasta 25-30°C, luego se diluyó con diclorometano (120 L). La mezcla fue enfriada adicionalmente hasta 10-15°C y se agregó cloruro de aluminio (51.0 kg, 1.15 mol equiv) en dos porciones. La temperatura de la mezcla se elevó hasta 130-135°C por una hora, tiempo durante el cual el diclorometano (80 L) fue removido mediante destilación. La mezcla se mantuvo a 130-135°C por una hora, se diluyó con xileno (250 L) y se enfrió hasta 10-15°C. La mezcla de reacción se agregó a una solución al 30% p/p de ácido clorhídrico (25 L) en agua (500 L). Las capas fueron separadas y la fase orgánica se extrajo con solución de hidróxido de sodio al 10% p/p (300 L). El extracto acuoso fue enfriado hasta 10-15°C y se ajustó a pH 6.8-7.2 con ácido clorhídrico al 30% p/p (55.0 kg). El sólido fue filtrado, lavado con agua (60 L), luego con éter de petróleo (100 L) y se secó a 55-

60°C al vacío. El rendimiento de 1-(3-bromo-5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona fue de 46.0 kg (60%).

Preparación de etil 8-bromo-6-fluoro-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato

Una mezcla de 1-(3-bromo-5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (46.0 kg, 1.00 mol equiv) y oxalato de dietilo (172.0 kg, 6.00 mol equiv) se agregó una solución de etóxido de sodio (66.8 kg, 4.9 mol equiv) en etanol absolute (250 L) a 60°C. La mezcla se agitó a 55-60°C por una hora y el etanol fue removido mediante destilación. La mezcla residual se diluyó con agua (300 L) y el sólido precipitado fue aislado mediante filtración. Este sólido se calentó con una mezcla de ácido acético (210 L) y ácido clorhídrico al 30 p/p (55.5 L) a 70-80°C por dos horas. Después de enfriamiento a 25°C, la mezcla se diluyó con agua (150 L y 100 L), luego con solución de bicarbonato de sodio al 12% p/p (50 L) y finalmente metanol (100 L) antes de secado a 70°C al vacío. El rendimiento del etil 8-bromo-6-fluoro-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato fue de 38.6 kg (63%).

Preparación de Ácido 6-fluoro-8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-cromen-2-carboxílico

(Hidrólisis básica): Los reactores requeridos para la etapa de aminación fueron secados cuidadosamente enjuagando con acetona y calentando hasta 110°C al vacío; después fueron enjuagados con anisol bajo reflujo parcial. Se mantuvo una atmósfera inerte durante todas las operaciones de carga presurizando los reactores con nitrógeno (dos ciclos) luego evacuando y liberando el vacío con nitrógeno (dos ciclos). Una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2.25 kg, 0.02 mol equiv), rac-BINAP (3.06 kg, 0.04 mol equiv) y anisol (135 L) se ajustó a 25°C y se agregó a una suspensión agitada de carbonato de cesio (56.0 kg, 1.40 mol equiv) en anisol (230 L) a 25°C seguido por un lavado en línea en anisol (19.5 L). La mezcla fue calentada hasta 125°C. Una solución de etilo 8-bromo-6-fluoro-4-oxo-4H-cromen-2-carboxilato (38.7 kg, 1.00 mol equiv) y N-metilpiperazina (13.5 kg, 1.10 mol equiv en anisol (154 L) mantenida a 45°C se agregó en seis porciones durante 90 minutos a la mezcla de catalizador calentado; esto continuó con un lavado en línea de anisol (38.4 L). La mezcla resultante se mantuvo a 125°C por un adicional de 6.5 horas, luego

se enfrió hasta 45°C y se diluyó con agua (233 L). Se agregó una solución de hidróxido de sodio al 47% p/p (13.6 kg, 1.30 mol equiv) y la mezcla se agitó a 45°C por un adicional de 2 horas, luego se enfrió hasta 25°C y se filtró a través de ácido de filtro Haborlite 800. La torta filtrada fue lavada con agua (39 L) y anisol (50 L). Después de dejar que el filtrado se sentara, la capa acuosa fue separada y diluida con tetrahidrofurano (77 L) y metanol (77 L). La solución fue acidificada con ácido clorhídrico concentrado (38.7 kg, 3.20 mol equiv) a 20°C. El sólido precipitado fue filtrado, lavado con una mezcla de tetrahidrofurano (58 L), metanol (58 L) y agua (58 L) seguido por metanol (50 L) y se secó a 40°C bajo un flujo de nitrógeno para dar ácido 6-fluoro-8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico. El peso medio del producto de tres lotes fue de 23.9 kg (corregido por concentración) que representa un rendimiento del 64%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, CF₃CO₂H) δ 2.94 (s, 3H), 3.20 (t, J=12.0 Hz, 2H), 3.32 (t, J=11.1 Hz, 2H), 3.62 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.90 (d, J=13.0 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.31(dd, J=8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.38 (DD, J=10.4, 3.0 Hz, 1H).

(Hidrólisis Ácida): Los recipientes requeridos para la etapa de aminación fueron secados cuidadosamente y el procesamiento se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno. A una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.16 g, 0.02 mol equiv), rac-BINAP (1.58 g, 0.04 mol equiv) y anisol (200 mL) se le agregó carbonato de cesio (28.95 g, 1.40 mol equiv). La mezcla se calentó hasta 125°C y se agregó una solución de etil 8-bromo-6-fluoro-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxilato (20.0 g, 1.00 mol equiv) y N-metilpiperazina (6.99 g, 1.10 mol equiv) en anisol (90 mL) mantenida a 45°C en seis porciones durante 90 minutos; esto fue seguido por un lavado en línea con anisol (10 mL). La mezcla resultante se mantuvo a 125°C por un adicional de 3 horas, luego se enfrió hasta 75°C y se diluyó con agua (200 mL). Se agregó una solución de ácido sulfúrico concentrado (55.4 g, 8.8 mol equiv) en agua (100 mL) a 75°C y la mezcla se calentó a 96°C por 4 horas. La mezcla fue enfriada hasta 75°C y las capas fueron separadas. Se agregaron anisol (100 mL) y solución de hidróxido de sodio al 47% p/p (37.75 g, 6.99 mol equiv) a la capa acuosa caliente y la mezcla fue enfriada hasta 20°C. El pH se ajustó a 7 agregando solución de hidróxido de sodio al 47% p/p (39.26 g, 7.29 mol equiv) y el sólido precipitado fue filtrado, lavado con una mezcla de tetrahidrofurano (30 mL), metanol (30 mL), luego secado a 40°C al vacío. El rendimiento del ácido 6-

fluoro-8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxílico fue de 14.2 g (73%).

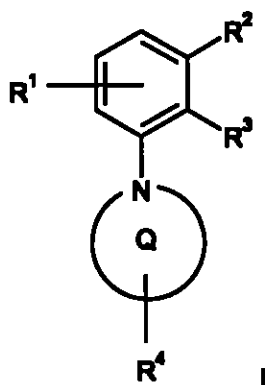
Preparación de 1-[5-fluoro-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etanona

Los recipientes requeridos para la etapa de aminación fueron secados cuidadosamente y el procesamiento se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno.

A una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1.16 g, 0.02 mol equiv), rac-BINAP (1.58 g, 0.04 mol equiv) y anisol (200 mL) se le agregó carbonato de cesio (28.95 g, 1.40 mol equiv). La mezcla fue calentada hasta 125°C y una solución de etil 8-bromo-6-fluoro-4-oxo-4*H*-cromen-2-carboxilato (20.0 g, 1.00 mol equiv) y N-metilpiperazina (6.99 g, 1.10 mol equiv) en anisol (90 mL) mantenida a 45°C, se agregó en seis porciones durante 90 minutos; esto fue seguido por un lavado en línea de anisol (10 mL). La mezcla resultante se mantuvo a 125°C por un adicional de 3 horas, luego fue enfriada hasta 20°C y diluida con agua (120 mL). Se agregó solución de hidróxido de sodio al 47% p/p (11.88 kg, 2.20 mol equiv) y la mezcla se agitó a 20°C por 0.75 horas. Después de dejar que el filtrado se sentara, la capa acuosa fue separada y filtrada a través de Celita. Se agregaron tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (30 mL) al filtrado y el pH se ajustó a 7. El ácido de piperazina sólido fue filtrado y el licor madre fue liofilizado para dar un sólido naranja-café. Este sólido fue sometido a cromatografía sobre sílice (acetonitrilo/metanol: 10/00 a 9/1), produciendo *1-[5-fluoro-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etanona* (0.72g, 5%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.54 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.89 (br s, 4H), 3.30 (br s, 4H), 6.84 (dd, J=3, 10 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=3, 8.5 Hz, 1H)

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una arilamina de formula I:



que comprende calentar una mitad de anillo heterocíclico con un compuesto aromático con una base y un solvente en la presencia de un catalizador de metal de transición que incluye un ligando de fosfina a una temperatura entre aproximadamente 120 y aproximadamente 150° C y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de arilamina de formula I,

en donde:

en donde: R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-10} , halógeno, amino, metoxi, etoxi, ciano o hidroxilo;

R^2 se selecciona de H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , alquilo C_{1-10} -amino, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalqueno C_{4-8} , cicloalqueno C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} o arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , en donde dicho H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , alquilo C_{1-10} -amino, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , cicloalqueno C_{4-8} , cicloalqueno C_{4-8} -alquilo C_{1-8} , heterociclilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} , heteroarilo C_{3-5} , arilo C_{6-10} o arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-8} , usando en la definición de R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de H, alquilo C_{1-10} , halógeno, amino, metoxi, etoxi, oxo e hidroxilo;

R^3 se selecciona de H, hidroxilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , alquilo C_{1-10} -amino, cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-8} ,

cicloalqueniloC₄₋₈, cicloalquenilC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocidilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, heteroariloC₃₋₈, ariloC₈₋₁₀ o arilC₈₋₁₀-alquiloC₁₋₈, en donde dicho H, alquiloC₁₋₁₀, alqueniloC₂₋₁₀, alquiniloC₂₋₁₀, alquilC₁₋₁₀-amino, cicloalquiloC₃₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, cicloalqueniloC₄₋₈, cicloalquenilC₄₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocidilC₃₋₁₀-alquiloC₁₋₈, heteroariloC₃₋₈, ariloC₈₋₁₀ o arilC₈₋₁₀-alquiloC₁₋₈, usados en la definición de R³ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de H, alquiloC₁₋₁₀, halógeno, amino, metoxi, etoxi, oxo e hidroxí;

R² y R³ pueden formar un anillo aromático o heteroaromático sustituido o sin sustituir, de 5 o 10 miembros que tiene 0, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, 0 o 1 átomos de oxígeno, y 0 o 1 átomos de azufre, dichos anillos aromáticos o heteroaromáticos o sistemas de anillos, cuando están sustituidos, tienen sustituyentes seleccionados de alquiloC₁₋₁₀, oxígeno, oxo, halógeno, amino, carbonilo, hidroxicarbonilo, alquiloC₁₋₈-oxicarbonilo, metoxi, metoxi-alquiloC₁₋₈, etoxi, e hidroxí.

R⁴ se selecciona de H, alquiloC₁₋₁₀, halógeno, amino, metoxi, etoxi, e hidroxí;

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es, independientemente, hidrógeno o fluoro.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es metil-carbonilo.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ es hidroxí.
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es metilo.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es piperazinilo.
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² y R³ forman un anillo 3,4-dihidro-2H-pirano opcionalmente sustituido que tiene

sustituyentes, seleccionados independientemente de H, oxo, alquiloC₁₋₃-oxicarbonilo y hidroxicarbonilo.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha base es carbonato de cesio.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho solvente es anisol.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho solvente es xileno.

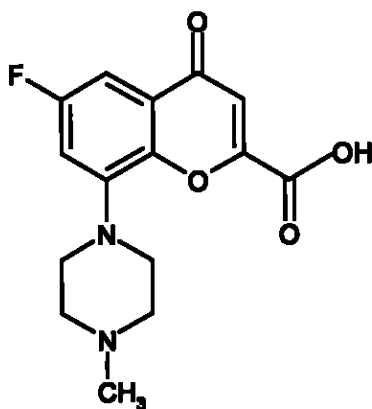
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho catalizador de metal de transición se selecciona de paladio o acetato de paladio.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho catalizador de metal de transición es $d_2(dba)_3$.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho ligando de fosfina es 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (rac-BINAP).

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho calentamiento es a una temperatura entre aproximadamente 125 y aproximadamente 130°C.

15. Un proceso para preparar un compuesto de formula II:

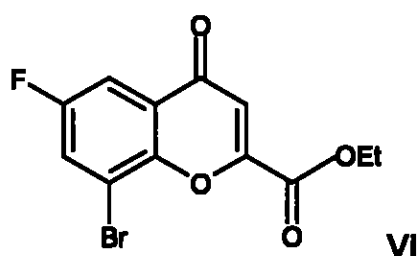


II

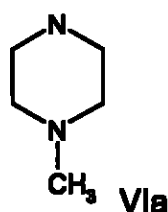
44

que comprende:

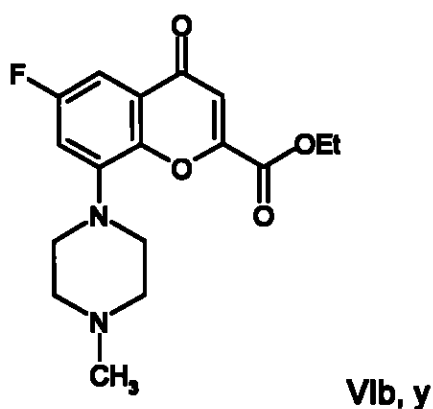
A) el calentamiento de una mezcla de un compuesto de formula VI:



y un compuesto de formula VIa:



con una base y un solvente en la presencia de un catalizador de metal de transición que incluye un ligando de fosfina a una temperatura entre aproximadamente 120 y aproximadamente 150° C y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula VIb:



B) la hidrólisis del compuesto de formula VIb bajo condiciones básicas o ácidas a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula (II).

47

16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicha base es carbonato de cesio.

17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho solvente es anisol.

18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho solvente es xileno.

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho catalizador de metal de transición se selecciona de paladio o acetato de paladio.

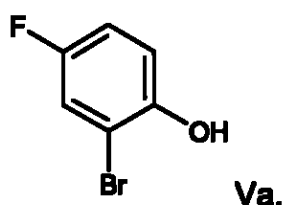
20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho catalizador de metal de transición es $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho ligando de fosfina es 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (rac-BINAP).

22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho calentamiento es a una temperatura entre aproximadamente 125 y 130°C.

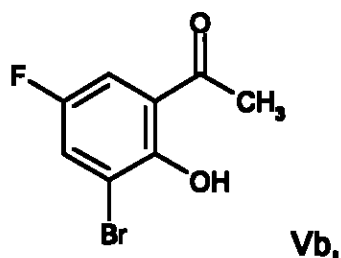
23. Un proceso para prepara un compuesto de formula II que comprende:

A) calentar una mezcla de un compuesto de formula Va:

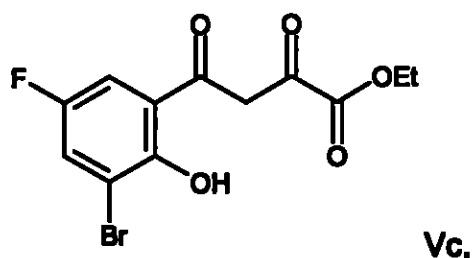


y cloruro de acetilo en la presencia de un catalizador de ácido de Lewis a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula Vb:

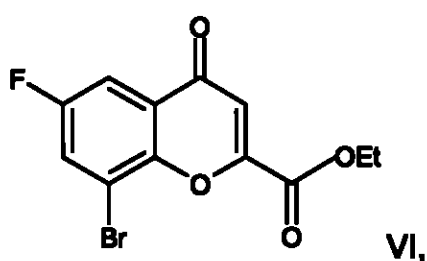
80



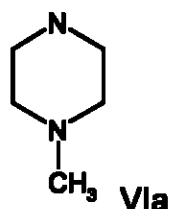
B) combinar los compuestos de formula Vb y oxalato de etilo a una solución de alcohol a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula Vc:



C) heating the compuesto of formula Vc with a mixture of acids at a temperatura and for a time effective to give compuestos of formula II:

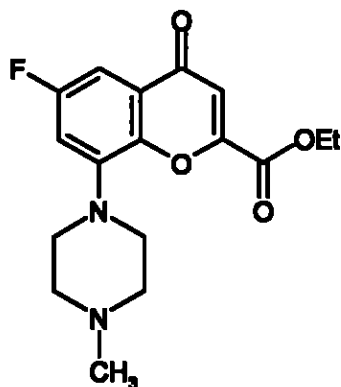


D) calentar una mezcla de un compuesto de formula Vd y un compuesto de formula VIa:



con una base y un solvente en la presencia de un catalizador de transición de metal incluyendo un ligando de fosfina bidentado a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula Vlb:

49



VIb, y

B) hidrolizar un compuesto de formula VIb bajo condiciones básicas o ácidas a una temperatura y por un tiempo efectivo para dar los compuestos de formula (II).

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho catalizador de ácido de Lewis es cloruro de aluminio.

25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho catalizador de ácido de Lewis es tetracloruro de zirconio.

26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicha solución de alcohol es etóxido de sodio en etanol absoluto.

27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicha mezcla de ácidos es una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico.

28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicha base es carbonato de cesio.

29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho solvente es anisol.

30. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho solvente es xileno.

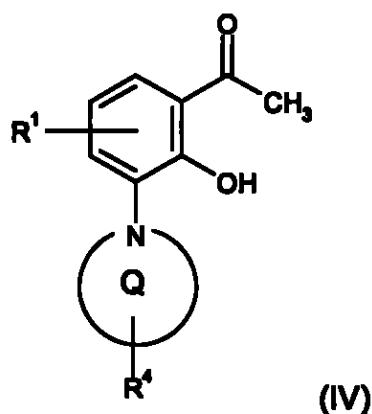
31. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho catalizador de metal de transición se selecciona de paladio o acetato de paladio.

32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho catalizador de metal de transición es $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho ligando de fosfina es 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (rac-BINAP).

34. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde calentamiento es a una temperatura entre aproximadamente 125 y 130°C.

35. Un compuesto de la formula (IV):



en donde

R^1 se selecciona de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, hidroxilo, metoxi o ciano,

Q se selecciona de piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidinilo o isoxazolidinilo, y R^4 se selecciona de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, hidroxilo, metoxi, arilo o heterociclilo.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en donde R^1 es, independientemente, hidrógeno o fluoro.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en donde Q es piperazinilo.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en donde R^4 es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en donde R^4 es metilo.

**TRADUCCION OFICIAL No 2006-09-06-589
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS**

TRASPASO

**Legalización de un Traspaso de la invención llamada PROCESO DE AMINACION
NOVEDOSO, documento escrito en inglés y en español**

**Por el presente certifico que únicamente este documento fue presentado ante mí
por Blair Consular Services en 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire este día 10 de agosto de 2006**

Sello Notarial

**(firma ilegible)
Notario Público**

SI

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

- 1 Pais Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento publico
- 2 ha sido firmado por Stephen David Finn
- 3 actuando como Notario Público
- 4 lleva el sello/estampilla de dicho Notario

Certificado

- 5 en Londres
- 6 el día 14 de agosto de 2006
- 7 por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos
Exteriores y del Commonwealth
- 8 No H109551
- 9 Sello/Estampilla
- 10 Firma (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos
Exteriores y del Commonwealth
- K Khan
Por el Secretario de Estado

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

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 6 de agosto de 2006, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
NIT 14.004.824.000

SA

ASSIGNMENT

The undersigned,

Mouloud DEKHANE, Alison NORTON, Anne
O'KEARNEY-MCMULLAN and Graham ROBINSON

domiciled in

All of;

AstraZeneca Pharmaceuticals, Silk Road Business Park,
Macclesfield Cheshire SK10 2NA, Great Britain

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

NOVEL AMINATION PROCESS

state as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.


.....
Mouloud DEKHANE

^{NID}

.....
Anne O'KEARNEY-MCMULLAN

I Certify only that this document was
Presented before me by Blair Consular Services
at 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
This 10th day of August 2006

Stephen Finn
Notary Public


TRASPASO

abajo firmado

Mouloud DEKHANE, Alison NORTON, Anne
O'KEARNEY-MCMULLAN y Graham ROBINSON.

domiciliado en

AstraZeneca Pharmaceuticals, Silk Road Business Park,
Macclesfield Cheshire SK10 2NA, Gran Bretaña

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

PROCESO DE ANIMACION NOVEDOSO

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

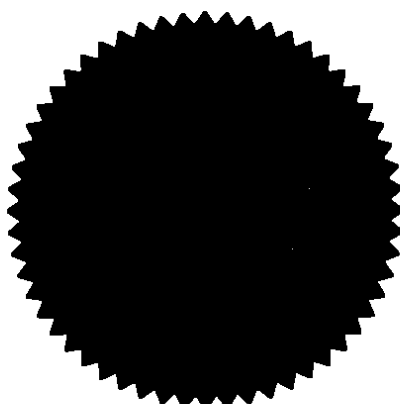
domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.


.....
Alison NORTON


.....
Graham ROBINSON



SS
225706

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 Stephen David Flan
a 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/timbre de

- 5 at London/à Londres Certified/Attesté
6 the/le 14 August 2006

- 7 by Her Majesty's 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 **H109551**

- 9 Stamp
timbre

10. Signature: Z. Ahmed



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

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