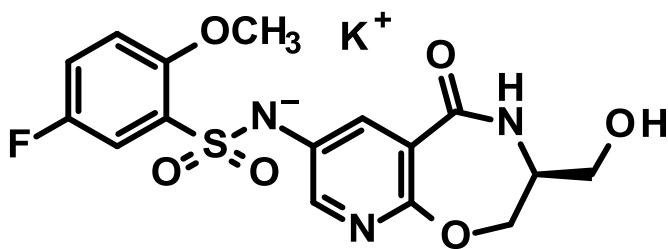


El compuesto del título (124.1 mg, rendimiento: 94%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (47c) usando 5- cloro- N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida (121.3 mg, 0.293 mmol) obtenido en el Ejemplo (27f) y una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.926 mL, 0.482 mmol).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7.93 (1H, br s), 7.77 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.92 (1H, br t, $J = 5.7$ Hz), 4.20- 4.12 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.46- 3.41 (3H, m).

(Ejemplo 52) [(5- fluoro- 2- metoxifenil)sulfonil][(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 28)



El compuesto del título (78.7 mg, rendimiento: 84%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (47c) usando 5- fluoro- N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida (75.5 mg, 0.190 mmol) obtenido en el Ejemplo (28b) y una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.386 mL, 0.194 mmol).

R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno representan

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquil C1-6 (en donde el grupo alquil está sustituido opcionalmente por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir

5 del grupo de sustituyentes A^F),

un grupo arilo C6-10 (en donde el grupo alquil está sustituido opcionalmente por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir

del grupo de sustituyentes A^G), o

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro

10 heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de

nitrógeno, oxígeno y azufre (en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente

sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes

seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^G),

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo

15 C_{1-6} (R^6 es un sustituyente de carbono del anillo de piridinilo, no un sustituyente de nitrógeno),

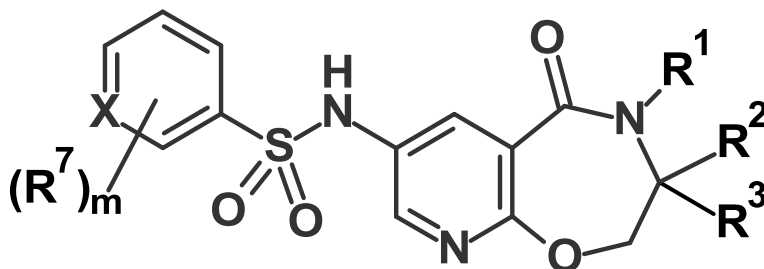
cada sustituyente R^7 puede ser igual o diferente y representa

un grupo alquil C1-6 (en donde el grupo alquil está sustituido opcionalmente por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir

20 del grupo de sustituyentes A^H),

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(2) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I):



(Ia)

en donde

- 5 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o grupo alcoxilo C₁₋₆), un grupo arilo C₆₋₁₀, o un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,
- 10 R² y R³ son los mismos o diferentes y cada uno representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo), o
- los grupos alquilo C₁₋₆ de R² y R³ están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros,
- 15 cada sustituyente R⁷ puede ser el mismo o diferente y representa un grupo alcoxilo C₁₋₆ (donde el grupo alcoxilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos halógeno) o un grupo halógeno,

X representa $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{C}(-\text{R}^7)=\text{}$, o $-\text{N}=\text{}$, y

m representa un entero de 1 o 2;

o una sal farmacologicamente aceptable del mismo;

5 (3) un compuesto de acuerdo con el numeral (2) anterior, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno;

(4) un compuesto según el numeral anterior (2), en donde R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o los grupos alquilo C1-6 de R^2 y R^3 están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros;

(5) un compuesto según el numeral anterior (2), en donde cada sustituyente R^7 puede ser igual o diferente y representa un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo trifluorometoxi, fluoro o cloro;

(6) un compuesto según el numeral anterior (1) seleccionado del grupo que consta de:

5-cloro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f][1,4]
oxazepin-7-il)bencenosulfonamida;

5-fluoro-2-metoxi-N- (4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f][1,4]
oxazepin-7-il) bencenosulfonamida;

20 5-cloro-N-[4-(2-hidroxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f][1,4]
oxazepin-7-il] -2-metoxibencenosulfonamida;

5-fluoro-2-metoxi-N-[(3S) -3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f] [1,4]
oxazepin-7-il]bencenosulfonamida;

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0003830

Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADOS DE 5-OXO-2,3,4,5-TETRAHIDROPIRIDO[3,2-f][1,4]-OXAZEPIN-7IL]-2-METOXIBENCENOSULFONAMIDA COMO INHIBIDORES DE LA FOSFATASA ALCALINA TNAP”

Solicitante: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED; SANFORD BURNHAM PREBYS MEDICAL DISCOVERY INSTITUTE

Nuestra Ref.: P2016/000211

RESPUESTA AL OFICIO No. 7238, NOTIFICADO EL 13 DE JUNIO DE 2018
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

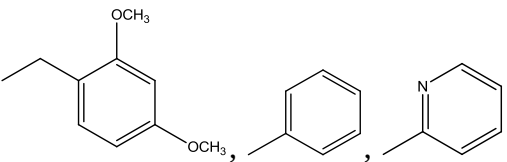
1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al examen de forma el 8 de agosto de 2017. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 13 y 14;
- se reemplaza la expresión “*puede representar*” por “*representa*”, en las Reivindicaciones 1 y 4 para definir el sustituyente R⁷.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que estas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones en relación con el Capítulo Reivindicatorio:

- la expresi3n "un inhibidor de la TNAP" en el pre3mbulo de la Reivindicaci3n 14 hace referencia a un uso del compuesto reclamado, lo cual corresponde a materia no patentable de acuerdo con el Art3culo 14 de la Decisi3n 486;
- la Reivindicaci3n 13 reclama "la composici3n farmac3utica" pero en realidad se refiere a un m3todo de tratamiento, que de acuerdo con el Art3culo 20, literal (d) de la Decisi3n 486, corresponde a materia no patentable;
- la Reivindicaci3n 1 no es clara, ya que el t3rmino "opcionalmente" es impreciso y no permite distinguir la invenci3n del estado de la t3cnica;
- la Reivindicaci3n 12 no es clara, ya que la expresi3n "como un agente activo" hace referencia al uso del compuesto lo cual corresponde a materia no patentable;
- las Reivindicaciones 1 y 3 no son concisas, porque las definiciones de X, R1, R2, R3 y R7 corresponden a g3neros funcionales tales como "alquilo C1-C6", "arilo C6-C10" y "heterociclilo", entre otros, abarcando una gran cantidad de posibilidades estructurales. El Examinador sugiere restringir el alcance de la protecci3n a una generalizaci3n razonable del tipo de sustituyentes que han sido probados o sintetizados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en el Cap3tulo Descriptivo. El Examinador se3ala que el Cap3tulo Descriptivo solo proporciona sustento para los siguientes sustituyentes:

Sustituyente	Soporte de los ejemplos presentados
R1	H, -CH3, -CH2-CH3, -CH-(CH3)2, -(CH2)2-OH, -(CH2)2-O, -CH3-,  O-CH2-CH3,
R2-R3	independiente uno de otro, H, CH3, -CH2-CH3, -CH-(CH3)2, -CH2-OH, -(CH2)2-OH junto al carbono adyacente ciclopropil
X	CH
R7	H, Cl, -O-CH3, F, Br, -OCF3

- la Reivindicaci3n 1 no est3 debidamente sustentada dentro del Cap3tulo Descriptivo, ya que no este no desarrolla compuestos cuyas definiciones para X, R1, R2- R3 juntos o independientes y R7 sean:
 - R1 = arilo C7-10, heteroarilo de 7 a 10 miembros y de 6 miembros con S y O.
 - X = N o C(R7).
 - R2-R3 independientes = alquilo C4-6.
 - R2-R3 juntos = carbociclo C4-6.
 - R7 = alcoxido C2-6 y haloalcoxido C2-6.

b- i) En respuesta a las objeciones del Examinador, me permito en primer lugar llamar la atenci3n sobre las modificaciones realizadas en el Cap3tulo Reivindicatorio

Modificado adjunto, tal como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito, en el cual se eliminaron las Reivindicaciones 13 y 14. En ese sentido, considero completamente superadas las objeciones en relación con dichas reivindicaciones, en particular las relacionadas con materia no patentable.

ii) Ahora bien, en relación con el término “*opcionalmente*” de la Reivindicación 1, me permito señalar que el mismo es válido en tanto es claro para cualquier experto en la materia y normalmente es aceptado en la práctica de patentes a nivel mundial. Adicionalmente, este encuentra soporte en el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como ocurre en el presente caso. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido, el uso de dichas expresiones únicamente pretende proteger diferentes modalidades del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y en los Ejemplos, y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio de una solicitud de patente está dirigido a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas en el área de la química, las cuales están en total capacidad de comprender que tales expresiones son alusivas a ciertas modalidades de la invención. En particular, en el presente caso el término “*opcionalmente*” se refiere a modalidades en las que algunos sustituyentes de la fórmula reivindicada podrían estar presentes o ausentes, lo cual es completamente comprensible para el experto en la materia.

iii) En relación con la expresión “*como un agente activo*” de la Reivindicación 12 me permito señalar que esta hace referencia a una característica funcional, la cual es aceptable según el Manual Andino de Patentes (MAP)¹ y la Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la SIC (Guía de la SIC)², que establecen que un resultado a alcanzar y el lenguaje funcional no son características técnicas de la invención, pero pueden aparecer en las reivindicaciones acompañados de las características técnicas que definen la invención.

En el presente caso, la Reivindicación 12 es clara según los lineamientos del MAP y de la Guía de la SIC, pues la expresión “*como un ingrediente activo*” hace referencia al compuesto de la Reivindicación 1, el cual se encuentra claramente definido por los elementos estructurales que lo conforman. En particular la expresión “*como un ingrediente*

¹Manual Andino de Patentes. ISBN-9978-43-855-6. Capítulo III, Sección 4.2

²Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, Sección 2.6.5.15.

activo” indica la función que cumple el compuesto de la Reivindicación 1 y no otro, dentro de la composición farmacéutica reclamada, lo que lo diferencia de otros posibles componentes de la composición como excipientes.

iv) Por otra parte, en relación con la supuesta falta de concisión y amplitud de las Reivindicaciones 1 y 3 y la supuesta falta de soporte del Capítulo Reivindicatorio en el Capítulo Descriptivo, me permito reiterar que el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de este, particularmente cuando el Examinador reconoce que no hay arte previo que afecte la patentabilidad de la materia reivindicada.

Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar los compuestos reivindicados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Por lo tanto, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle al Examinador que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el **único alcance reivindicable posible**. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

Por consiguiente, para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

v) En vista de lo anteriormente expuesto y en relación con el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero que las objeciones elevadas por el Examinador con respecto a falta de claridad, concisión y sustento en el Capítulo

Descriptivo, del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

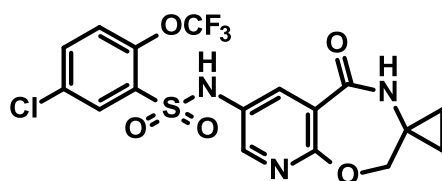
3. a- El Examinador objeta la suficiencia del Capítulo Descriptivo y argumenta que una persona medianamente versada en la materia no estaría en capacidad de reproducir la invención reclamada, puesto que no se desarrollan compuestos cuyas definiciones para X , R^1 , R^2 - R^3 juntos o independientes y R^7 sean:

- R^1 = arilo C_{7-10} , heteroarilo de 7 a 10 miembros y de 6 miembros con S y O.
- $X = N$ o $C(R^7)$.
- R^2 - R^3 independientes = alquilo C_{4-6} .
- R^2 - R^3 juntos = carbociclo C_{4-6} .
- R^7 = alcoxido C_{2-6} y haloalcoxido C_{2-6} .

b- Ahora bien, en relación con la objeción del Examinador sobre la supuesta falta de suficiencia del Capítulo Descriptivo, me permito llamar la atención sobre los 61 ejemplos de obtención de los compuestos de la invención y datos biológicos de la actividad de dichos compuestos como inhibidores de la fosfatasa alcalina TNAP con lo cual la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que este se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva. Más aún, me permito recordarle al Examinador que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitada en respuesta al examen de forma, con lo cual ahora se reclama una generalización bastante razonable de lo que se encuentra divulgado en el Capítulo Descriptivo y éste proporciona suficiente soporte para el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

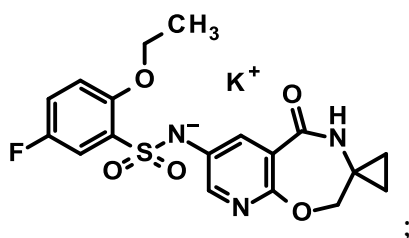
4. Adicionalmente me permito señalar que la expresión “*puede representar*” se reemplazó por “*representa*”, en las Reivindicaciones 1 y 4 y a lo largo del Capítulo Descriptivo, para efectos de la claridad. De igual manera, se introdujeron correcciones de errores tipográficos evidentes en el Capítulo Descriptivo. En ese sentido, me permito anexar las hojas sustitutas de las páginas, donde se realizaron las siguientes correcciones:

- en la página 19, línea 17 se modifica la expresión “*cada sustituyente R^7 puede ser igual o diferente y puede cada uno representar*” por “*cada sustituyente R^7 puede ser igual o diferente y representa*”;
- en las páginas 23 y 24, líneas 15 y 12 respectivamente se modifica la expresión “*cada sustituyente R^7 puede ser el mismo o diferente y puede representar*” por “*cada sustituyente R^7 puede ser el mismo o diferente y representa*”;
- en la página 144, línea 3 se modifica el compuesto “5-cloro -2- (trifluorometnil)anilina” por “5-cloro -2- (trifluorometoxi)anilina” de acuerdo con la estructura química mostrada en la misma página



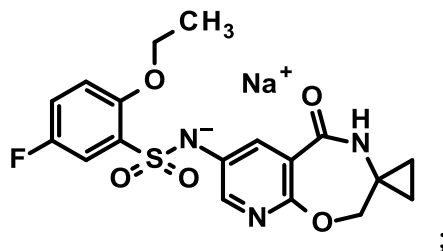
, la cual incluye un grupo trifluorometoxi;

- en la página 156, línea 7 se modifica el compuesto “7'- amino- 4'- (2,4- dimetoxibencil) spiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 5'(4H)- ona” por “7- amino- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (piridin- 3- il)- 3,4- dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona)” de acuerdo con el nombre del compuesto del Ejemplo 44c, citado en la página 155;
- en la página 158, línea 5 se adiciona la expresión “una solución de” para definir que el tetrahidrofurano se utiliza en este caso como disolvente de la dimetilamina para formar una solución;
- en la página 171, línea 16 se modifica la cita de “los Ejemplos 47” por “el Ejemplo (47c)” de acuerdo con el ejemplo 47c, citado en la página 165;
- en la página 177, línea 8 se elimina el término “en etanol” para definir una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio;
- en la página 179, línea 10 se modifica el compuesto del Ejemplo 59 “[5- cloro- 2- (trifluorometoxi)fenil]sulfonil}(5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio” por “[2- etoxi- 5- fluorofenil]sulfonil] (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio” de acuerdo con la estructura química mostrada en la misma hoja



- en la página 180, líneas 1 y 23 se corrige el número “(58a)” por “(59a)” y “(58b)” por “(59b)” respectivamente, de acuerdo con el Ejemplo 59 desarrollado en la página 179;
- en la página 181, línea 3 se corrige el número “(58a)” por “(59a)” de acuerdo con el Ejemplo 59 desarrollado en la página 179;
- en la página 182, líneas 3 y 7 se modifica el número “(58c)” por “(59c)”, “(58b)” por “(59b)” respectivamente, de acuerdo con el Ejemplo 59 desarrollado en la página 179, en la línea 3 se corrige el compuesto 59c “[5- cloro- 2- (trifluorometoxi)fenil]sulfonil}(5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio” por “[2-etoxi-5-fluorofenil]sulfonil](5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio” y en la línea 17 se corrige el compuesto del Ejemplo 60 “[5- cloro- 2- (trifluorometoxi)fenil]sulfonil}(5'- oxo- 4',5'-

dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de sodio” por “[(2- etoxi- 5- fluorofenil)sulfonyl](5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de sodio” de acuerdo con la estructura química mostrada en la página 183



- en la página 183, línea 4 se modifica el número “(58b)” por “(59b)” de acuerdo con el Ejemplo 59 desarrollado en la página 179, en la línea 5 se modifica el término “hidróxido de potasio” por “hidróxido de sodio” por una aparente error de escritura, adicionalmente se añade el término “acuosa” para definir una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N y en la línea 6 se elimina la expresión “en etanol”.

3. Agradezco la opinión favorable del Examinador en cuanto al reconocimiento de la novedad y nivel inventivo de la presente invención, en vista de que no fue encontrado arte previo que anticipe el objeto de la solicitud.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

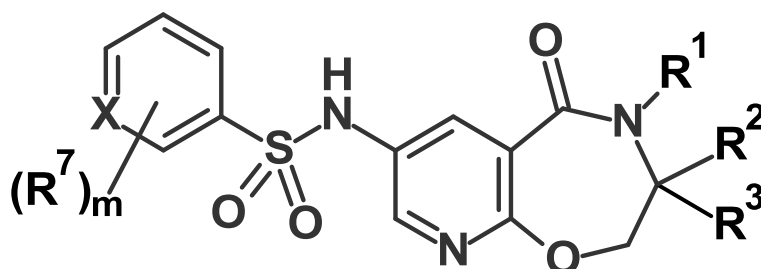
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por 2 reivindicaciones adicionales;
- Comprobante de pago correspondiente a la Tasa de examen adicional;
- Hojas sustitutas 19, 23, 24, 144, 156 a 158, 171, 177, 179 - 183.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto representado por la Fórmula (Ia):



(Ia)

en donde

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o grupo alcoxilo C₁₋₆), un grupo arilo C₆₋₁₀, o un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

R² y R³ son los mismos o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo), o

los grupos alquilo C₁₋₆ de R² y R³ están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros,

cada sustituyente R⁷ puede ser el mismo o diferente y representa un grupo alcoxilo C₁₋₆ (donde el grupo alcoxilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos halógeno) o un grupo halógeno,

X representa -CH=, -C(-R⁷)=, o -N =, y

m representa un entero de 1 o 2;

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la Reivindicación 1, en donde R¹ es un átomo de hidrógeno.
3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R² y R³ son los mismos o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o los grupos alquilo C₁₋₆ de R² y R³ están opcionalmente unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros.
4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde cada sustituyente R⁷ puede ser el mismo o diferente y representa un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo trifluorometoxilo, fluoro o cloro.

5. Un compuesto según la Reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que consta de:

5-cloro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida;

5-fluoro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-N-[4-(2-hidroxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida;

5-fluoro-2-metoxi-N-[(3S)-3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]bencenosulfonamida;

5-cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida;

5-fluoro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida;

5-bromo-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida;

5-cloro-N-[(3S)-3-(2-hidroxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida; y
sales farmacológicamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto según la Reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que consta de:

5-cloro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

5-cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

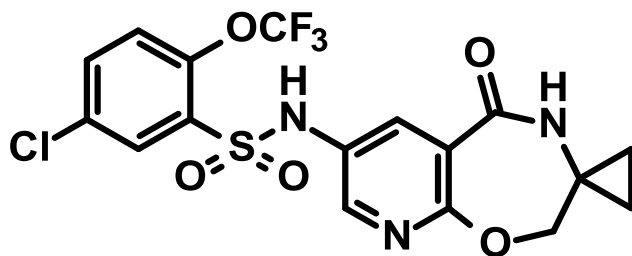
5-fluoro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

5-fluoro-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

2,5-dimetoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida; y
sales farmacológicamente aceptables del mismo.

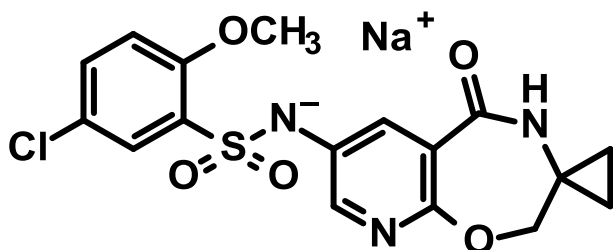
7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto es 5-fluoro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto es 5-cloro-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el compuesto es 2-etoxi-5-fluoro-N-(5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-il)bencenosulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la sal farmacológicamente aceptable es la sal de sodio.
11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la sal farmacológicamente aceptable es la sal de potasio.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo.



(40a) cloruro de 5- Cloro- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonilo

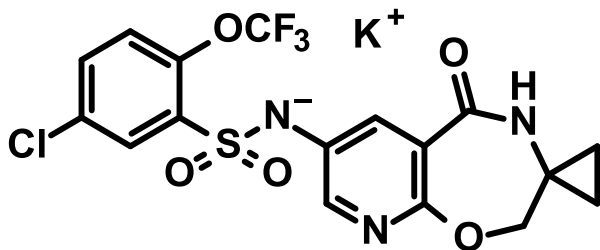
A una suspensión de 5-cloro -2- (trifluorometoxi)anilina (5.00 g, 23.6 mmol) y disulfuro de dibencilo (4.66 g, 18.9 mmol) en acetonitrilo (75 mL), se
5 añadió lentamente nitrito de isoamilo (3.46 ml, 26.0 mmoles) a 60°C en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 95/5) para preparar el éter 2- (bencilsulfanil)- 4-
10 clorofenil trifluorometilco compuesto del título (3,86 g, rendimiento: 51%) . A una mezcla de la obtenida de trifluorometilo de éter 2- (bencilsulfanil)- 4-clorofenilico (4.84 g, 15.2 mmol), ácido acético (4.5 mL) y agua (3 mL) en acetonitrilo (120 mL), se añadió 1,3- dicloro- 5,5- dimetilhidantoína (5.98 g, 30.4 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura
15 que antes durante 3 horas. La mezcla se diluyó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un
20 aparato de cromatografía automática

(Ejemplo 56) [(5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonil](5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de sodio (sal de sodio del Ejemplo 35)



5 A una suspensión de 5- cloro- 2- metoxi- N- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida (95.2 mg, 0.232 mmol) obtenido en el Ejemplo (55b) en etanol (2 mL), se añadió una solución acuosa 2 N de hidroxido de sodio (0.116 mL, 0.233 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura
10 ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se añadió acetona (2,3 mL) a la misma, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetona, y luego se secó para obtener el compuesto del título (106,2 mg, rendimiento: cuantitativo).

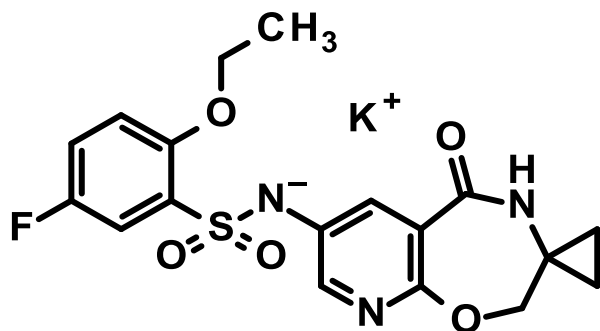
Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.49 (1H, br s), 7.69 (1H, d, $J = 2.7$ Hz),
15 7.62 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.07 (2H, s), 3.67 (3H, s), 0.67- 0.60 (4H, m).



El compuesto del título (63 mg, rendimiento: 94%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (47c) usando 5- cloro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[cyclopropane- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il)- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida (62.0 mg, 0.134 mmol) obtenido en el ejemplo (40c) y una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.267 ml, 0.134 mmol).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.51 (1H, br s), 7.76- 7.72 (2H, m), 7.56- 7.51 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.08 (2H, br s), 0.65- 0.63 (4H, m).

(Ejemplo 59) [(2- etoxi- 5- fluorofenil)sulfonil] (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 42)



(59a) *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 2- etoxi- 5- fluorobencenosulfonamida

A una mezcla de 7'- amino- 4'- (2,4- dimetoxibencil)spiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona (0,9073 g 2.55 mmol) obtenido en el ejemplo (35d) y piridina (4.1 mL, 51 mmol), se añadió cloruro de 5- fluoro- 2- etoxibecenosulfonilo (0.6401 g, 2.68 mmol) obtenido en el Ejemplo (42a) a temperatura ambiente , y la mezcla se agitó a 80°C durante 20 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y luego se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL), la capa acuosa se separó, la capa orgánica se diluyó con tetrahidrofurano (150 mL), y se añadió a la misma sulfato de magnesio anhidro y carbón vegetal. Después de la filtración a través de una almohadilla de Celite 545 (R), el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo (14 mL) para precipitar un sólido, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y luego se secó para obtener el compuesto del título (1.2525 g, rendimiento: 88%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.20 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 7.4, 3.1 Hz), 7.23- 7.14 (2H, m), 7.02- 6.95 (2H, m), 6.46- 6.43 (2H, m), 4.66 (2H, br s), 4.29 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.92 (2H, br s), 3.80 (3H, s), 3.79 (3H, s), 1.58 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.87 (2H, br s), 0.63 (2H, br s).

(59b) 2- etoxi- 5- fluoro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)becenosulfonamida

A una suspensión de *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 2- etoxi- 5- fluorobencenosulfonamida (1.2658 g, 2.27 mmol) obtenido en el Ejemplo (59a) y anisol (0.50 mL, 45.1 mmol), se añadió ácido trifluoroacético (3.45 mL, 47.0 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.40 mL, 4.0 mmol) enfriado bajo hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 30 minutos y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una suspensión de bicarbonato de sodio (3.82 g, 45.5 mmol) en agua (11.5 mL) a temperatura ambiente, se añadió alcohol isopropílico (5 mL) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mayoría de los solventes orgánicos se separaron por destilación bajo presión reducida, la mezcla concentrada se diluyó por adición de agua (50 mL) seguido por extracción con un solvente mixto de acetato de etilo (100 mL) y tetrahidrofurano (50 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se añadió sulfato de magnesio anhidro y carbón vegetal a la misma. Después de la filtración a través de una almohadilla de Celite 545 (R), el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo (12 mL) para precipitar un sólido, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y luego se secó para obtener el compuesto del título (0.7940 g, rendimiento: 86%).

Espectro ¹H NMR (DMSO- d₆, 400MHz) δ: 10.15 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.09 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.95 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.52- 7.44 (2H, m), 7.24 (1H, dd, *J* = 9.0,

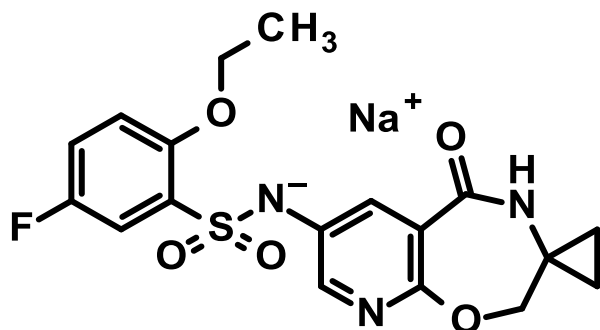
4.3 Hz), 4.26 (br 2H, s), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.77- 0.71 (4H, m).

(59c) [(2-etoxi-5-fluorofenil)sulfonyl](5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio

5 A una suspensión de 2- etoxi- 5- fluoro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida (70.0 mg, 0.172 mmol) obtenido en el Ejemplo (59b) en etanol (5 mL), se añadió una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.343 mL, 0.172 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a
10 temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (77 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.45 (1H, br s), 7.70 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz), 7.11- 7.06 (1H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz), 4.06 (2H, s), 3.93 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 1.12 (3H, t, $J = 6.9$
15 Hz), 0.67- 0.59 (4H, m).

(Ejemplo 60) [(2-etoxi-5- fluorofenil)sulfonyl](5'-oxo-4',5'-dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'-pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]-7'-il)azanida de sodio (sal de sodio del Ejemplo 42)



A una suspensión de 2- etoxi- 5- fluoro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida (97.3 mg, 0.239 mmol) obtenido en el Ejemplo (59b) en etanol (2.4 mL), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (0.119 mL, 0.239 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se añadió acetona (2,4 mL) a la misma, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetona, y luego se secó para obtener el compuesto del título (104,1 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro ¹H NMR (DMSO- d₆, 400MHz) δ: 8.47 (1H, br s), 7.71 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.41 (1H, dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz), 7.13- 7.07 (1H, m), 6.96 (1H, dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz), 4.06 (2H, s), 3.94 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.13 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.66- 0.59 (4H, m).

(Ejemplo 61) [(2,5- dimetoxifenil)sulfonil](5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 43)

Hz), 5.10 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.75 (1H, dd, $J = 13.1$, 5.3 Hz), 4.38- 4.34 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.60 (2H, br s).

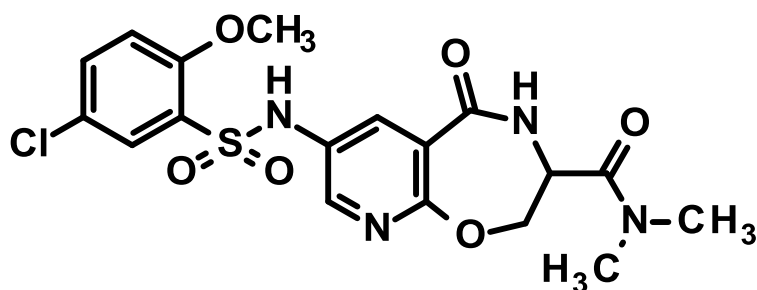
(44d) 5- cloro- 2- metoxi- *N*- [5- oxo- 3- (piridin- 3- il)- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]bencenosulfonamida

5 El compuesto del título (191,0 mg, rendimiento para 2 pasos: 64%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (1d) y (9), utilizando 7- amino- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (piridin- 3- il)- 3,4- dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (267,5 mg, 0.66 mmol) obtenido en el Ejemplo (44c) y cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (166.7 mg, 0.69
10 mmol).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.33 (1H, br s), 8.93 (1H, br d, $J = 5.5$ Hz), 8.48- 8.46 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.70- 7.69 (2H, m), 7.60- 7.57 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 7.8$, 4.7 Hz), 7.26 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.93 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 12.9$, 5.5 Hz), 4.51 (1H, br
15 d, $J = 12.9$ Hz).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 461(M+H), 463(M+2+H).

(Ejemplo 45) 7- {[5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonil]amino}- *N,N*- dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepina- 3- carboxamida



(45a) O- bencil- N- [(benciloxi)carbonil]serina

A una suspensión de O-bencilserina (5.00 g, 25.6 mmol) en 1,4 - dioxano (50 mL), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (26.8 ml, 53.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, a la mezcla, se añadió cloroformiato de bencilo (0.901 g, 26.9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se diluyó por la adición de ácido clorhídrico 5 N (10.8 mL, 54.2 mmol) seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se añadió al residuo, n-hexano (20 mL) y acetato de etilo (1 mL), y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con n-hexano, y después se secó para obtener el compuesto del título (7.24 g, rendimiento: 86%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.37- 7.27 (10H, m), 5.64 (1H, br d, J = 8.2 Hz), 5.15 (1H, br d, J = 12.1 Hz), 5.11 (1H, br d, J = 12.1 Hz), 4.57- 4.53 (3H, m), 3.96 (1H, br dd, J = 9.4, 3.1 Hz), 3.72 (1H, br dd, J = 9.4, 3.3Hz).

Expediente No.: NC2017/0003830
Hojas sustitutas 156 a 158
P2016-000211

(45b) Bencil [3- (benciloxi)- 1- (dimetilamino)- 1- oxopropan- 2- il]carbamato

A una solución de *O*- bencil- *N* -[(benciloxi)carbonil]serina (1.50 g, 4.55 mmol) obtenido en el Ejemplo (45a), *N* -[3- (dimetilamino)propil]- *N* '- etilcarbodiimida (1.06 g, 5.53 mmol) y 1- hidroxibenzotriazol (0.68 g, 5.0 mmol) en cloruro de metileno (22 ml), se añadió una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (2,0 mol/L, 5.5 ml, 11 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 10 minutos y posteriormente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (50 mL), seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano = 2/1 - 1/0) para obtener el compuesto del título (1.47 g, rendimiento: 91%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.35- 7.26 (10H, m), 5.75 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.10 (2H, br s), 4.95- 4.90 (1H, m), 4.54 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 3.66 (1H, dd, *J* = 9.4, 5.5 Hz), 3.59 (1H, dd, *J* = 9.4, 7.0 Hz), 3.05 (3H, s), 2.97 (3H, s).

(45c) *N, N* - dimetilserinamida

Una mezcla de [3- (benciloxi)- 1- (dimetilamino)- 1- oxopropan- 2- il]carbamato de bencilo (1.46 g, 4.10 mmol) obtenido en el Ejemplo 45b y Paladio de carbono al 10% (contenido en agua: 54.6% , 0,28 g) en etanol (41 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora a presión normal bajo atmósfera de