



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización

INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-46653

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS ÉSTER DE BETA-(FLUOROFENIL)-PROPANOATO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 67/30 // A61K31/222

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTÄLJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ, D.C. - 8 MAYO 2008

(FORMA P 10)

SS

Rid

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-046653- -00000-0000

Fecha: 2008-05-08 16:41:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

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-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLORED 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: **WILLIAMS, Andrew; PATEL, Ian y OLDFIELD, John**

Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG y AstraZeneca, Avlon Works, Seven Road, Hallen Bristol BS10 7ZE

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/004205

Fecha: 13/11/06

Publicación Internacional No. WO 2007/057643 A1

Fecha: 24/05/07

⑥

Título (54) "PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS ÉSTER DE BETA-(FLUOROFENIL)-PROPANOATO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 67/30 A61K 31/222

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

16/11/05

(31) Número de Solicitud

0502515-0

⑨

Compr bante de Pag N . 08 - 33,090

Fecha: Abril 24 de 2008

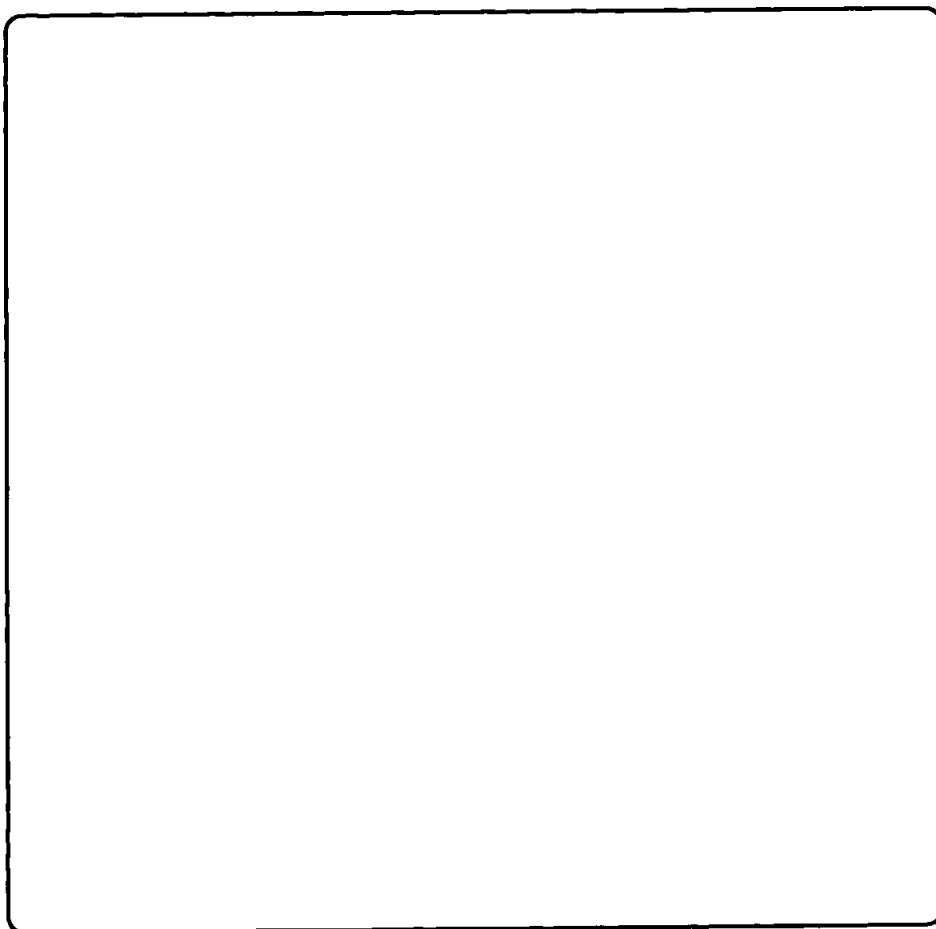
10

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, dibujos)
- ☒ 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: MALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-046653- -00000-0000

Fecha: 2008-05-08 16:41:36 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 33,090
FECHA : ABRIL 24 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754307	773640	24/04/2008	5,991,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SGN: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

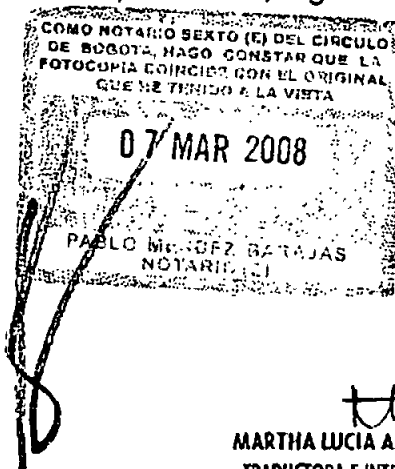
Certificación Notarial

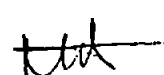
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[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

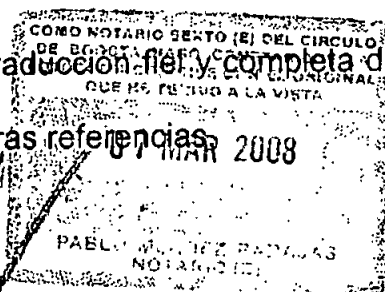
Este documento público

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 10. Firma
Aparece el Sello de la Oficina E.M. Fitzgerald
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta es 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 MINJUSTICIA

23

[illegible]

25013
- *Myrtus Freinoyas*

COMO NOTARIO SIENTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, MAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

07 MAR 2008

PABLO W. ... RAJAS
NOTARIO

Los doctores 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 creyeran 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 árbitros, 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

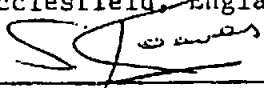
SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

Doctors ALICIA LLOREDA 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 fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA 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)

{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).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

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 authorised 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

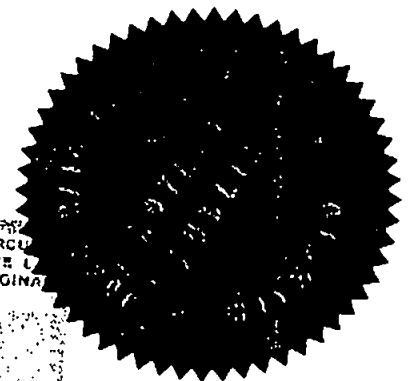
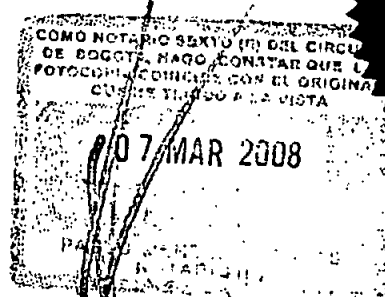
that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes 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
Wilmslow
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 Haig Ekserdjian**
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
6. the/le **02 August 2004**
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 **G479981**

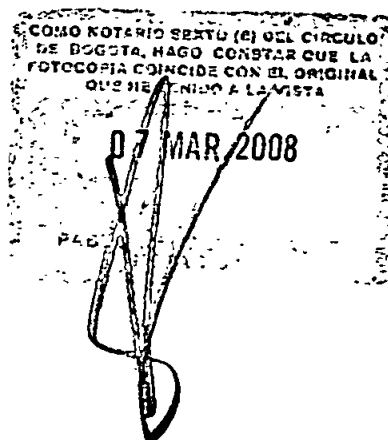
9. Stamp:
timbre:

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 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.

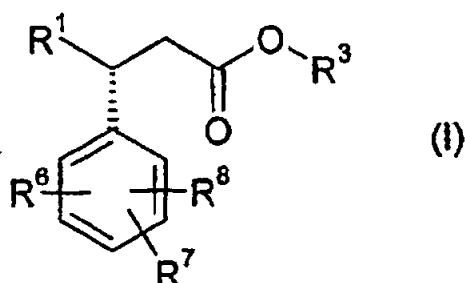


 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 08-46653		(51) Int Cl: C07C 67/30	
(22) Fecha de solicitud: 08-05-08		(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 0502515-0	(32) Fecha 16-11-05	(33) País SE
		(72) Inventor(es) WILLIAMS, Andrew; PATEL, Ian y OLDFIELD, John.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 16-06-08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 24/05/07	
Fecha de presentación de la solicitud: 13/11/06		N° publicación: WO 2007/057643 A1	
No. de solicitud PCT/GB2006/004205			
(54) Título: "PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS ÉSTER DE BETA-(FLUOROFENIL)-PROPANOATO"			

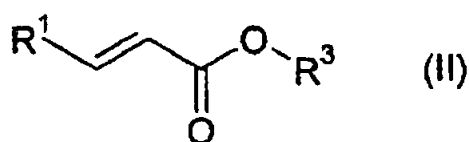
Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

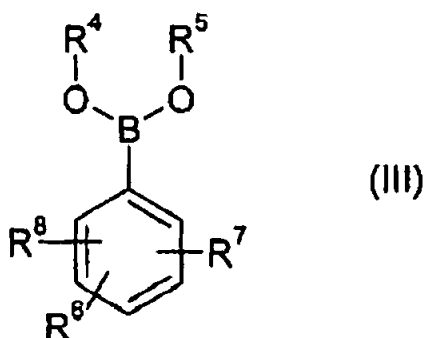
Un proceso para preparar un compuesto de formula (I):



en donde R¹ es piperidin-4-ilo N-sustituido o fenilo opcionalmente sustituido; R³ es alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido o fenil(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido; R⁶ es fluoro; y R⁷ y R⁸ son, independientemente, hidrógeno o fluoro; el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula (II):



con 1 a 2 (por ejemplo 1 a 1.5) equivalentes molares de una especie de boro fluorada de formula (III):



en donde R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o fenil(alquilo C₁₋₄); o R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo;
 en la presencia de:

0.8 a 1.5 equivalentes molares de un alcohol;

Una especie pre-catalizadora de rodio (I);

un ligando adecuado que se une a la especie pre-catalizadora rodio (I) para formar un complejo catalizador;
una base; y,

un solvente adecuado;

el proceso se realiza a una temperatura en el rango de 40 a 110 °C.



Industria y Comercio

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 08-05-08

(51) Clasificación Internacional: C07C 67/30

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) WILLIAMS, Andrew; PATEL, Ian y OLDFIELD, John

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*

(32)

Fecha

(33) *País*

0502515-0

16-11-05

SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-06-08

(87) Publicación Internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 24-05-07

Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-06

N° publicación: WO 2007/057643 A1

No. de solicitud PCT/GB2006/004205

(54) Título: "PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS ÉSTER DE BETA-(FLUOROFENIL)-PROPANOATO"

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 08-05-08

(51) Clasificación Internacional : C07C 67/30

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) WILLIAMS, Andrew; PATEL, Ian y OLDFIELD, John

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
0502515-0 16-11-05 SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-06-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-06

No. De solicitud PCT/GB2006/004205

(87) Publicación internacional:

Fecha: 24-05-07

No. Publicación : WO 2007/057643 A1

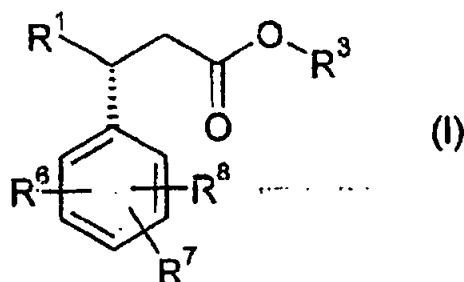
FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: "PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS ÉSTER DE BETA-(FLUOROFENIL)-PROPANOATO"

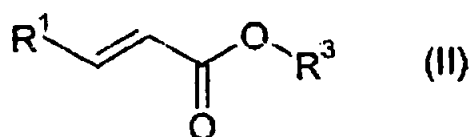
(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

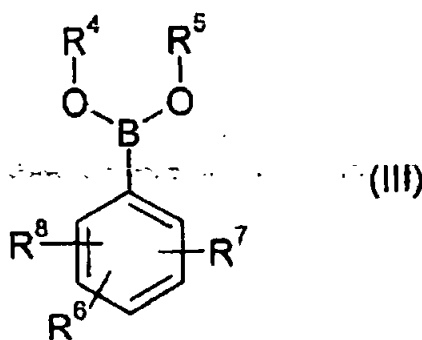
Un proceso para preparar un compuesto de formula (I):



en donde R¹ es piperidin-4-ilo N-sustituido o fenilo opcionalmente sustituido; R³ es alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido o fenil(alquilo C₁₋₄) opcionalmente sustituido; R⁶ es fluoro; y R⁷ y R⁸ son, independientemente, hidrógeno o fluoro; el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula (II):



con 1 a 2 (por ejemplo 1 a 1.5) equivalentes molares de una especie de boro fluorada de formula (III):



en donde R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o fenil(alquilo C₁₋₄); o R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo; en la presencia de:

0.8 a 1.5 equivalentes molares de un alcohol;

Una especie pre-catalizadora de rodio (I);

un ligando adecuado que se une a la especie pre-catalizadora rodio (I) para formar un complejo catalizador;

una base; y,

un solvente adecuado;

el proceso se realiza a una temperatura en el rango de 40 a 110 °C.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/004205

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07C67/30 C07C69/54 C07C69/612 C07D211/00

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)

C07C C07D

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

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

EPO-Interno, BEILSTEIN Dato, WPI Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	YOSHIAKI TAKAYA ET AL.: "Adición 1,4 asimétrica de reactivos arilborónicos a esteres alpha, beta-insaturados catalizada por rodio" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, vol. 10, 1999, páginas 4047-4056, XP002421032 citado en la solicitud esquemas 1 y 2; tabla 1; -----	1-9
P, X	WO 2006/067385 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB], TUCKER HOWARD [GB]; OLDF) 29 de Junio de 2006 (2006-06-29) página 55, línea 3 - línea 4 -----	9

☐ 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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

20 de Febrero de 2007

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

13/03/2007

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B.5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Kleidermigg, Olivier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2006/004205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C67/30 C07C69/54 C07C69/612 C07D211/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YOSHIAKI TAKAYA ET.AL.: "Rodium catalyzed asymmetric 1,4-addition of arylboron reagents to alpha,beta-unsaturated esters" TETRAHEDRON:ASYMMETRY, vol. 10, 1999, pages 4047-4056, XP002421032 cited in the application schemes 1 and 2; table 1;	1-9
P,X	WO 2006/067385 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; TUCKER HOWARD [GB]; OLDF) 29 June 2006 (2006-06-29) page 55, line 3 - line 4	9
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 February 2007		Date of mailing of the international search report 13/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Kleidermigg, Oliver

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/004205

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006067385 A	29-06-2006	NONE	

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

24 de Mayo de 2007 (24.05.2007)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2007/057643 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07C 67/30 (2006.01)

C07C 69/612 (2006.01)

C07C 69/54 (2006.01)

C07D 211/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/GH2006/004205

(22) Fecha de Registro Internacional:

13 de Noviembre de 2006 (13.11.2006)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

0502515-0

16 de Noviembre de 2005 (16.11.2005)

SE

(71) Solicitante: (Para todos los estados designados excepto MG, US):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Solicitante: (Para MG solamente): ASTRAZENECA UK LIMITED
[GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente):
WILLIAMS, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley
Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). PATEL, Ian [GB/GB];
AstraZeneca, Avlon Works, Seven Road, Hallen Bristol BS10 7ZE (GB)
OLDFIELD, John [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY AstraZeneca Ab,
S-SE-151 85 Södertälje (SE)

(81) Estados Designados (Al menos que se indique lo contrario para cada tipo
de 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

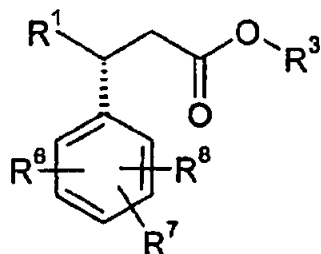
(84) Estados Designados (Al menos que se indique lo contrario para cada tipo
de protección nacional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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:

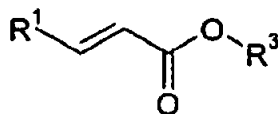
- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

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.

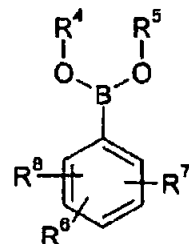
(54) Título: "PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS ÉSTER DE BETA-(FLUOROFENIL)-
PROPANOATO"



(I)



(II)



(III)

(57) Resumen: Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) que comprende un compuesto de formula (II) con una especie de boro fluorada de formula (III) en la presencia de: un alcohol, una especie pre-catalizadora de rodio (I); un ligando adecuado que se enlaza a la especie pre-catalizadora de rodio (I) para formar un complejo catalizador; una base; y, un solvente adecuado; el proceso se realiza a una temperatura en el rango de 40 a 110 °C. Los compuestos de formula (I) son útiles en la preparación de compuestos farmacéuticamente activos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 May 2007 (24.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/057643 A1(51) International Patent Classification:
C07C 67/30 (2006.01) C07C 69/612 (2006.01)
C07C 69/54 (2006.01) C07D 211/00 (2006.01)

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:
PCT/GB2006/004205(22) International Filing Date:
13 November 2006 (13.11.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0502515-0 16 November 2005 (16.11.2005) SE

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WILLIAMS, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). PATEL, Ian [GB/GB]; AstraZeneca, Avlon Works, Severn Road, Hallen Bristol BS10 7ZE (GB). OLDFIELD, John [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

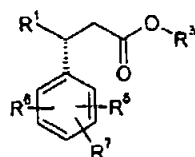
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Published:

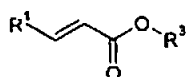
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

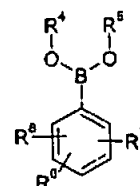
(54) Title: PROCESS FOR PREPARING BETA- (FLUOROPHENYL) -PROPANOATE ESTER DERIVATIVES



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: A process for preparing a compound of formula (I) comprising reacting a compound of formula (II) with a fluorinated boron species of formula (III) in the presence of: an alcohol; a rhodium (I) pre-catalyst species; a suitable ligand that binds to the rhodium (I) pre-catalyst species to form a catalyst complex; a base; and, a suitable solvent; the process being carried out at a temperature in the range 40 to 110°C. The compounds of formula (I) are useful in the preparation of pharmaceutically active compounds.

WO 2007/057643 A1

**PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS ÉSTER DE BETA-
(FLUOROFENIL)-PROPANOATO**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) que comprende un compuesto de formula (II) con una especie de boro fluorada de formula (III) en la presencia de: un alcohol, una especie pre-catalizadora de rodio (I); un ligando adecuado que se enlaza a la especie pre-catalizadora de rodio (I) para formar un complejo catalizador; una base; y, un solvente adecuado; el proceso se realiza a una temperatura en el rango de 40 a 110 °C. Los compuestos de formula (I) son útiles en la preparación de compuestos farmacéuticamente activos.

PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS ÉSTER DE BETA-(FLUOROFENIL)-PROPANOATO

La presente invención se relaciona con un proceso para preparar derivados éster de β -(fluorofenil)-propanoato mediante la reacción de un ácido fenil-borónico fluorado o especie de éster con una especie de éster de propeonoato α,β -insaturado en la presencia de un complejo catalizador de rodio (I) quiral y una base. Los derivados de β -(fluorofenil)-propanoato son útiles como intermediarios en la preparación de fármacos. (Ver, por ejemplo, WO 2004/056773 y WO 2005/009959.)

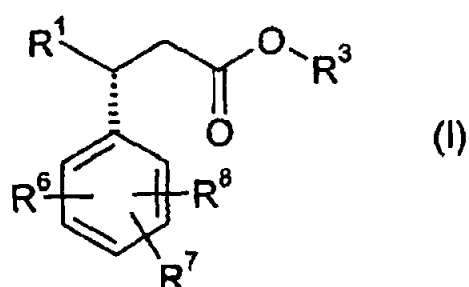
La adición 1,4 asimétrica de ácidos y ésteres borónicos (juntos: especies de boro) a cetonas α,β -insaturadas y ácidos α,β -insaturados se revela en Synlett. (2002) 1791-4; Org. Lett. (2003) 5 681-4; J. Am. Chem. Soc. (2002) 124 5052-8; J. Org. Chem. (2000) 65 5951-5; J. Am. Chem. Soc. (1998) 124 5579-80; J. Org. Chem. (2001) 666852-6; Tetrahedron: Asymmetry (1999) 10 4047-56; J. Org. Chem. (2001) 66 8944-6; WO 2004/056773; y, WO 2005/009959.

En todas estas publicaciones se usa un exceso de las especies de boro (2 equivalentes o más – algunas veces tanto como 10 equivalentes) debido a la protodesboronación mediada por rodio de las especies de boro bajo las condiciones de proceso. Se postula que el mecanismo de protodesboronación involucra una especie aril-rodio (formada durante el proceso) que es interceptada por una molécula de agua o alcohol y forma un areno correspondiente. Alternativamente, se postula que la reacción productiva hacia adelante involucra el mismo complejo de especies aril-rodio y luego la inserción oxidativa en el derivado de éster de propanoato.

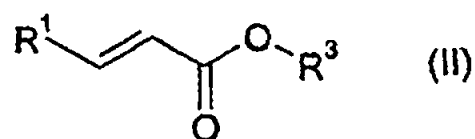
Se usa una base orgánica, en forma sólida en los procesos revelados anteriormente, y por lo tanto, la mezcla de reacción de estos procesos es heterogénea. El problema de la protodesboronación rápida de las especies de boro fluoradas está identificado en J. Org. Chem. (2001) 66 6852-6 y Org. Lett. (2003) 5 (5) 681-4. Este es un problema significativo debido al alto costo de las especies de boro fluoradas. La presente invención supera este problema usando hasta 2 equivalentes de un alcohol en lugar de agua, permitiendo así el uso de una cantidad más pequeña de especies de boro fluoradas en el proceso, reduciendo de este modo el costo de los bienes del proceso. Aunque los alcoholes también pueden estar involucrados con la degradación de las especies de boro, la velocidad de degradación es considerablemente más lenta en la presencia de un alcohol, con relación a la velocidad con una presencia equivalente de agua.

Como ya se ha dicho, la mezcla de reacción de los procesos anteriores es heterogénea. Una ventaja adicional de usar un alcohol en lugar de agua es que, al usar agua, las partículas de aglomerado de base reducen así el área superficial de la base disponible para reacción, y crea un sistema de mezclado menos eficiente, impidiendo así significativamente el progreso de la reacción. Esto es de importancia particular al trabajar a gran escala. Cuando se usa un alcohol en lugar de agua, la base permanece como partículas finamente divididas (esto es, no hay aglomeración) y se mantiene un sistema de mezclado efectivo. El uso del alcohol, por lo tanto, produce una velocidad de reacción aceptable y un proceso más robusto y que se puede escalar confiablemente.

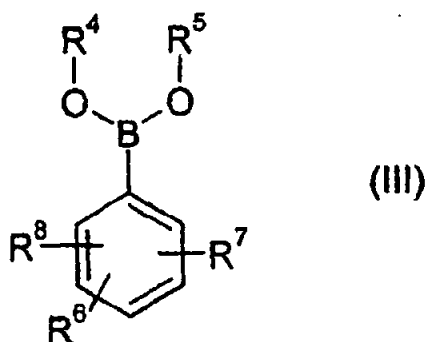
Así, la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):



en donde R^1 es piperidin-4-ilo N-sustituido o fenilo opcionalmente sustituido; R^3 es alquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido o fenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; R^6 es fluoro; y R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno o fluoro; el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula (II):



con 1 a 2 (por ejemplo 1 a 1.5) equivalentes molares de una especie de boro fluorada de formula (III):



en donde R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo o fenil(alquilo C_{1-4}); o R^4 y R^5 se unen para formar un anillo;
 en la presencia de:
 0.8 a 1.5 equivalentes molares de un alcohol;

una especie pre-catalizadora de rodio (I);
 un ligando adecuado que se une a la especie pre-catalizadora de rodio (I) para formar un complejo catalizador;
 una base; y,
 un solvente adecuado;

el proceso se realiza a una temperatura en el rango de 40 a 110 °C.

En otro aspecto, cuando R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, este es por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido por halo, S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(haloalquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄) o C(O)(haloalquilo C₁₋₄).

En ya otro aspecto, cuando R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, este es por ejemplo, fenilo sustituido por separado (por ejemplo en la posición 4) por halo, S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(haloalquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄) o C(O)(haloalquilo C₁₋₄).

En un aspecto adicional R¹ es fenilo 4-sustituido, en donde el sustituyente es S(O)₂(alquilo C₁₋₄) (tal como S(O)₂CH₃).

Piperidin-4-ilo N-sustituido es, por ejemplo, piperidin-4-ilo con alquilo C₁₋₄, S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(haloalquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄) o C(O)(haloalquilo C₁₋₄) sobre el nitrógeno del anillo. En aún un aspecto adicional piperidin-4-ilo N-sustituido es, por ejemplo, piperidin-4-ilo con S(O)₂(alquilo C₁₋₄) (tal como S(O)₂CH₃) sobre el anillo de nitrógeno.

En un aspecto adicional R^3 es etilo, *iso*-propilo o *ter*-butilo.

Cuando R^4 y R^5 se unen para formar un anillo, se unen por ejemplo, para formar $(CR'R'')_n$ en donde n es 2, 3, 4, 5 o 6; y R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R' y R'' pueden ser diferentes sobre carbonos diferentes. Así, cuando R^4 y R^5 se unen para formar un anillo, la cadena formada por R^4 y R^5 es, por ejemplo, $CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$ (neopentilo) o $C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$ (pinacol).

En otro aspecto, R^6 es 3-fluoro; y R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno o fluoro (por ejemplo R^7 es 5-fluoro o hidrógeno, y R^8 es hidrógeno).

En ya otro aspecto, R^4 y R^5 son, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C_{1-4} o se unen para formar $(CR'R'')_n$ en donde n es 2, 3 o 4; y R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R' y R'' pueden ser diferentes sobre carbonos diferentes. Por ejemplo R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno, metilo o etilo, o, cuando R^4 y R^5 se unen para formar un anillo, la cadena de carbono formada por R^4 y R^5 es, por ejemplo, $CH_2-C(CH_3)_2-CH_2$ (neopentilo) o $C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$ (pinacol).

En un aspecto adicional, la presente invención provee un proceso en donde R^7 es F y R^8 es H.

En aún un aspecto adicional, la presente invención provee un proceso en donde, R^6 es 3-F, R^7 es 5-F y R^8 es H.

En otro aspecto, la presente invención provee un proceso en donde R^1 es $N-(SO_2CH_3)$ piperidin-4-ilo o 4- (SO_2CH_3) fenilo.

Un alcohol es, por ejemplo, un alcohol acíclico de cadena alifática o ramificada C₁₋₁₀ (por ejemplo etanol, propanol, *iso*-propanol, *iso*-butanol, *sec*-butanol o *ter*-butanol) o un alcohol cíclico C₃₋₁₀ (por ejemplo ciclohexanol, ciclobutanol o ciclopentanol).

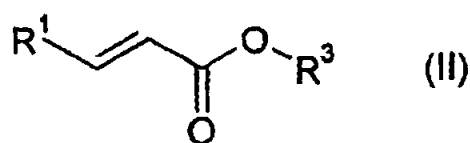
Una base es, por ejemplo, un fosfato, carbonato o bicarbonato de un metal de álcali o metal alcalinotérreo, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio.

Una especie pre-catalizadora de rodio (I) es, por ejemplo, acetilacetobis[etilon] rodio (I), [Rh(COD)Cl]₂ o [Rh(COD)(MeCN)₂]BF₄ (en donde COD es ciclooctadieno).

Ligandos adecuados que se unen a la especie pre-catalizadora de rodio (I) para formar un complejo catalizador son, por ejemplo, (*R*)-BINAP, (*R*)-tol-BINAP, (*R*)-*Digm*-BINAP, (*R*)-*u*-BINAP, (*R*)-H₈-BINAP. {(*R*)-BINAP es (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; (*R*)-tol-BINAP es (*R*)-(+)-2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo; (*R*)-*Digm*-BINAP es N,N'''-[[2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalen-6,6'diil]bis(metilen)]diguandina; (*R*)-*u*-BINAP es 2-[bis-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfino]-2'-difenilfosfino-1,1'-binaftilo; y, (*R*)-H₈-BINAP es (*R*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-5,6,7,8,5',6',7',8'-octahidro-1,1'-binaftilo}.

Solventes adecuados incluyen solventes etéreos en los cuales los componentes de reacción orgánicos son suficientemente solubles, por ejemplo tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dioxano, o metil *ter*-butiléter.

En un aspecto adicional de la presente invención, se provee un compuesto de la fórmula (II)



en donde R^1 es N-(SO₂CH₃)piperidin-4-ilo y R^3 es hidrógeno, etilo, *iso*-propilo o *ter*-butilo.

Los compuestos de formula (II) y (III) se pueden preparar usando o adaptando métodos descritos en la literatura o descritos aquí.

La invención ahora se ilustrará mediante los siguientes Ejemplos no limitantes, en los cuales, a menos que se indique de otra forma:

- (i) las temperaturas están dadas en grados Celsius (°C); las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, esto es, a una temperatura en el rango de 18-25 °C;
- (ii) la evaporación del solvente se realizó usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600-4000 Pascales; 4.5-30 mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60 °C;
- (iii) la cromatografía, a menos que se declare de otra forma, significa cromatografía flash sobre gel de sílice; la cromatografía de capa delgada (TLC) se realizó en placas de gel de sílice;
- (iv) en general, el curso de las reacciones fue seguido por LC o GC y los tiempos de reacción están dados para ilustración solamente;

(v) los rendimientos, cuando se dan, son solamente para ilustración y no son necesariamente los que se pueden obtener por el desarrollo del proceso diligente; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;

(vi) cuando se dan, se citan datos de RMN ^1H y están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico importante, dados en partes por millón (ppm) con relación al tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado en la frecuencia especificada en el solvente deuterado especificado; las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hz;

(vii) los símbolos químicos tienen sus significados usuales; se usan las unidades y símbolos del SI; y,

(viii) se usan las siguientes abreviaturas:

THF	Tetrahidrofurano;
DCM	Diclorometano
DIPE	Di- <i>iso</i> -propil éter
DIBAL	hidruro de Di- <i>iso</i> -butilaluminio
DMSO	Dimetilsulfóxido
IPA	<i>iso</i> -propanol
R-BINAP	(R)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
Eq mol	Equivalentes molares
Vol rel	Volumen relativo
MTBE	Metil <i>ter</i> -butiléter

Preparación 1

Preparación de 1-metanosulfonil-4-(etoxicarbonil)-piperidina

Se cargó isonipecotato de etilo (1 eq mol) a un recipiente de reacción seguido por un lavado en línea de DCM (1 vol rel). Se cargó trietilamoina (1 eq mol) al recipiente, seguida por un lavado en línea de DCM (1 vol rel). Se cargó DCM (5 vol rel) al recipiente y la mezcla de reacción se enfrió entre 0 y 5 °C. Se agregó al recipiente una solución de cloruro de metano sulfonilo (1 eq mol) en DCM (2 vol rel) seguido por un lavado en línea de DCM (1 vol rel) manteniendo la temperatura entre 1 y 10 °C. La mezcla de reacción se agitó entre 0 y 10 °C hasta que la reacción estaba completa. Se cargo agua purificada (5 vol rel) a la mezcla de reacción y se agitó por 15 minutos entre 5 y 10 °C. Las fases resultantes fueron separadas y la fase orgánica fue concentrada hasta aproximadamente 4.5 vol rel por destilación atmosférica. El concentrado fue clarificado, y luego se agregó DIPE (10 vol rel) y la reacción se concentró de nuevo hasta aproximadamente 4.5 vol rel por destilación a presión reducida. Se agregó otra porción de DIPE (10 vol rel) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por al menos 60 minutos. El sólido fue aislado mediante filtración, se lavó con DIPE (2 vols rel) y luego se secó a temperatura ambiente para dar el compuesto del subtítulo en aproximadamente 93% de rendimiento.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 4.05 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 3.46 (d, J= 12.0 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.76 (t, J= 11.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 1.90 (d, J= 13.3 Hz, 2H), 1.56 (dd, J= 35.4, 3.5 Hz, 2H), 1.16 (t, J= 7.2 Hz, 3H).

Preparación 2

Preparación de (1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metanol

Se cargó 1-metanosulfonil-4-(etoxicarbonil)-piperidina (1 eq mol) a un recipiente de reacción seguido por un lavado en línea de THF (6 vols rel). La

mezcla de reacción fue enfriada entre 0 y 10 °C. Se agregó una solución de hidruro de litio aluminio al recipiente (1M en THF, 0.75eq mol) seguido por un lavado en línea de THF (1 vol rel), manteniendo la temperatura entre 0° y 20 °C, y entonces la mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente, y se agitó hasta que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción fue enfriada entre 0 y 2 °C. Entonces se cargo agua purificada (1 vol rel) al recipiente manteniendo la temperatura entre 0 ° to 10 °C. El pH de la reacción se ajustó hasta <2 cargando HCl 5M, manteniendo la temperatura entre 0 y 10 °C. La mezcla de reacción se tibió hasta temperatura ambiente, se agitó por al menos 15 minutos y luego las fases fueron separadas. Se cargó DCM (5 vol rel) a la fase acuosa, se agitó por al menos 15 minutos y las fases fueron separadas. La primera fase orgánica (THF) fue concentrada hasta aproximadamente 3.5 vols rel mediante destilación al vacío a 40 °C. La segunda fase orgánica (DCM) se agregó al concentrado, las fases fueron separadas y la fase orgánica fue concentrada hasta aproximadamente 3.5 vol rel mediante destilación atmosférica. Se agregó DIPE (10 vol rel) al residuo de la destilación de 40 a 45 °C. Después de concentración hasta aproximadamente 5 vol rel mediante destilación al vacío, se agregó más DIPE (5 vol rel) y la suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó por aproximadamente 60 minutos. El compuesto del subtítulo fue aislado mediante filtración, se lavó con DIPE (2 x 1 vol rel) y se secó a temperatura ambiente para dar el compuesto del subtítulo en aproximadamente 87% de rendimiento

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (dd, J= 9.6, 2.2 Hz, 2H), 3.54 (d, J= 4.9 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.67 (t, J= 12.0 Hz, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.36 (qd, J= 12.5, 4.2 Hz, 2H).

Preparación 3

Preparación de (1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metanol

Método A

Se disolvió (1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metanol (1 eq mol) en DCM (5 vol rel) en un recipiente de reacción, seguido por un lavado en línea de DCM (1.2 vol rel). Se agregó clorocromato de piridinio (1 eq mol) como una suspensión en DCM (10 vol rel) seguida por DCM (5 x 1.2 vol rel) como lavados en línea. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se agregó agua (18.3 rel vol) y las fases se separaron y la fase de DCM se pasó a través de un "tapón" corto de sílice, eluyendo con EtOAc. El solvente fue evaporado del filtrado para dejar el compuesto del subtítulo como un sólido en aproximadamente 40% de rendimiento.

Método B

Se cargaron (1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metanol (1 eq mol) y tamices moleculares (2.5 eq en peso) y TPAP (0.05 eq mol) a un recipiente de reacción con DCM (30 vols rel). Se disolvió N-óxido de N-metil-morfolina (1.5 eq mol) en DCM (5 vols rel) en un recipiente separado, y se agregó al primer recipiente, manteniendo la temperatura por debajo de 24 °C. Una vez la reacción había alcanzado la terminación, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celite y el solvente fue evaporado del filtrado al vacío para dejar el subtítulo como un sólido blanco en aproximadamente 40% de rendimiento.

Método C

Se pesó 1-metanosulfonil-4-(etoxicarbonil)-piperidina (1 eq mol) en un recipiente de reacción con DCM (16 vol rel) y se enfrió hasta -77 °C. Se agregó lentamente DIBAL (1M en THF, 1.5 eq mol), manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de -75 °C. Después de 3 horas, se agregó otra carga de solución de DIBAL (1.5 eq mol) a baja temperatura. Una vez la reacción había alcanzado su terminación, la mezcla de reacción fue extinguida con solución de cloruro de amonio (20% p/p, 2 vol rel), manteniendo la temperatura por debajo de -67 °C. Después de agitación a esta temperatura por 30 minutos, se agregó HCl (2M, 2 vol rel), de nuevo manteniendo la temperatura por debajo de -68 °C. La mezcla resultante se dejó tibia hasta temperatura ambiente durante la noche para dar una suspensión blanca. Se agregaron agua, HCl (5M) y salmuera hasta que el precipitado se disolvió. Las capas fueron separadas y el solvente fue removido de la capa orgánica mediante evaporación al vacío para dar el compuesto del subtítulo en aproximadamente 65% de rendimiento (contaminado con 1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metanol).

Método D

Una solución de DCM (5 vol rel) y cloruro de oxalilo (3 eq mol) se enfrió por debajo de -70 °C. En recipiente separado, se mezclaron DCM (2 vol rel) y DMSO (6 eq mol) antes de la adición a la solución de cloruro de oxalilo mediante una jeringa, manteniendo la temperatura por debajo de -64 °C durante la adición. Después de agitación por 10 minutos, se agregó una solución de (1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metanol (1 eq mol) en DCM (5 vol rel) y DMSO (0.5 vol rel), manteniendo la temperatura por debajo de -60 °C durante la adición. La mezcla de reacción se mantuvo a -70 °C por 40 minutos antes de agregar trietilamina (7.5 eq mol) lentamente por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente durante la

noche. Se agregó HCl (2M, 5 vol rel) mientras se enfría la reacción en un baño de hielo-agua. Se adicionó DCM (5 vol rel) antes de separar las capas y lavar la capa de DCM con: HCl (2M, 5 vol rel); luego con solución de bicarbonato de sodio (saturado, 5 vol rel); y finalmente con salmuera (5 vol rel). El solvente orgánico fue removido de la fase orgánica al vacío para dejar el subtítulo en rendimiento de aproximadamente 75%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 2.96 (ddd, J = 12.3, 9.7, 2.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.43 (dq, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.81 (dtd, J = 13.8, 9.8, 3.9 Hz, 2H).

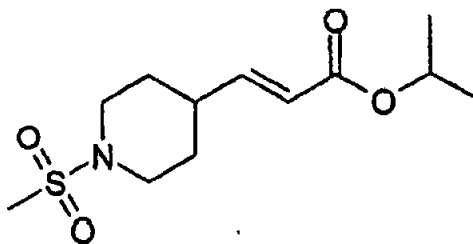
Preparación 4

Preparación de ácido *iso*-propil malónico

Se cargó ácido de Meldrum (1 eq mol) a un recipiente de reacción seguido por tolueno (5 vol rel) e IPA (0.59 vol rel). La mezcla de reacción se calentó entre 85 y 90 °C hasta que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción fue entonces enfriada hasta temperatura ambiente, y se transfirió a un contenedor de almacenamiento adecuado, lavando el recipiente con tolueno (1 vol rel) y agregando este lavado a la solución del compuesto del subtítulo.

Preparación 5

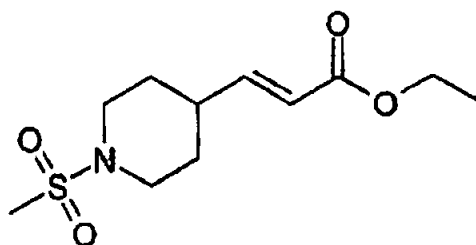
Preparación de *iso*-propil 3-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)propenoato



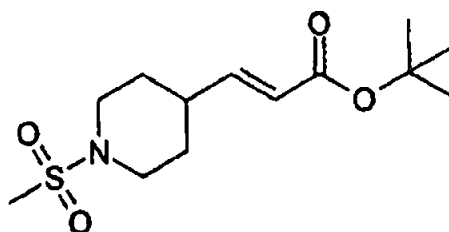
Se cargó (1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metanal (1 eq mol) a un recipiente de reacción seguido por un lavado en línea de tolueno (11 vol rel). Se cargó piperidina (0.1 eq mol) al recipiente seguida por un lavado en línea de tolueno (0.5 vol rel), y la mezcla de reacción se calentó entre 85 y 95 °C. Una solución del ácido *iso*-propil masónico (1.25 eq mol) en tolueno (preparada como se describió anteriormente) se agregó en aproximadamente 10 porciones iguales durante 6 a 8 horas, y la mezcla de reacción se agitó entre 85 y 95 °C hasta que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción fue entonces enfriada hasta 40 ° y 50 °C y se adicionó HCl (0.5M, 3 vol rel) a la reacción, manteniendo la temperatura entre 40 y 50 °C. Después de agitación por al menos 15 minutos, las fases fueron separadas. Se agregó bicarbonato de sodio (0.5M, 3 vol rel) a la fase orgánica, aún manteniendo la temperatura entre 40 y 50 °C. La mezcla de 2 fases se agitó por al menos 15 minutos antes de separar las fases y lavar la fase orgánica con agua (3 vol rel). La fase orgánica fue entonces concentrada hasta aproximadamente 16 vols rel por destilación al vacío entre 40 y 50 °C. Se cargó tolueno (3.5 vol rel), la solución se clarificó entre 40 y 50 °C y luego se concentró hasta aproximadamente 7 vol rel por destilación al vacío. La mezcla fue entonces enfriada entre 0 y 10 °C y se agitó por al menos 60 minutos a esta temperatura antes de aislar el compuesto del subtítulo por filtración y lavado del residuo con tolueno (2 vol rel) entre 0 y 10 °C. El sólido se secó para dejar el compuesto del subtítulo en aproximadamente 59% de rendimiento.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (dd, J= 15.8, 6.5 Hz, 1H), 5.81 (dd, J= 15.8, 0.9 Hz, 1H), 5.07 (quinteto, J= 6.2 Hz, 1H), 3.82 (d, J= 12.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.74 (td, J= 12.0, 2.4 Hz, 2H), 2.36 - 2.17 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.57 (ddd, J= 24.9, 11.7, 4.0 Hz, 2H), 1.27 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

Usando la metodología similar, se prepararon los siguientes compuestos:

Etil 3-(1-metansulfonilpiperidin-4-il)propenoato

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.30 (3H, t, $J = 7$), 1.57 (2H, qd, $J = 12$ y 4), 1.88 (2H, d, $J = 13.5$), 2.27 (1H, m), 2.74 (2H, td, $J = 11.5$ y 2), 2.79 (3H, s), 3.82 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7$), 5.83 (2H, d, $J = 16$), 6.89 (1H, dd, $J = 16$ y 6.5).

ter-butil 3-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)propenoato

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.45-1.62 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.87 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.74 (2H, td, $J = 12$ y 2.5), 2.79 (3H, s), 3.81 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J = 15.5$, 1.5), 6.79 (1H, dd, $J = 15.5$ y 6.5).

Preparación 6**Preparación de ácido 3-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)propenóico**

Se cargó (1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metanal (1 eq mol) a un recipiente de reacción con tolueno (0.35 vol rel), piridina (1.2 vol rel) y piperidina (0.014 eq mol). Se agregó ácido malónico (1.12 eq mol) como un sólido, y la mezcla de reacción se calentó hasta 87 °C por 1 hora seguida por 106 °C por 45 minutos. Después de otra carga de piperidina (0.014 eq mol) y

ácido malónico (0.7eq mol) y agitación adicional a 106 °C, la reacción estaba completa. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 50 °C y se adicionó MTBE (3.3 vol rel) causando la precipitación del compuesto del subtítulo, que fue aislado mediante filtración bajo succión. El residuo fue lavado en el filtro con MTBE (2 x 3.3 vol rel) y se secó al vacío durante la noche para dar el compuesto del subtítulo en aproximadamente 92% de rendimiento.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d^6) δ 6.78 (dd, J = 15.7, 6.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 15.7, 1.2 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.72 (td, J = 11.9, 2.3 Hz, 2H), 2.26 (dt, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.37 (qd, J = 12.2, 3.6 Hz, 2H).

Preparación 7

Preparación de 2-(3,5-difluorofenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano

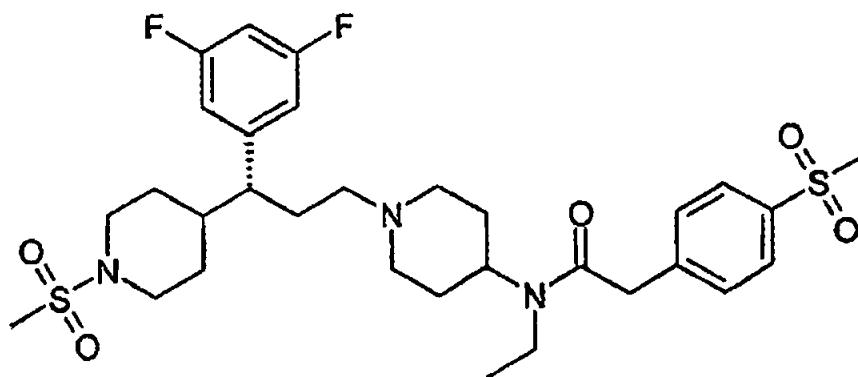
(Este compuesto se vende comercialmente con el nombre neopentil glicol éster cíclico del ácido 3,5-difluorobencenoborónico).

Se cargaron tolueno (17 vols rel), ácido 3,5-difluorofenil borónico (1 eq mol) y neopentil glicol (1.25 eq) a un recipiente de reacción y se calentó hasta reflujo (118 °C) bajo condiciones de reacción Dean-Stark por 2 horas. El volumen de la reacción fue entonces reducido hasta 4 vols rel, y luego se enfrió hasta 50 °C. Se agregó agua (3 vols rel) y las fases se separaron. Se adicionó salmuera (3 vols rel) y las fases se separaron. El solvente fue removido de la capa orgánica por destilación al vacío para dar el subtítulo en aproximadamente 87% de rendimiento.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (td, J = 4.0, 2.1 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 1.02 (s, 6H).

Preparación 8

Preparación de *N*-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)-*N*-etil-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acetamida



Se cargó *iso*-propil (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]propanoato (1 eq mol) a un recipiente de reacción seguido por THF (5 vols rel), y la mezcla resultante fue enfriada hasta -10 °C. Se agregó DIBAL (1M en THF, 3.4 eq mol) manteniendo la temperatura entre -5 y -10 °C durante la adición. Después que la reacción se había completado, la mezcla de reacción fue extinguida agregandola a una mezcla de HCl (5M, 6.2 eq mol) y solución de NaCl (10% p/v, 3.7 vol rel) a 35 °C. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 20 °C y las fases fueron separadas, lavando la fase orgánica con solución de NaCl (10% p/v, 3.6 vol rel). El volumen de la fase orgánica se redujo hasta 4 vol rel mediante destilación a presión atmosférica y entonces se agregó acetonitrilo (8 vol rel). Esto se repitió 3 veces. La solución fue entonces enfriada hasta 0 °C y se agregaron cloruro de tosilo (1.25 eq mol) y clorhidrato de trimetilamina (0.095 eq mol) seguidos por acetonitrilo (2.1 vol rel). Se preparó una mezcla de trietilamina (1.8 eq mol) en acetonitrilo (0.75 vol rel) en un recipiente separado, y se agregó al recipiente de reacción, manteniendo la temperatura entre 0 y 5

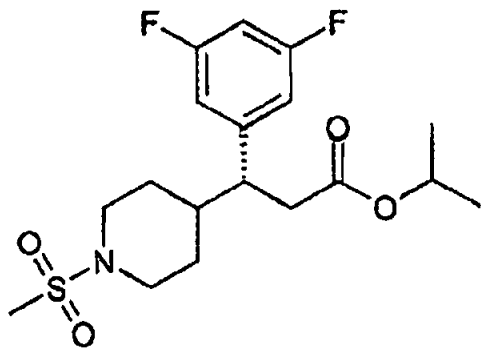
°C durante la adición. Después que la reacción estaba completa, se adicionó agua (0.14 vol rel) seguida por HCl (5M, 0.5eq mol) y solución de KCl (10% p/v, 4 vol rel). Las fases fueron separadas y la fase orgánica se lavó con solución de KCl (10% p/v, 3 vol rel). Se cargaron carbonato de potasio (3.5 eq mol) y *N*-etil-2-[4-(metilosulfonil)fenil]-*N*-piperidin-4-ilacetamida (0.95eq mol) a la mezcla de reacción seguida por acetonitrilo (9.7 vol rel). La mezcla de reacción fue calentada hasta 75 °C y se mantuvo por 20 horas, después de lo cual se agregó agua (7.5 vol rel) a la mezcla y la temperatura se mantuvo a 50 °C hasta que todos los sólidos se habían disuelto. La mezcla de reacción fue entonces enfriada hasta temperatura ambiente y las fases fueron separadas, reteniendo la fase orgánica. Se adicionó acetonitrilo y el volumen de la mezcla de reacción volvió a alrededor de 13.8 vol rel. Se adicionó KOH (0.5% en 10% p/v de solución de KCl, 8.4 vols rel) y las fases fueron separadas, seguido por otra carga de acetonitrilo para mantener la fase orgánica en aproximadamente 14 vol rel. Después de un segundo lavado con KOH (8.4 vols rel), la fase orgánica fue reducida en volumen hasta 4 vols rel por destilación atmosférica. Se agregó acetonitrilo para dar un volumen de 7 vols rel, que fue destilado hasta 4 vols rel de nuevo. Después de diluir hasta aproximadamente 8 vols rel con acetonitrilo, la reacción fue calentada hasta 75 °C y se agregó ácido succínico (0.86 eq mol), seguido por acetonitrilo (3 vols rel). La mezcla fue tamizada en un recipiente limpio y se enfrió hasta 60 °C antes de agregar una semilla (que se preparó retirando una pequeña porción de la reacción y enfriando hasta obtener un sólido, antes de devolver este sólido a la reacción). La reacción fue entonces mantenida por 4 horas a 60 °C y luego se enfrió hasta 15 °C. El producto fue aislado mediante filtración bajo succión, lavando el producto con acetonitrilo y secando en un horno al vacío para dar el compuesto del subtítulo en rendimiento de aproximadamente 75%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 7.83 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.46 (dd, J= 8.1, 4.0 Hz, 2H), 7.02 (t, J= 9.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 6.7 Hz, 2H), 4.13 - 3.97 (m,

0.5H), 3.81 (d, J= 15.9 Hz, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 0.5H), 3.55 (d, J= 11.8 Hz, 1H), 3.43 (d, J= 37.2 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 5H), 2.94 - 2.67 (m, 7H), 2.61 (t, J= 11.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.78 (m, 5H), 1.76 - 1.23 (m, 6H), 1.20 - 0.93 (m, 4H).

Ejemplo 1

Preparación de iso-propil (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanoato (usando ácido 3,5-difluorofenilborónico)



Se preparó una solución de catalizador cargando *R*-BINAP (0.045 eq mol) y cloruro de bis(1,5-ciclooctadienrodio), (0.02 eq mol) a un recipiente seguido por THF (2.8 rel. vols). La mezcla se agitó para alcanzar disolución completa.

A un recipiente de reacción más grande se le cargó iso-propil 3-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)propenoato (1 eq mol), ácido 3,5-difluorofenilborónico (1.35eq mol) y carbonato de potasio (1.35 eq mol). Entonces se cargaron THF (7.8 vols rel) e IPA (1 eq mol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C. Entonces se agregó la solución de catalizador a esta mezcla, y se usó un lavado en línea de THF (1.4 vols rel) para facilitar esta transferencia. La mezcla resultante fue entonces mantenida a 60 °C por 2 horas. La mezcla de

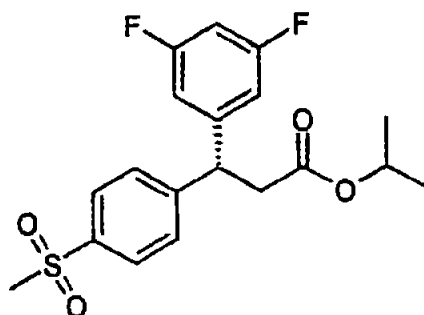
reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, se agregó una solución de L-cisteína (0.9 peso rel) en agua (12 vols rel). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las fases fueron entonces separadas, y la porción orgánica fue concentrada hasta un volumen de 3.5 vols rel. Entonces se cargó IPA (10.5 vols rel) y el lote fue entonces concentrado de Nuevo hasta un volumen de 3.5 vols rel. Se cargó IPA adicional (10.5 vols rel), y de nuevo el lote fue concentrado hasta un volumen de 3.5 vols rel. Finalmente, se cargaron 10.5 vols rel adicionales de IPA, y la mezcla resultante se mantuvo a 30-35 °C por 15-30 minutos, luego se calentó hasta 70 °C. La mezcla fue entonces filtrada en un recipiente de cristalización. Se usó un lavado en línea de IPA (1.5 vols rel) para facilitar la transferencia. Alrededor del 1% de la solución de cristalización fue removida para proporcionar una muestra semilla. Esta se cristalizó al reposo. La solución de cristalización fue enfriada hasta 50 °C, y luego fue enfriada a 12 °C/hora hasta 20 °C. Se agregó la semilla cuando la solución de cristalización estaba a 40 °C. La solución de cristalización se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche.

El producto cristalizado fue aislado por filtración por succión. La torta resultante fue lavada con IPA (3.5 vols rel). La torta lavada fue entonces secada hasta masa constante en un horno al vacío a 50 °C para dar el compuesto del subtítulo el rendimiento del 75 %.

RMN ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 0.96 (3H, d, J= 6), 1.02 (3H, d, J= 6), 1.10 (1H, qd, J= 12.5 y 4), 1.18 (1H, qd, J= 12.5 y 4), 1.33 (1H, d, J= 12.5), 1.60 (1H, m), 1.88 (1H, d, J=12.5), 2.49-2.66 (3H, m), 2.80 (1H, dd, J= 15 y 5), 2.81 (3H, s), 2.91 (1H, m), 3.46 (1H, d, J= 12), 3.57 (1H, d, J= 12), 4.71 (1H, septeto, J= 6), 6.98 (2H, dd, J= 8 y 1.5), 7.05 (1H, tt, J= 9.5 y 1.5).

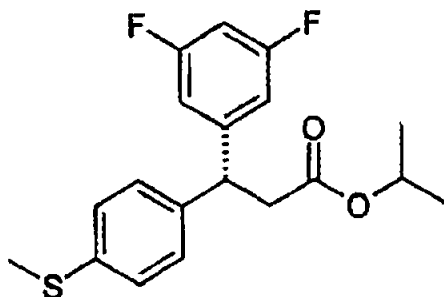
Usando metodología similar, se prepararon los siguientes compuestos:

1. ***iso*-propil (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]propanoato**



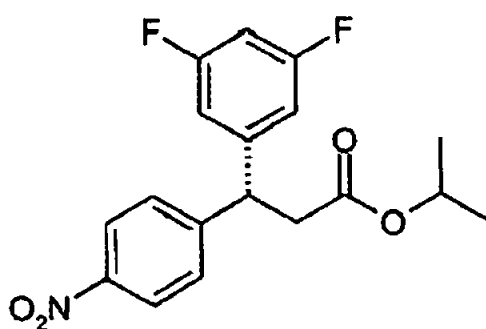
RMN ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.11 (3H, d, $J = 6$), 1.12 (3H, d, $J = 6$), 3.01-3.05 (5H, m), 4.62 (1H, t, $J = 8$), 4.93 (1H, septeto, $J = 6$), 6.68 (1H, tt, $J = 8.2$ y 2), 6.75-6.80 (2H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8$), 7.90 (2H, d, $J = 8$).

2. ***iso*-propil (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metiltio)fenil]propanoato**



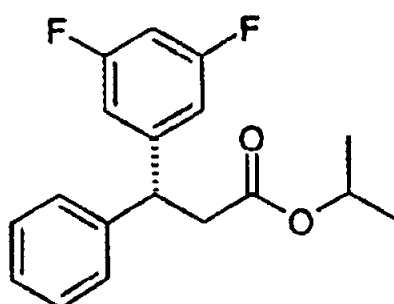
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.10 (6H, d, $J = 6$), 2.45 (3H, s), 2.94 (2H, d, $J = 8$), 4.46 (1H, t, $J = 8$), 4.92 (1H, septeto, $J = 6$), 6.63 (1H, tt, $J = 9$ y 2), 6.72-6.77 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8$), 7.19 (2H, d, $J = 8$).

3. ***iso*-propil (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-nitrofenil]propanoato**



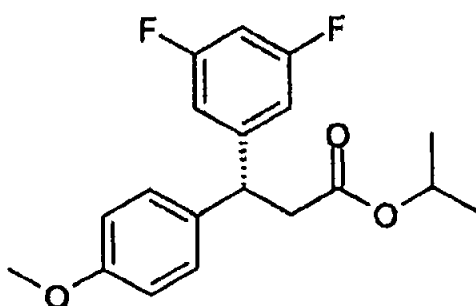
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.12 (3H, d, $J = 6$), 1.13 (3H, d, $J = 6$), 3.01 (1H, d, $J = 8$), 4.62 (1H, t, $J = 8$), 4.92 (1H, septeto, $J = 6$), 6.68 (1H, tt, $J = 9$ y 2.5), 6.72-6.77 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$), 8.18 (2H, d, $J = 8.5$).

4. **iso-propil (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-fenilpropanoato**



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.09 (3H, d, $J = 6.5$), 1.10 (3H, d, $J = 6.5$), 2.97 (2H, d, $J = 8$), 4.50 (1H, t, $J = 8$), 4.92 (1H, sexteto, $J = 6.5$), 6.62 (1H, tt, $J = 9$ y 2.5), 6.73-6.80 (2H, m), 7.18-7.32 (5H, m).

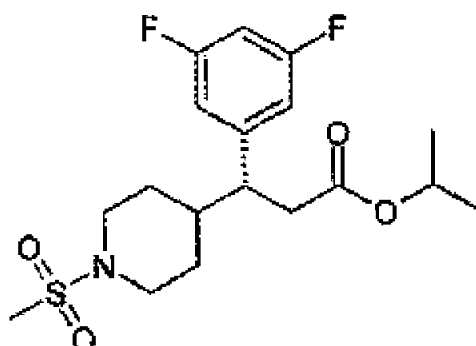
5. **iso-propilo (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(4-metoxifenil)propanoato**



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.10 (6H, d, $J = 6.5$), 2.94 (2H, d, $J = 8$), 3.77 (3H, s), 4.92 (1H, septeto, $J = 6.5$), 6.62 (1H, tt, $J = 9.5$ y 2.5), 6.72-6.77 (2H, m), 6.83 (2H, d, $J = 8.5$), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$).

Ejemplo 2

Preparación de *iso*-propil (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanoato (usando 2-(3,5-difluorofenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano)



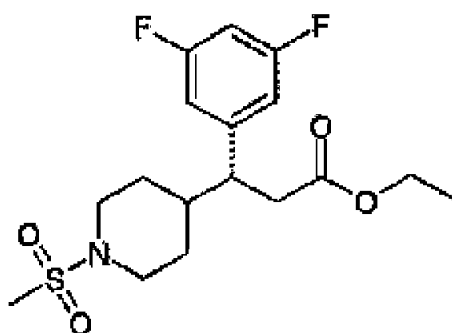
Se preparó una solución de catalizador cargando *R*-BINAP (0.035 eq mol) y cloruro de bis(1,5-ciclooctadienrodio), (0.015 eq mol) a un recipiente seguido por THF (2.0 rel. vols). La mezcla se agitó para alcanzar disolución completa.

A un recipiente de reacción más grande se cargó *iso*-propil 3-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)propanoato (1 eq mol), 2-(3,5-difluorofenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (1.5eq mol) y carbonato de potasio (0.2 eq mol). Entonces se cargaron THF (10 vols rel) e IPA (1.1 eq mol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C. Luego se agregó la solución de catalizador a esta mezcla, y la mezcla de reacción se mantuvo a 60-66 °C por 2 horas. La mezcla de reacción cruda fue concentrada al vacío. El residuo se disolvió en gran parte en MTBE, y esta solución fue filtrada a través de un tapón de sílice. La solución

resultante fue concentrada al vacío y se trituró usando *iso*-hexano y MTBE. El sólido resultante fue recolectado por filtración, y se secó durante la noche en un horno al vacío a 40 °C. El compuesto del título se produjo en un 67% de rendimiento.

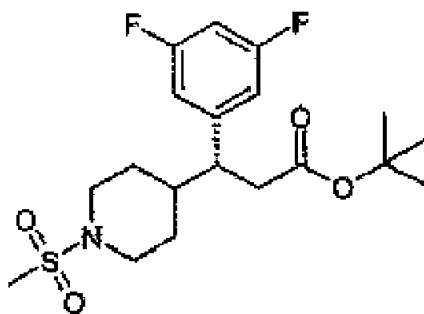
Usando metodología similar, se prepararon los siguientes compuestos:

1. Etil (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanoato



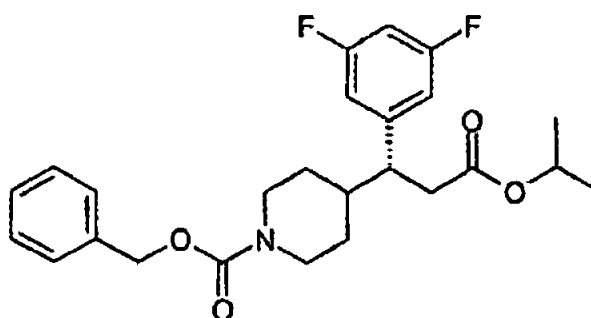
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.12 (3H, t, $J = 7$), 1.24 (1H, qd, $J = 12.5$ y 4.5), 1.39 (1H, qd, $J = 12.5$ y 4.5), 1.50 (1H, dt, $J = 14$ y 1.5), 1.59 (1H, m), 1.89 (1H, dt, $J = 12.5$ y 2.5), 2.49-2.58 (2H, m), 2.63 (1H, td, $J = 9.5$ y 2.5), 2.75 (3H, s), 2.76 (1H, dd, $J = 15$ y 5), 2.96 (1H, td, $J = 9$ y 5), 3.74 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.02 (2H, q, $J = 7$), 6.65-6.72 (3H, m).

2. *ter*-butil (3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]propanoato



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.20-1.60 (4H, m), 1.25 (9H, s), 1.88 (1H, m), 2.40-2.75 (4H, m), 2.75 (3H, s), 2.90 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.85 (1H, m), 6.64-6.72 (3H, m).

3. Bencil 4-[(1*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-3-isopropoxi-3-oxopropil]piperidin-1- carboxilato

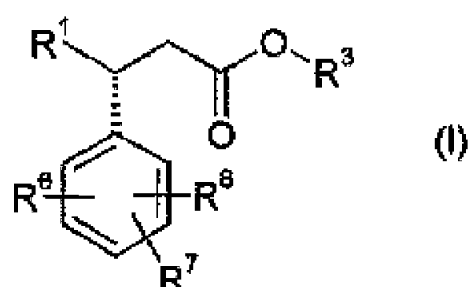


En esta instancia, se determinó que el e.e. era 78-80%.

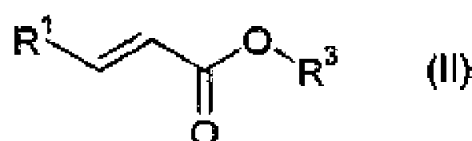
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.04 (3H, d, $J = 6$), 1.10 (3H, d, $J = 6$), 1.10-1.25 (2H, m), 1.38 (1H, br m), 1.62 (1H, br m), 1.76 (1H, br m), 2.49 (1H, dd, $J = 15$ y 9.5), 2.64 (1H, br m), 2.73 (2H, dd, $J = 15$ y 5.5), 2.91 (1H, m), 4.12-4.32 (2H, br m), 4.86 (1H, septeto, $J = 6$), 5.10 (2H, s), 6.62-6.71 (3H, m), 7.26-7.38 (5H, m).

REIVINDICACIONES

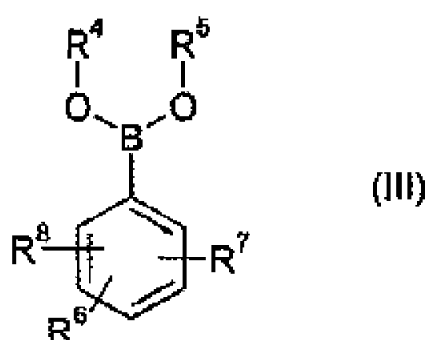
1. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I);



en donde R^1 es piperidin-4-ilo N-sustituido o fenilo opcionalmente sustituido; R^3 es alquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido o fenil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido; R^6 es fluoro; y R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno o fluoro; el proceso comprende la reacción de un compuesto de formula (II):



con 1 a 2 (por ejemplo 1 a 1.5) equivalentes molares de una especie de boro fluorada de formula (III):



en donde R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo o fenil(alquilo C_{1-4}); o R^4 y R^5 se unen para formar un anillo;

en la presencia de:

0.8 a 1.5 equivalentes molares de un alcohol;

Una especie pre-catalizadora de rodio (I);

un ligando adecuado que se une a la especie pre-catalizadora rodio (I) para formar un complejo catalizador;

una base; y,

un solvente adecuado;

el proceso se realiza a una temperatura en el rango de 40 a 110 °C.

2. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(haloalquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄) o C(O)(haloalquilo C₁₋₄).

3. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde piperidin-4-ilo N-sustituido es piperidin-4-ilo con alquilo C₁₋₄, S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(haloalquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄) o C(O)(haloalquilo C₁₋₄) sobre el anillo de nitrógeno.

4. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde R³ es etilo, *iso*-propilo o *ter*-butilo.

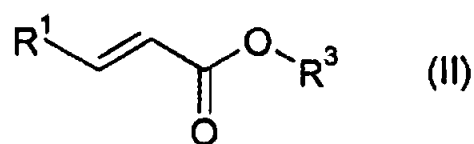
5. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde R⁶ es 3-fluoro; y R⁷ y R⁸ son, independientemente, hidrógeno o fluoro.

6. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el alcohol es un alcohol C₁₋₁₀ alifático, acíclico de cadena recta o ramificada, o un alcohol cíclico C₃₋₁₀.

7. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la base es un fosfato, carbonato o bicarbonato de un metal de álcali o metal alcalino térreo.

8. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la especie pre-catalizadora de rodio (I) es acetilacetobis[etilen]rodio (I), [Rh(COD)Cl]₂ o [Rh(COD)(MeCN)₂]BF₄.

9. Un compuesto de la formula (II)



en donde R¹ es N-(SO₂CH₃)piperidin-4-ilo y R³ es hidrógeno, etilo, *iso*-propilo o *ter*-butilo.

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-05-07-283
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

SEPASE que yo, RICHARD PHILIP GODFREY CRAIK de First Floor, 15/17 Broadway West Ealing, London, W13 9DA, Reino Unido, un Notario Público, debidamente autorizado

CERTIFICO ÚNICAMENTE que Blair Consular Services Limited en nombre de su cliente

AstraZeneca AB

me ha presentado este día el documento adjunto al presente que se describe a sí mismo como

TRASPASO firmado por OLDFIELD John, WILLIAMS Andrew y PATEL Ian

y que dicho Blair Consular Services Limited me ha afirmado por dicha presentación que su cliente les ha afirmado a ellos que dicho documento adjunto es un documento original auténtico.

FIRMADO Y SELLADO en First Floor, 15/17 Broadway West Ealing, London, W13 9DA, Reino Unido, el día 11 de abril de 2008.

(firma: ilegible)

Richard Philip Godfrey Craik

Notario Público

Sello Notarial

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/88 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

15/17 Broadway,
West Ealing,
London W13 9DA

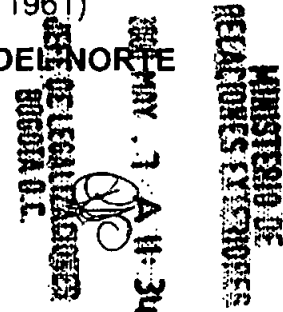
Richard Philip Godfrey Craik
Notario Público

APOSTILLA

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

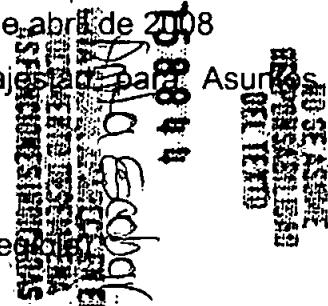
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Richard Philip Godfrey Craik
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario



Certificado

5. en Londres
6. el día 15 de abril de 1968
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. H744322
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
- A. Jones
- 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.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/80 MINJUSTICIA
ANTIA ESCOBAR DE TAMAYO

52

BOGOTA D.C.
SECCION DE LEGISLACION

ESTADISTICA Y CENSOS
SECCION DE LEGISLACION
BOGOTA D.C.

1953 MAY 7 A 11:30

J28848

SECCION DE LEGISLACION
MINISTERIO DE JUSTICIA

DEPT. DE JUSTICIA
SECCION DE LEGISLACION
BOGOTA D.C.

Traspaso de la invención llamada PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS
ESTER DE BETA- (FLUOROFENIL) -PROPANOATO, documento escrito en
inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de abril de 2008, 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 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

BE IT KNOWN that I, RICHARD PHILIP GODFREY CRAIK of First Floor,
15/17 Broadway West Ealing, London, W13 9DA, United Kingdom, a duly
authorised Notary Public

CERTIFY ONLY that Blair Consular Services Limited on behalf of their client

AstraZeneca AB

have this day presented to me the hereto annexed document describing itself
as

ASSIGNMENT signed by **OLDFIELD John, WILLIAMS Andrew and
PATEL Ian**

and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by
such presentation that their said client has represented to them that the said
annexed document is a authentic original document.

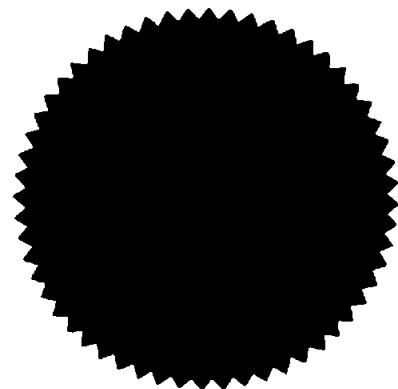
SIGNED AND SEALED at First Floor, 15/17 Broadway West Ealing, London,
W13 9DA, United Kingdom, on 11th April 2008.



Richard Philip Godfrey Craik
Notary Public

**15/17 Broadway,
West Ealing,
London W13 9DA**

**RICHARD PHILIP GODFREY CRAIK
NOTARY PUBLIC**



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 **Richard Philip Godfrey Craik**
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

5. at London/à Londres

6. the/le 15 April 2008

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 **H744322**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **A Jones**



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.

ASSIGNMENT

The undersigned,

OLDFIELD John and WILLIAMS Andrew
domiciled in
AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom
And
PATEL Ian
domiciled in
AstraZeneca, Avlon Works, Severn Road, Hallen,
Bristol, BS10 7ZE, United Kingdom

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

PROCESS FOR PREPARING BETA- (FLUOROPHENYL) -PROPANOATE ESTER DERIVATIVES ESTER
DE BETA- (FLUOROFENIL) -PROPANOATO

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.

John Oldfield

OLDFIELD John

Ian Patel

PATEL Ian

TRASPASO

abajo firmado

OLDFIELD John y WILLIAMS Andrew
domiciliado en
AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, Reino Unido
y PATEL Ian
domiciliado en
AstraZeneca, Avlon works, Severn Road,
Hallen, Bristol, BS10 7ZE, Reino Unido

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor

de. PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS
DE BETA- (FLUOROFENIL) -PROPANOATO

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos 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.

Andrew Williams

WILLIAMS Andrew

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-046653- -00000-0000

Fecha: 2008-05-08 16:41:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 17
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

SIR

Firma Responsable

Fecha 11 Mayo 08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 53

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	8 46653
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/004205
	Fecha inicio fase nacional	16/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6122
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

24 JUN. 2008

ALIX CARMENZA GONZALEZ DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall