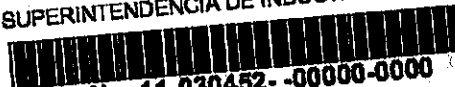


PCT



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-030452-00000-0000

Fecha: 2011-03-11 18:39:11

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Trib. 11 PATENTEIYI

Eva: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 35

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-30452

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE
INVEN

10

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PROCESOS PARA LA PREPARACION DEL METIL-ESTER DEL
ACIDO 4-OXO-OCTAHIDRO-INDOL-1-CARBOXILICO Y DERIVADOS DEL
MISMO

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCION: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 11 de marzo de 2011

P2011/000026

Cu
12-03-2011

WU

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-030452- -00000-0000

Fecha: 2011-03-11 16:39:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000026

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/060351

Fecha Agosto 10, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/018154

Fecha Febrero 18, 2010

6

Título (54) PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DEL METIL-ÉSTER DEL ÁCIDO 4-OXO-OCTAHIDRO-INDOL-1-CARBOCÍCLICO Y DERIVADOS DEL MISMO

Clasificación Internacional (51) C07C 209/08, C07D 271/24, C07D 203/14

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 12, 2008

(31) Número de
Solicitud

61/088,156

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Marzo 11 2011



ANEXOS

2



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.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102832



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



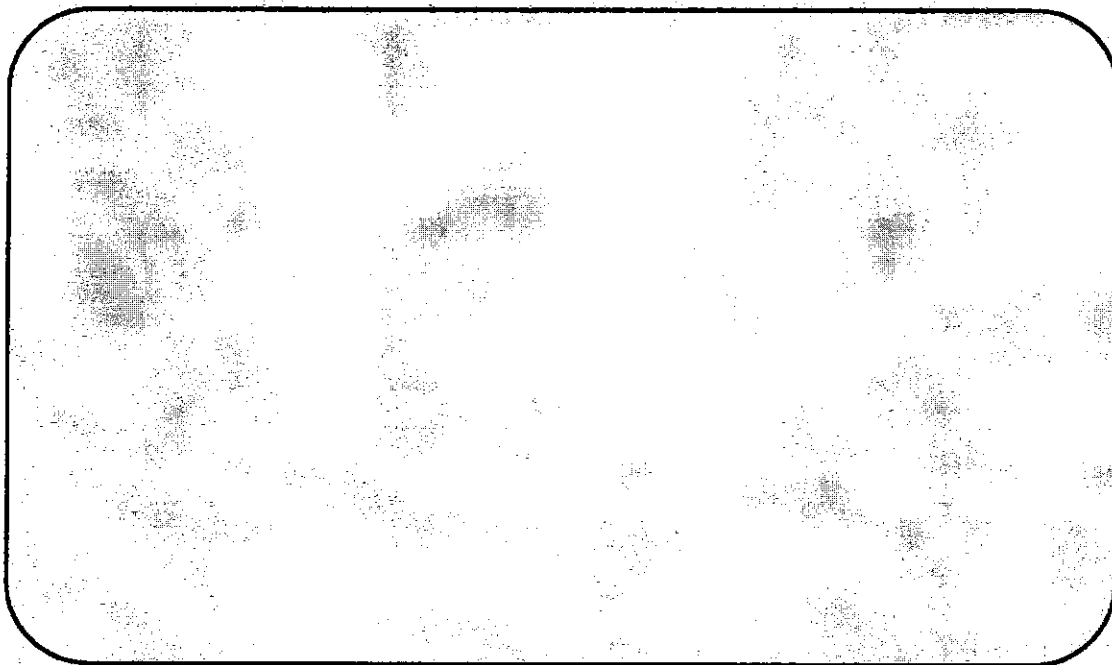
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

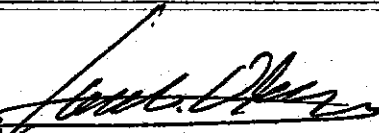


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0022708 Bogotá D.C., Marzo 11 de 2011 - 16:21:36
--	-----------------------	---

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	418328046	11/03/2011	1.142.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			<u>\$571.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-030452-00000-0000

Fecha: 2011-03-11 16:39:11
 Tra. 11 PATENTE IYI
 Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
 Eve: 378 FASE NACIONAL I
 Folios: 35

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Computador: (571) 5970000 Fax: (571) 5970284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 11 de 2011 - 16:21:36

A

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Friery y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
(Licencia 376 - 1993 Minjusticia)

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

6

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE, RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

El suscrito,

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

6

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975/2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Commune*

Certified *20. May 2006*

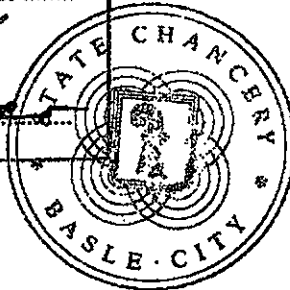
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2009/18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



X

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 February 2010 (18.02.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/018154 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 209/08 (2006.01) C07D 203/14 (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)

11, 79227 Schallstadt (DE). SCHMIDT, Beat [CH/CH];
Maiengasse 27, CH-4123 Allschwil (CH). PENN, Ger-
hard [AT/CH]; Im Lohgraben 28, CH-4104 Oberwil
(CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/060351

(74) Agent: JEFFRIES, Charles; Novartis Pharma AG,
Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date:
10 August 2009 (10.08.2009)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
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, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/088,156 12 August 2008 (12.08.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(72) Inventors; and

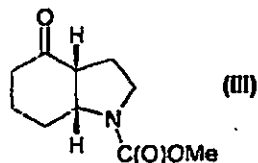
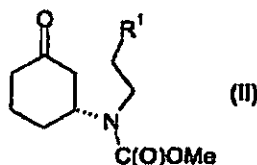
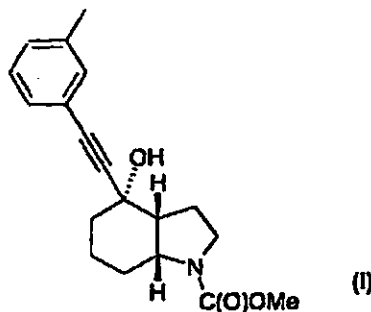
(75) Inventors/Applicants (for US only): KUESTERS, Ernst
[DE/DE]; Gallenweiler Weg 1, 79427 Eschbach (DE).
ACEMOGLU, Murat [CH/CH]; Grellingersstrasse 53,
CH-4052 Basel (CH). LUSTENBERGER, Philipp [CH/
CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel
(CH). SEDELMEIER, Gottfried [DE/DE]; Erlenweg

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

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 4-OXO-OCTAHYDRO-INDOLE-1-CARBOXYLIC ACID METHYL
ESTER AND DERIVATIVES THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates to a process
for the production of (3aR, 4S, 7aR)-4-hydroxy-4-m-
tolylethynyl-octahydro-indole-1-carboxylic acid methyl
ester (I), of carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclo-
hexyl)-alkyl ester enantiomers (II), and of 1-carbalkoxy-4-
ketoperhydroindole enantiomers (III).



WO 2010/018154 A1



MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

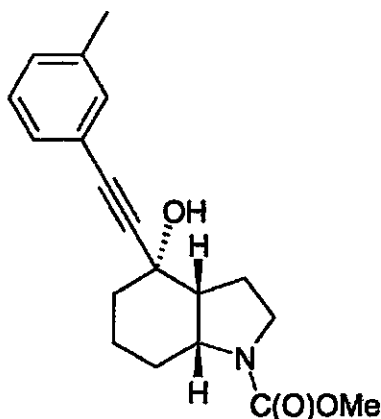
Published:

— with international search report (Art. 21(3))

PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 4-OXO-OCTAHYDRO-INDOLE-1-CARBOXYLIC ACID METHYL ESTER AND DERIVATIVES THEREOF.

The present invention relates to a process for the production of carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-alkyl ester enantiomers and of 1-carbalkoxy-4-ketoperhydroindole enantiomers.

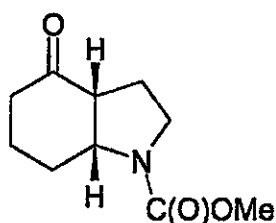
WO 03/47581 discloses a series of acetylene derivatives having activity towards human metabotropic glutamate receptors (mGluRs). In particular, there is disclosed the compound (3aR,4S,7aR)-4-hydroxy-4-m-tolylolethynyl-octahydro-indole-1-carboxylic acid methyl ester, which can be obtained in free base or acid addition salt form and has the formula (I):



(I)

WO 03/47581 also discloses a process for the production of the above compound which involves hydrogenation of a 1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one derivative. The hydrogenation step is cumbersome, low yielding and has poor selectivity for the (3aR,4S,7aR) stereoisomer. An undesirable by-product is also formed.

According to the present invention, there is provided an alternative process for the production of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which comprises reacting 3-ethynyltoluene with a compound of the formula (II) or a salt thereof:

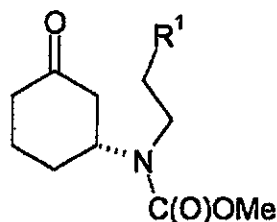


(II)

to form the compound of formula (I) and optionally converting the compound of formula (I) to a pharmaceutically acceptable salt.

The above reaction is preferably performed in the presence of a base which promotes deprotonation of the ethynyl group. In an embodiment, the base is an alkyl lithium reagent such as n-hexyllithium. The reaction may be performed in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran.

A compound of formula (II) may be obtained by cyclisation of a compound of the formula (III) or a salt thereof:



(III)

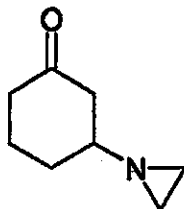
wherein R¹ is a leaving group.

Cyclisation may be performed using a base which deprotonates the 2- position of the cyclohexanone ring. By way of example, the base may comprise a mixture of pyrrolidine and triethylamine. The reaction may be performed in an organic solvent such as toluene.

Suitable leaving groups represented by R¹ will be apparent to those skilled in the art and include, for example, halo, e.g. chloro, bromo or iodo, tosylates, mesylates, alkylsulphonates, e.g. methanesulfonate, and halosulphonates, e.g. fluorosulphonate.

The compound of formula (III) preferably comprises an excess of the (R) enantiomer as depicted in the formula above, more preferably in a substantially pure form of said enantiomer. In an embodiment, the compound of formula (III) comprises greater than 70%, more preferably greater than 90%, more preferably greater than 95% of the (R) enantiomer. The desired enantiomer may be obtained by resolving an enantiomeric mixture, e.g. a racemic mixture, of a compound of formula (III). In an embodiment, resolution is performed using chiral high performance liquid chromatography (HPLC) involving the use of a chiral stationary phase.

A compound of formula (III) may be obtained by reacting a compound of the formula $R^1C(O)OMe$ with a compound of the formula (IV) or a salt thereof:



(IV)

A compound of formula (IV) may be obtained by reacting cyclohexen-2-one with aziridine or a salt thereof. The reaction may be performed in the presence of an organic solvent such as toluene. Suitable procedures are illustrated in the Examples herein.

The invention includes the above processes for making the compound of formula (I) as well as each step thereof and all combinations of sequential steps. As mentioned above, the compound of formula (I) may further be converted to a pharmaceutically acceptable salt form, in particular acid addition salt form. Acid addition salts may be obtained in accordance with known methods, e.g. by addition of acid to the last reaction step or prior to recrystallization.

The invention also relates to the use of the various compounds, e.g. selected from compounds of the formulae (II) and (III), and their salts, for the production of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compound of formula (I) or the intermediate compounds may be purified and/or separated by a conventional manner such as recrystallization, column chromatography, distillation, centrifugal separation, washing or drying.

The compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be formulated with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, to form a pharmaceutical composition.

Pharmaceutical compositions according to the invention may be compositions for enteral, such as nasal, rectal or oral, or parenteral, such as intramuscular or intravenous, administration to warm-blooded animals (human beings and animals) that comprise an effective dose of the pharmacological active ingredient alone or together with a significant amount of a pharmaceutical acceptable carrier. The dose of the active ingredient depends on the species of warm-blooded animal, body weight, age and individual condition, individual pharmacokinetic data, the disease to be treated and the mode of administration.

Pharmaceutical compositions may comprise from approximately 1% to approximately 95%, preferably from approximately 20% to approximately 90%, active ingredient. Pharmaceutical compositions according to the invention may be, for example, in unit dose form, such as in the form of ampoules, vials, suppositories, dragees, tablets or capsules.

Alternatively compounds may be administered e.g. topically in the form of a cream, gel or the like, or by inhalation, e.g. in dry powder form.

Examples for compositions comprising an agent of the invention include, e.g. a solid dispersion, an aqueous solution, e.g. containing a solubilising agent, a microemulsion and a suspension of an agent of the invention. The composition may be buffered to a pH in the range of e.g. from 3.5 to 9.5, by a suitable buffer.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be prepared in a manner known per se, for example by means of conventional dissolving, lyophilizing, mixing, granulating or confectioning processes.

A compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof are useful in the treatment of disorders associated with irregularities of the glutamatergic signal transmission,

and of nervous system disorders mediated full or in part by mGluR5. Activity towards mGluRs can be determined according to any of the procedures described in WO 03/047581.

Disorders associated with irregularities of the glutamatergic signal transmission are for example epilepsy, cerebral ischemias, especially acute ischemias, ischemic diseases of the eye, muscle spasms such as local or general spasticity and, in particular, convulsions or pain.

Nervous system disorders mediated full or in part by mGluR5 include, for example acute, traumatic and chronic degenerative processes of the nervous system, such as Parkinson's disease, senile dementia, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis, psychiatric diseases such as schizophrenia and anxiety, depression, pain, itch and drug abuse, e.g. alcohol and nicotine abuse and cocaine use disorders.

For all the above mentioned indications, the appropriate dosage will of course vary depending upon, for example, the compound employed, the host, the mode of administration and the nature and severity of the condition being treated. However, in general, satisfactory results in animals are indicated to be obtained at a daily dosage of from about 0.5 to about 100 mg/kg animal body weight. In larger mammals, for example humans, an indicated daily dosage is in the range from about 5 to 1500 mg, preferably about 10 to about 1000 mg of the compound conveniently administered in divided doses up to 4 times a day or in sustained release form.

A compound of formula (I) can be administered either alone, or in combination with other pharmaceutical agents effective in the treatment of conditions mentioned above.

For the indication pain, compounds of the invention can be used in combination with analgesic agents (opiates) or with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as Rofecoxib (Vioxx®), Celecoxib (Celebrex®) or Lumiracoxib (Prexige®).

For the indication nicotine use disorders, compounds of the invention can be used in combination with bupropione (Zyban®).

The invention also provides a composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a relatively minor proportion of one or more intermediate compounds, e.g. selected from compounds of formulae (II), (III) and (IV), and salts thereof.

The following Examples illustrate the invention.

3-(1-aziridinyl) cyclohexanone is synthesized according to literature (J.E. Dolfini et al., Tetrahedron Letters, No 25, pp. 2053-2058, 1965)

Example 1-5: Synthesis of carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-alkyl ester

21.6 mmol 3-(1-aziridinyl) cyclohexanone are dissolved in 15 ml toluene and cooled down to 0°C. To the clear solution 21.6 mmol alkyl chloroformate are added within 20 minutes (exothermic reaction). The temperature is kept between 0 -10°C. The yellowish to brown solution is warmed up to room temperature and stirred for further 1 hour. Solvent and excess reagents are removed under vacuum (60°C/20 mbar) and the remaining oil is treated three times with 5 ml toluene to remove not reacted alkyl chloroformate under vacuum yielding:

4.95 g carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-methyl ester	(example 1)
5.22 g carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-ethyl ester	(example 2)
5.53 g carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-propyl ester	(example 3)
5.92 g carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-butyl ester	(example 4)
6.27 g carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-neopentyl ester	(example 5)

Example 6-15: Synthesis of (R)- and (S)- carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-alkyl ester

5 g racemic carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-alkyl ester are dissolved in 50 ml heptane/2-propanol = 1/1 (V/V) and injected onto a preparative Chiralpak-AD column (particle size: 20 µm, column dimensions: 30 cm length x 10 cm I.D.). Using heptane/2-propanol/methanol = 90/7.5/2.5 (V/V/V) as the mobile phase at room temperature and a flow rate of 400 ml/min, baseline separation is achieved within 60 min while the R-enantiomer elutes always prior to its S-enantiomer. A second chromatographic run is performed under

identical conditions and the corresponding fractions are combined. The solvents are removed under vacuum yielding:

4.6 g (R)- carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-methyl ester (example 6)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 (m, 1 H) 1.79 (m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.13 (d, *J*=1.53 Hz, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.31 (dt, 1 H) 2.81 (br. m., 1 H) 3.49 (t, *J*=7.17 Hz, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 3.61 - 3.68 (m, 2 H) 3.89 - 3.98 (m, 1 H)

4.5 g (S)- carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-methyl ester (example 7)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 (m, 1 H) 1.79 (m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.13 (d, *J*=1.53 Hz, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.31 (dt, 1 H) 2.81 (br. m., 1 H) 3.49 (t, *J*=7.17 Hz, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 3.61 - 3.68 (m, 2 H) 3.89 - 3.98 (m, 1 H)

4.2 g (R)- carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-ethyl ester (example 8)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 (t, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.47 (m, 1 H) 1.78 (m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.12 (dd, *J*=14.27, 1.91 Hz, 1 H) 2.25 (d, 1 H) 2.31 (dt, *J*=14.04, 7.02 Hz, 1 H) 2.80 (br. m., 1 H) 3.49 (t, *J*=7.25 Hz, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.93 (m, 1 H) 4.05 (q, *J*=7.02 Hz, 2 H)

4.4 g (S)- carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-ethyl ester (example 9)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 (t, *J*=7.02 Hz, 3 H) 1.47 (m, 1 H) 1.78 (m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.12 (dd, *J*=14.27, 1.91 Hz, 1 H) 2.25 (d, 1 H) 2.31 (dt, *J*=14.04, 7.02 Hz, 1 H) 2.80 (br. m., 1 H) 3.49 (t, *J*=7.25 Hz, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.93 (m, 1 H) 4.05 (q, *J*=7.02 Hz, 2 H)

3.8 g (R)- carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-propyl ester (example 10)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.47 (qt, *J*=13.49, 3.87 Hz, 1 H) 1.58 (m, *J*=7.25, 7.00, 7.00, 7.00, 7.00 Hz, 2 H) 1.79 (br. m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.12 (m, 1 H) 2.25 (br. m, 1 H) 2.29 (dt, *J*=14.04, 7.02 Hz, 1 H) 2.79 (br. m., 1 H) 3.50 (m, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.85 - 4.09 (m, 3 H)

3.8 g (S)- carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-propyl ester (example 11)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.47 (qt, *J*=13.49, 3.87 Hz, 1 H) 1.58 (m, *J*=7.25, 7.00, 7.00, 7.00, 7.00 Hz, 2 H) 1.79 (br. m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.12 (m, 1 H) 2.25 (br. m, 1 H) 2.29 (dt, *J*=14.04, 7.02 Hz, 1 H) 2.79 (br. m., 1 H) 3.50 (m, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.85 - 4.09 (m, 3 H)

3.2 g (R)- carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-butyl ester (example 12)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.32 (sxt, *J*=7.42 Hz, 2 H) 1.47 (m, *J*=13.54, 3.76 Hz, 1 H) 1.55 (m, 2 H) 1.78 (br. s., 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.12 (dd, *J*=14.19, 1.68 Hz, 1 H) 2.25 (br. m, 1 H) 2.31 (dt, *J*=14.11, 6.33 Hz, 1 H) 2.81 (br. m., 1 H) 3.49 (t, *J*=7.17 Hz, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.93 (m, 1 H) 4.00 (t, *J*=6.41 Hz, 2 H)

3.4 g (S)- carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-butyl ester (example 13)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.32 (sxt, *J*=7.42 Hz, 2 H) 1.47 (m, *J*=13.54, 3.76 Hz, 1 H) 1.55 (m, 2 H) 1.78 (br. s., 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.12 (dd, *J*=14.19, 1.68 Hz, 1 H) 2.25 (br. m, 1 H) 2.31 (dt, *J*=14.11, 6.33 Hz, 1 H) 2.81 (br. m., 1 H) 3.49 (t, *J*=7.17 Hz, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.93 (m, 1 H) 4.00 (t, *J*=6.41 Hz, 2 H)

4.8 g (R)- carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-neopentyl ester (example 14)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 (s, 9 H) 1.47 (m, 1 H) 1.79 (br. m., 1 H) 1.94 (br. m., 2 H) 2.13 (m, 1 H) 2.24 (br. m, 1 H) 2.31 (dt, *J*=14.04, 6.10 Hz, 1 H) 2.82 (br. m, 1 H) 3.52 (t, *J*=7.17 Hz, 2 H) 3.64 (m, 2 H) 3.73 (br. m., 2 H) 3.94 (m, 1 H)

5.2 g (S)- carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-neopentyl ester (example 15)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 (s, 9 H) 1.47 (m, 1 H) 1.79 (br. m., 1 H) 1.94 (br. m., 2 H) 2.13 (m, 1 H) 2.24 (br. m, 1 H) 2.31 (dt, *J*=14.04, 6.10 Hz, 1 H) 2.82 (br. m, 1 H) 3.52 (t, *J*=7.17 Hz, 2 H) 3.64 (m, 2 H) 3.73 (br. m., 2 H) 3.94 (m, 1 H)

Example 16-20: Synthesis of 1-carbalkoxy-4-ketoperhydroindole

15 mmol carbamic acid (2-chloroethyl)(3-oxocyclohexyl)-alkyl ester are dissolved in 15 ml methylene chloride. To the orange coloured solution 1.07 g pyrrolidine and 1.52 g triethylamine are added. The reaction mixture is stirred 16 h at room temperature and finally diluted with 45 ml isopropyl acetate and 30 ml of water. Under stirring the pH of the emulsion is adjusted to pH = 2 and stirring is continued for further 30 min. After phase separation the aqueous phase is extracted two times with 20 ml isopropyl acetate and the combined organic phase is washed three times with 20 ml water each. The solvent is removed under vacuum (50°C/20 mbar) yielding:

2.55 g 1-carbmethoxy-4-ketoperhydroindole	(example 16)
2.70 g 1-carbethoxy-4-ketoperhydroindole	(example 17)
2.98 g 1-carbpropoxy-4-ketoperhydroindole	(example 18)
3.15 g 1-carbbutoxy-4-ketoperhydroindole	(example 19)
3.34 g 1-carbneopentox-4-ketoperhydroindole	(example 20)

Example 21-30: Synthesis of (S,S)- and (R,R)- 1-carbalkoxy-4-ketoperhydroindole

5 g racemic 1-carbalkoxy-4-ketoperhydroindole are dissolved in 50 ml heptane/2-propanol = 1/1 (V/V) and injected onto a preparative Chiralpak-AD column (particle size: 20 μ m, column dimensions: 30 cm length x 10 cm I.D.). Using heptane/2-propanol/methanol = 90/7.5/2.5 (V/V/V) as the mobile phase at room temperature and a flow rate of 400 ml/min, baseline separation is achieved within 60 min while the S,S-enantiomer elutes always prior to its R,R-enantiomer. The solvents are removed under vacuum yielding:

2.5 g (S,S)- 1-carbmethoxy-4-ketoperhydroindole (example 21)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 (br. m., 2 H) 1.73 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.01 (m, 1 H) 2.14 (m, 1 H) 2.19 (m, 1 H) 2.37 (td, *J*=10.76, 5.65 Hz, 1 H) 2.82 (m, 1 H) 3.29 (m, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 4.04 (m, 1 H)

2.4 g (R,R)- 1-carbmethoxy-4-ketoperhydroindole (example 22)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 (br. m., 2 H) 1.73 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.01 (m, 1 H) 2.14 (m, 1 H) 2.19 (m, 1 H) 2.37 (td, *J*=10.76, 5.65 Hz, 1 H) 2.82 (m, 1 H) 3.29 (m, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 4.04 (m, 1 H)

1.5 g (S,S)- 1-carbethoxy-4-ketoperhydroindole (example 23)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H) 1.57 (m, 2 H) 1.75 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.02 (d, *J*=4.58 Hz, 1 H) 2.13 (m, 1 H) 2.19 (m, 1 H) 2.38 (td, *J*=10.64, 5.57 Hz, 1 H) 2.83 (m, 1 H) 3.28 (m, 2 H) 4.03 (m, 3 H)

2.4 g (R,R)- 1-carbethoxy-4-ketoperhydroindole (example 24)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.16 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H) 1.57 (m, 2 H) 1.75 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.02 (d, *J*=4.58 Hz, 1 H) 2.13 (m, 1 H) 2.19 (m, 1 H) 2.38 (td, *J*=10.64, 5.57 Hz, 1 H) 2.83 (m, 1 H) 3.28 (m, 2 H) 4.03 (m, 3 H)

2.3 g (S,S)- 1-carbpropoxy-4-ketoperhydroindole (example 25)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.56 (m, 4 H) 1.76 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.02 (m, 1 H) 2.14 (br. m, 1 H) 2.05 (m, 1 H) 2.36 (dt, *J*=10.68, 5.34 Hz, 1 H) 2.83 (m, 1 H) 3.29 (m, 2 H) 3.93 (m, 2 H) 4.04 (m, 1 H)

2.1 g (R,R)- 1-carbpropoxy-4-ketoperhydroindole (example 26)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.56 (m, 4 H) 1.76 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.02 (m, 1 H) 2.14 (br. m, 1H) 2.05 (m, 1 H) 2.36 (dt, *J*=10.68, 5.34 Hz, 1 H) 2.83 (m, 1 H) 3.29 (m, 2 H) 3.93 (m, 2 H) 4.04 (m, 1 H)

2.3 g (S,S)- 1-carbbutoxy-4-ketoperhydroindole (example 27)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.32 (dq, *J*=14.97, 7.42 Hz, 2 H) 1.54 (m, 4 H) 1.75 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.02 (m, 1 H) 2.13 (br. m, 1 H) 2.19 (m, 1H) 2.73 (dt, *J*=10.83, 5.42 Hz, 1 H) 2.83 (m, 1 H) 3.29 (m, 2 H) 3.99 (m, 3 H)

2.0 g (R,R)- 1-carbbutoxy-4-ketoperhydroindole (example 28)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 1.32 (dq, *J*=14.97, 7.42 Hz, 2 H) 1.54 (m, 4 H) 1.75 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.02 (m, 1 H) 2.13 (br. m, 1 H) 2.19 (m, 1H) 2.73 (dt, *J*=10.83, 5.42 Hz, 1 H) 2.83 (m, 1 H) 3.29 (m, 2 H) 3.99 (m, 3 H)

1.7 g (S,S)- 1-carbneopentoxo-4-ketoperhydroindole (example 29)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 (s, 9 H) 1.59 (m, 2 H) 1.75 (br. sm, 1 H) 1.90 (m, 1 H) 2.03 (m, 1 H) 2.14 (br. M, 1H) 2.20 (m, 1 H) 2.36 (dt, *J*=10.83, 5.34 Hz, 1 H) 2.84 (m, 1 H) 3.33 (m, 2 H) 3.68 (br. m, 2 H) 4.07 (br. m., 1 H)

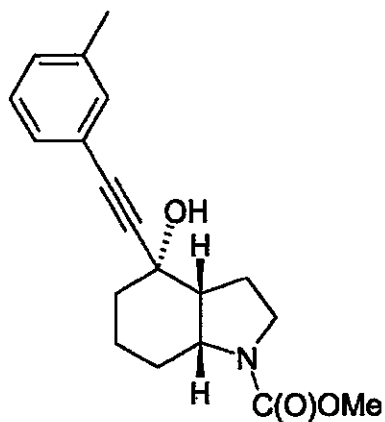
1.5 g (R,R)- 1-carbneopentoxo-4-ketoperhydroindole (example 30)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 (s, 9 H) 1.59 (m, 2 H) 1.75 (br. sm, 1 H) 1.90 (m, 1 H) 2.03 (m, 1 H) 2.14 (br. M, 1H) 2.20 (m, 1 H) 2.36 (dt, *J*=10.83, 5.34 Hz, 1 H) 2.84 (m, 1 H) 3.33 (m, 2 H) 3.68 (br. m, 2 H) 4.07 (br. m., 1 H)

13

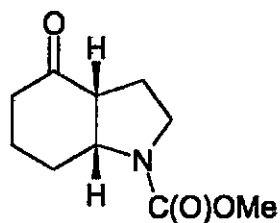
Claims

1. A process for the production of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

which comprises reacting 3-ethynyltoluene with a compound of the formula (II) or a salt thereof:

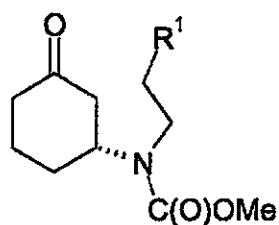


(II)

to form the compound of formula (I) and optionally converting the compound of formula (I) to a pharmaceutically acceptable salt.

2. A process according to claim 1, wherein the compound of formula (II) is obtained by cyclisation of a compound of the formula (III) or a salt thereof:

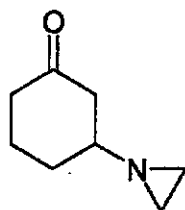
12



(III)

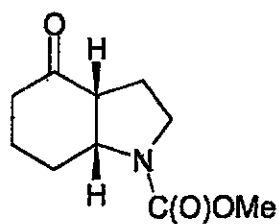
wherein R^1 is a leaving group.

3. A process according to claim 2, wherein the compound of formula (III) is obtained by reacting a compound of the formula $R^1C(O)OMe$ with a compound of the formula (IV) or a salt thereof:



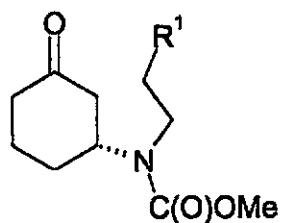
(IV)

4. A process according to claim 3, wherein the compound of formula (IV) is obtained by reacting cyclohexen-2-one with aziridine or a salt thereof.
5. A process according to any preceding claim, which further comprises formulating the compound of formula (I) into a pharmaceutical composition.
6. A process for the production of a compound of the formula (II) or a salt thereof:



(II)

which comprises cyclisation of a compound of the formula (III) or a salt thereof:

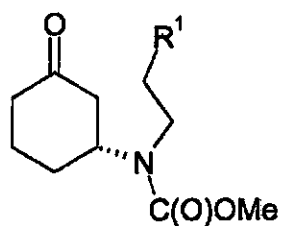


(III)

wherein R¹ is a leaving group.

7. A process according to claim 6, wherein the compound of formula (III) is obtained according to claim 3 or claim 4.

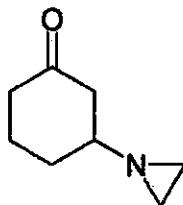
8. A process for the production of a compound of the formula (III) or a salt thereof:



(III)

wherein R¹ is a leaving group;

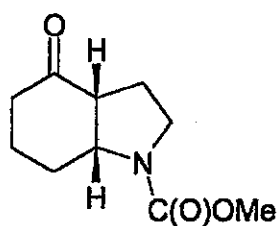
which comprises reacting a compound of the formula R¹C(O)OMe with a compound of the formula (IV) or a salt thereof:



(IV)

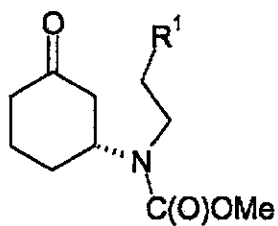
9. A process according to claim 8, wherein the compound of formula (IV) is obtained according to claim 4.

10. A compound of the formula (II) or a salt thereof:



(II)

11. A compound of the formula (III) or a salt thereof:



(III)

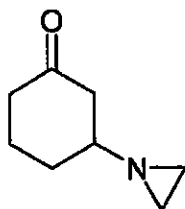
wherein R^1 is a leaving group, e.g. halo.

12. Use of a compound of claim 10 or claim 11, for the manufacture of a compound of the formula (I) as defined in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. Use of a compound of the formula (IV) or a salt thereof:

15

15



(IV)

for the manufacture of a compound of the formula (I) as defined in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. Use of cyclohexen-2-one, aziridine or a salt thereof for the manufacture of a compound of the formula (I) as defined in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/060351

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/08 C07C271/24 C07D203/14

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)

C07D C07C

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, WPI Data, BEILSTEIN 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.
Y	WO 03/047581 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GASPARINI FABRIZIO [CH];) 12 June 2003 (2003-06-12) cited in the application page 8 - page 10; example 1	1-14
Y	DOLFINI J E ET AL: "Aziridinyl compounds as intermediates in pyrrolidine synthesis" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 6, no. 25, 1 January 1965 (1965-01-01), pages 2053-2058, XP025402190 ISSN: 0040-4039 [retrieved on 1965-01-01] cited in the application the whole document; in particular, pages 2056-2057 ----- -/-	1-14

☒ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2009

Date of mailing of the international search report

07/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/060351

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEPULVEDA-ARQUES J ET AL: "Stereoselective Ring Transformation of N-Alkyl Aziridines into Oxazolidin-2-ones" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 52, no. 6, 5 February 1996 (1996-02-05), pages 2097-2102, XP004104440 ISSN: 0040-4020 the whole document; in particular, page 2099, the first two lines and the following table and page 2101, the first two lines	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/060351

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03047581	A	12-06-2003	AT 327755 T 15-06-2006
		AU 2002358585 A1 17-06-2003	
		BR 0214666 A 03-11-2004	
		CA 2466560 A1 12-06-2003	
		CN 1592623 A 09-03-2005	
		CN 101366714 A 18-02-2009	
		DE 60211944 T2 16-05-2007	
		DK 1453512 T3 28-08-2006	
		EC SP045139 A 23-07-2004	
		EP 1453512 A1 08-09-2004	
		ES 2263842 T3 16-12-2006	
		HK 1071510 A1 29-12-2006	
		HU 0402191 A2 28-02-2005	
		JP 4176020 B2 05-11-2008	
		JP 2005514381 T 19-05-2005	
		JP 2008303226 A 18-12-2008	
		KR 20050044657 A 12-05-2005	
		MX PA04005456 A 11-10-2004	
		NO 327005 B1 06-04-2009	
		NZ 533266 A 25-02-2005	
		PT 1453512 E 31-10-2006	
		RU 2341515 C2 20-12-2008	
		US 2008146647 A1 19-06-2008	
		US 2005065191 A1 24-03-2005	
		ZA 200403713 A 10-08-2005	

17

**SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE
COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
18 de Febrero de 2010 (18.02.2010)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/018154 A1

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patente:

C07D 209/08 (2006.01) C07D 203/14 (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2009/060351

(22) Fecha de Presentación Internacional:

10 de Agosto de 2009 (10.08.2009)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad

61/088,156 12 de Agosto de 2008 (12.08.2008) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **KUESTERS, Ernst** [DE/DE]; Gallenweiler Weg 1, 79427 Eschbach (DE). **ACEMOGLU, Murat** [CH/CH]; Grellingerstrasse 53, CH-4052 Basilea (CH). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach CH-4002 Basilea (CH). **SEDELMEIER, Gottfried** [DE/DE]; Erlenweg 11, 79227 Schallstadt (DE). **SCHMIDT, Beat** [CH/CH]; Maiengasse 27, CH-4123 Allschwil (CH). **PENN, Gerhard** [AT/CH]; Im Lohgraben 28, CH-4104 Oberwil (CH).

(74) Agente : **JEFFRIES, Charles**; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

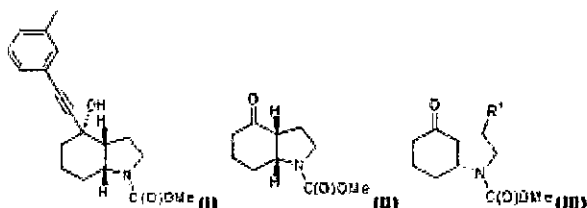
(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse las enmiendas (Regla 48.2(h))

(54) Título : **PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DEL METIL-ÉSTER DEL ÁCIDO 4-OXO-OCTAHIDRO-INDOL-1-CARBOCÍCLICO Y DERIVADOS DEL MISMO**



(57) Resumen:

La presente invención se refiere a un proceso para la producción de metil-éster del ácido (3aR,4S,7aR)-4-hidroxi-4-m-tolil-etinil-octahidro-indol-1-carboxílico (I), de enantiómeros de (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-alquil-éster del ácido carbámico (II), y de enantiómeros de 1-carbalcoxi-4-cetoperhidro-indol (III).

WO 2010/018154 A1

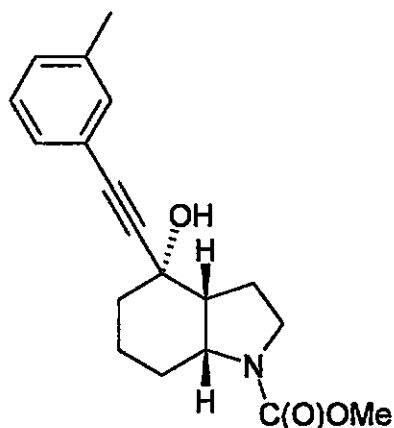
18

PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DEL METIL-ÉSTER DEL
ÁCIDO 4-OXO-OCTAHIDRO-INDOL-1-CARBOCÍCLICO Y
DERIVADOS DEL MISMO

5 La presente invención se refiere a un proceso para la producción de enantiómeros de (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-alquil-éster del ácido carbámico y de enantiómeros de 1-carbalcoxi-4-cetoperhidro-indol.

10 La Publicación Internacional Número WO 03/47581 da a conocer una serie de derivados de acetileno que tienen actividad hacia los receptores de glutamato metabotrópico humano (mGluRs). En particular, se da a conocer el compuesto de metil-éster del ácido (3aR,4S,7aR)-4-hidroxi-4-m-tolil-etinil-octahidro-indol-1-carboxílico, el cual se puede obtener en forma de base libre o de sal de adición

15 de ácido, y tiene la fórmula (I):

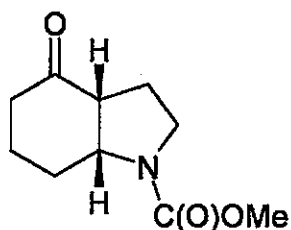


25 La Publicación Internacional Número WO 03/47581 también da a conocer un proceso para la producción del compuesto anterior, el

cual involucra la hidrogenación de un derivado de 1,5,6,7-tetrahidro-indol-4-ona. El paso de hidrogenación es problemático, de bajo rendimiento, y tiene una pobre selectividad para el estereoisómero (3aR,4S,7aR). También se forma un sub-producto indeseable.

5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso alternativo para la producción de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende hacer reaccionar 3-etinil-tolueno con un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo:

10



15

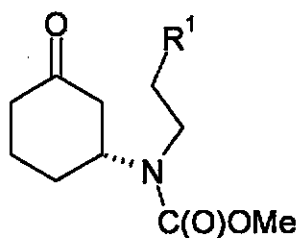
(II)

para formar el compuesto de la fórmula (I), y opcionalmente convertir el compuesto de la fórmula (I) hasta una sal farmacéuticamente aceptable.

20 La reacción anterior de preferencia se lleva a cabo en la presencia de una base, la cual promueve la desprotonación del grupo etinilo. En una modalidad, la base es un reactivo de tioalquilo, tal como n-tiohexilo. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente aprótico, tal como tetrahidrofurano.

25 Un compuesto de la fórmula (II) se puede obtener mediante la ciclación de un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:

19



(III)

en donde R¹ es un grupo saliente.

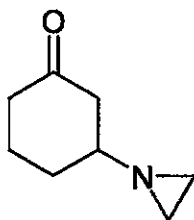
La ciclación se puede llevar a cabo utilizando una base, la cual desprotona la posición 2 del anillo de ciclohexanona. A manera de ejemplo, la base puede comprender una mezcla de pirrolidina y trietil-amina. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente orgánico, tal como tolueno.

Los grupos salientes adecuados representados por R¹ serán evidentes para los expertos en este campo, e incluyen, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, tosilatos, mesilatos, alquil-sulfonatos, por ejemplo, metan-sulfonato, y halo-sulfonatos, por ejemplo, fluoro-sulfonato.

El compuesto de la fórmula (III) de preferencia comprende un exceso del enantiómero (R), como se ilustra en el fórmula anterior, más preferiblemente en una forma sustancialmente pura de dicho enantiómero. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (III) comprende más del 70 por ciento, más preferiblemente más del 90 por ciento, más preferiblemente más del 95 por ciento del enantiómero (R). El enantiómero deseado se puede obtener mediante la resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, una mezcla racémica, de un compuesto de la fórmula (III). En una modalidad, la

resolución se lleva a cabo utilizando cromatografía de líquidos de alto rendimiento quiral (HPLC), que involucra el uso de una fase estacionaria quiral.

Un compuesto de la fórmula (III) se puede obtener mediante la
5 reacción de un compuesto de la fórmula $R^1C(O)OMe$ con un compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo:



(IV)

Un compuesto de la fórmula (IV) se puede obtener mediante la
reacción de ciclohexen-2-ona con aziridina o una sal de la misma. La
reacción se puede llevar a cabo en la presencia de un solvente
15 orgánico, tal como tolueno. Los procedimientos adecuados se
ilustran en los Ejemplos de la presente.

La invención incluye los procesos anteriores para la
elaboración del compuesto de la fórmula (I), así como cada paso de
los mismos, y todas las combinaciones de pasos secuenciales. Como
20 se menciona anteriormente, el compuesto de la fórmula (I) se puede
convertir adicionalmente hasta una forma de sal farmacéuticamente
aceptable, en particular una forma de sal de adición de ácido. Las
sales de adición de ácido se pueden obtener de acuerdo con los
métodos conocidos, por ejemplo, mediante la adición de ácido al
25 último paso de reacción o antes de la recristalización.



La invención también se refiere al uso de los diferentes compuestos, por ejemplo, seleccionados a partir de los compuestos de las fórmulas (II) y (III), y sus sales, para la producción de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de la fórmula (I), o los compuestos intermediarios, se pueden purificar y/o separar de una manera convencional, tal como recristalización, cromatografía en columna, destilación, separación centrífuga, lavado, o secado.

El compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para formar una composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser composiciones para su administración enteral, tal como nasal, rectal u oral, o parenteral, tal como intramuscular o intravenosa, a animales de sangre caliente (seres humanos y animales), las cuales comprenden una dosis efectiva del ingrediente activo farmacológico solo o junto con una cantidad significativa de un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosis del ingrediente activo depende de la especie de animal de sangre caliente, del peso corporal, de la edad y de la condición individual, de los datos farmacocinéticos individuales, de la enfermedad que se vaya a tratar, y del modo de administración.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender de

aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 95 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 90 por ciento de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden
5 estar, por ejemplo, en una forma de dosis unitaria, tal como en la forma de ampolletas, frascos, supositorios, grageas, tabletas o cápsulas.

De una manera alternativa, los compuestos se pueden administrar, por ejemplo, tópicamente en la forma de una crema, gel
10 o similares, o mediante inhalación, por ejemplo, en una forma de polvo seco.

Los ejemplos para las composiciones que comprenden un agente de la invención incluyen, por ejemplo, una dispersión sólida, una solución acuosa, por ejemplo, que contiene un agente
15 solubilizante, una microemulsión y una suspensión de un agente de la invención. La composición se puede regular hasta un pH en el intervalo, por ejemplo, de 3.5 a 9.5, mediante un regulador adecuado.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se
20 pueden preparar de una manera conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de los procesos convencionales de disolución, liofilización, mezcla, granulación, o confitería.

Un compuesto de la fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son útiles en el tratamiento de los trastornos
25 asociados con irregularidades de la transmisión de la señal

glutamatérgica, y de los trastornos del sistema nervioso mediados total o parcialmente por mGluR5. La actividad hacia los mGluRs se puede determinar de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la Publicación Internacional Número WO 03/047581.

5 Los trastornos asociados con las irregularidades de la transmisión de la señal glutamatérgica son, por ejemplo, epilepsia, isquemias cerebrales, en especial isquemias agudas, enfermedades isquémicas de los ojos, espasmos musculares, tales como espasticidad local o general y, en particular, convulsiones o dolor.

10 Los trastornos del sistema nervioso mediados total o parcialmente por mGluR5 incluyen, por ejemplo, procesos degenerativos agudos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como enfermedad de Parkinson, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y
15 esclerosis múltiple, enfermedades psiquiátricas, tales como esquizofrenia y ansiedad, depresión, dolor, comezón, y abuso de drogas, por ejemplo, abuso de alcohol y nicotina, y trastornos por el uso de cocaína.

Para todas las indicaciones anteriormente mencionadas, la
20 dosificación apropiada, desde luego, variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y gravedad de la condición que se esté tratando. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria de
25 aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo

de peso corporal del animal. En los mamíferos superiores, por ejemplo, en los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 5 a 1,500 miligramos, de preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 1,000 miligramos del compuesto, convenientemente administrados en dosis divididas hasta 4 veces al día, o en una forma de liberación sostenida.

Un compuesto de la fórmula (I) se puede administrar ya sea solo, o en combinación con otros agentes farmacéuticos efectivos en el tratamiento de las condiciones mencionadas anteriormente.

Para la indicación de dolor, los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con agentes analgésicos (opiatos) o con fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), tales como Rofecoxib (Vioxx®), Celecoxib (Celebrex®) o Lumiracoxib (Prexige®).

Para la indicación de trastornos por el uso de nicotina, los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con bupropiona (Zyban®).

La invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una proporción relativamente menor de uno o más compuestos intermediarios, por ejemplo, seleccionados a partir de los compuestos de las fórmulas (II), (III), y (IV), y sales de los mismos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

22

La 3-(1-aziridinil)-ciclohexanona se sintetiza de acuerdo con la literatura (J.E. Dolfini y colaboradores, Tetrahedron Letters, No. 25, páginas 2053-2058, 1965)

Ejemplo 1-5: Síntesis de (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-alquil-éster del ácido carbámico

21.6 milimoles de 3-(1-aziridinil)-ciclohexanona se disuelven en 15 mililitros de tolueno, y se enfrían a 0°C. A la solución transparente, se le agregan 21.6 milimoles de cloroformato de alquilo dentro de 20 minutos (reacción exotérmica). La temperatura se mantiene entre 0°C y 10°C. La solución amarillenta a café se calienta hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 1 hora adicional. El solvente y el exceso de reactivos se remueven al vacío (60°C/20 mbar), y el aceite restante se trata tres veces con 5 mililitros de tolueno para remover el cloroformato de alquilo sin reaccionar al vacío, proporcionando:

- 4.95 gramos de (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-metil-éster del ácido carbámico (Ejemplo 1)
- 5.22 gramos de (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-etil-éster del ácido carbámico (Ejemplo 2)
- 5.53 gramos de (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-propil-éster del ácido carbámico (Ejemplo 3)
- 5.92 gramos de (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-butil-éster del ácido carbámico (Ejemplo 4)
- 6.27 gramos de (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-neopentil-éster del ácido carbámico (Ejemplo 5)

Ejemplo 6-15: Síntesis de (R)- y (S)- (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-alquil-éster del ácido carbámico

5 gramos de (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-alquil-éster del ácido carbámico racémico se disuelven en 50 mililitros de heptano/2-propanol = 1/1 (volumen/volumen), y se inyectan sobre una columna Chiralpak-AD de preparación (tamaño de partículas: 20 micras, dimensiones de la columna: 30 centímetros de longitud x 10 centímetros de diámetro interno). Utilizando heptano/2-propanol/metanol = 90/7.5/2.5 (volumen/volumen/volumen) como la fase móvil a temperatura ambiente, y una velocidad de flujo de 400 mililitros/minuto, la separación de la línea base se logra dentro de 60 minutos mientras que el enantiómero R se eluye siempre antes que su enantiómero S. Se lleva a cabo una segunda ejecución cromatográfica bajo condiciones idénticas, y se combinan las fracciones correspondientes. Los solventes se remueven al vacío, proporcionando:

4.6 gramos de (R)- (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-metil-éster del ácido carbámico (Ejemplo 6)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 (m, 1 H) 1.79 (m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.13 (d, J = 1.53 Hz, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.31 (dt, 1 H) 2.81 (br. m., 1 H) 3.49 (t, J = 7.17 Hz, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 3.61 - 3.68 (m, 2 H) 3.89 - 3.98 (m, 1 H)

4.5 gramos de (S)- (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-metil-éster del ácido carbámico (Ejemplo 7)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.47 (m, 1 H) 1.79 (m, 1

23

H) 1.92 (m, 2 H) 2.13 (d, $J = 1.53$ Hz, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.31 (dt, 1 H) 2.81 (br. m., 1 H) 3.49 (t, $J = 7.17$ Hz, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 3.61 - 3.68 (m, 2 H) 3.89 - 3.98 (m, 1 H)

5 4.2 gramos de (R)- (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-etil-éster del ácido carbámico (Ejemplo 8)

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.17 (t, $J = 7.02$ Hz, 3 H) 1.47 (m, 1 H) 1.78 (m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.12 (dd, $J = 14.27$, 1.91 Hz, 1 H) 2.25 (d, 1 H) 2.31 (dt, $J = 14.04$, 7.02 Hz, 1 H) 2.80 (br. m., 1 H) 3.49 (t, $J = 7.25$ Hz, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.93 (m, 1 H) 4.05 (q, $J = 7.02$ Hz, 2 H)

10

4.4 gramos de (S)- (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-etil-éster del ácido carbámico (Ejemplo 9)

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.17 (t, $J = 7.02$ Hz, 3 H) 1.47 (m, 1 H) 1.78 (m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.12 (dd, $J = 14.27$, 1.91 Hz, 1 H) 2.25 (d, 1 H) 2.31 (dt, $J = 14.04$, 7.02 Hz, 1 H) 2.80 (br. m., 1 H) 3.49 (t, $J = 7.25$ Hz, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.93 (m, 1 H) 4.05 (q, $J = 7.02$ Hz, 2 H)

15

3.8 gramos de (R)- (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-propil-éster del ácido carbámico (Ejemplo 10)

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.88 (t, $J = 7.40$ Hz, 3 H) 1.47 (qt, $J = 13.49$, 3.87 Hz, 1 H) 1.58 (m, $J = 7.25$, 7.00, 7.00, 7.00, 7.00 Hz, 2 H) 1.79 (br. m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.12 (m, 1H) 2.25 (br. m, 1 H) 2.29 (dt, $J = 14.04$, 7.02 Hz, 1 H) 2.79 (br. m., 1 H) 3.50 (m, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.85 - 4.09 (m, 3 H)

20

25 3.8 gramos de (S)- (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-propil-éster

del ácido carbámico

(Ejemplo 11)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, J = 7.40 Hz, 3 H)
 1.47 (qt, J = 13.49, 3.87 Hz, 1 H) 1.58 (m, J = 7.25, 7.00, 7.00, 7.00,
 7.00 Hz, 2 H) 1.79 (br. m, 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.12 (m, 1H) 2.25 (br.
 5 m, 1 H) 2.29 (dt, J = 14.04, 7.02 Hz, 1 H) 2.79 (br. m., 1 H) 3.50 (m,
 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.85 - 4.09 (m, 3 H)

3.2 gramos de (R)- (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-butil-éster
 del ácido carbámico

(Ejemplo 12)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, J = 7.40 Hz, 3 H)
 10 1.32 (sexteto, J = 7.42 Hz, 2 H) 1.47 (m, J = 13.54, 3.76 Hz, 1 H)
 1.55 (m, 2 H) 1.78 (br. s., 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.12 (dd, J = 14.19,
 1.68 Hz, 1 H) 2.25 (br. m, 1 H) 2.31 (dt, J = 14.11, 6.33 Hz, 1 H) 2.81
 (br. m., 1 H) 3.49 (t, J = 7.17 Hz, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.93 (m, 1 H)
 4.00 (t, J = 6.41 Hz, 2 H)

15 3.4 gramos de (S)- (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-butil-éster
 del ácido carbámico

(Ejemplo 13)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, J = 7.40 Hz, 3 H)
 1.32 (sexteto, J = 7.42 Hz, 2 H) 1.47 (m, J = 13.54, 3.76 Hz, 1 H)
 1.55 (m, 2 H) 1.78 (br. s., 1 H) 1.92 (m, 2 H) 2.12 (dd, J = 14.19,
 20 1.68 Hz, 1 H) 2.25 (br. m, 1 H) 2.31 (dt, J = 14.11, 6.33 Hz, 1 H) 2.81
 (br. m., 1 H) 3.49 (t, J = 7.17 Hz, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 3.93 (m, 1 H)
 4.00 (t, J = 6.41 Hz, 2 H)

4.8 gramos de (R)- (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-neopentil-
 éster del ácido carbámico

(Ejemplo 14)

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 (s, 9 H) 1.47 (m, 1 H)

1.79 (br. m., 1 H) 1.94 (br. m., 2 H) 2.13 (m, 1 H) 2.24 (br. m, 1 H)
 2.31 (dt, J = 14.04, 6.10 Hz, 1 H) 2.82 (br. m, 1 H) 3.52 (t, J = 7.17
 Hz, 2 H) 3.64 (m, 2 H) 3.73 (br. m., 2 H) 3.94 (m, 1 H)

5.2 gramos de (S)- (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-neopentil-
 5 éster del ácido carbámico (Ejemplo 15)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 (s, 9 H) 1.47 (m, 1 H)
 1.79 (br. m., 1 H) 1.94 (br. m., 2 H) 2.13 (m, 1 H) 2.24 (br. m, 1 H)
 2.31 (dt, J = 14.04, 6.10 Hz, 1 H) 2.82 (br. m, 1 H) 3.52 (t, J = 7.17
 Hz, 2 H) 3.64 (m, 2 H) 3.73 (br. m., 2 H) 3.94 (m, 1 H)

10 Ejemplo 16-20: Síntesis de 1-carbalcoxí-4-ceto-perhidro-indol

15 15 milimoles de (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-alquil-éster del
 ácido carbámico se disuelven en 15 mililitros de cloruro de metileno.
 A la solución color naranja se le agregan 1.07 gramos de pirrolidina y
 1.52 gramos de trietil-amina. La mezcla de reacción se agita durante
 15 16 horas a temperatura ambiente, y finalmente se diluye con 45
 mililitros de acetato de isopropilo y 30 mililitros de agua. Con
 agitación, el pH de la emulsión se ajusta a un pH = 2, y la agitación
 se continúa durante 30 minutos adicionales. Después de la
 separación de fases, la fase acuosa se extrae dos veces con 20
 20 mililitros de acetato de isopropilo, y la fase orgánica combinada se
 lava tres veces con 20 mililitros de agua cada una. El solvente se
 remueve al vacío (50°C/20 mbar), proporcionando:

2.55 gramos de 1-carbmetoxi-4-ceto-perhidro-indol

(Ejemplo 16)

25 2.70 gramos de 1-carbetoxi-4-ceto-perhidro-indol

(Ejemplo 17)

2.98 gramos de 1-carbpropoxi-4-ceto-perhidro-indol

(Ejemplo 18)

3.15 gramos de 1-carbbutoxi-4-ceto-perhidro-indol

5 (Ejemplo 19)

3.34 gramos de 1-carbneopentoxi-4-ceto-perhidro-indol

(Ejemplo 20)

Ejemplo 21-30: Síntesis de (S,S)- y (R,R)- 1-carbalcoxi-4-ceto-perhidro-indol

10 5 gramos de 1-carbalcoxi-4-ceto-perhidro-indol racémico se disuelven en 50 mililitros de heptano/2-propanol = 1/1 (volumen/volumen), y se inyectan sobre una columna Chiralpak-AD de preparación (tamaño de partículas: 20 micras, dimensiones de la columna: 30 centímetros de longitud x 10 centímetros de diámetro

15 interno). Utilizando heptano / 2-propanol / metanol = 90 / 7.5 / 2.5 (volumen/volumen/volumen) como la fase móvil a temperatura ambiente, y una velocidad de flujo de 400 mililitros/minuto, la separación de la línea base se logra dentro de 60 minutos mientras que el enantiómero S,S se eluye siempre antes que su enantiómero

20 RR. Los solventes se remueven al vacío, proporcionando:

2.5 gramos de (S,S)- 1-carbmetoxi-4-ceto-perhidro-indol

(Ejemplo 21)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 (br. m., 2 H) 1.73 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.01 (m, 1 H) 2.14 (m, 1 H) 2.19 (m, 1H) 2.37

25 (td, J = 10.76, 5.65 Hz, 1 H) 2.82 (m, 1 H) 3.29 (m, 2 H) 3.57 (s, 3 H)

9

4.04 (m, 1 H)

2.4 gramos de (R,R)- 1-carbmetoxi-4-ceto-perhidro-indol

(Ejemplo 22)

5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.58 (br. m., 2 H) 1.73 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.01 (m, 1 H) 2.14 (m, 1 H) 2.19 (m, 1H) 2.37 (td, J = 10.76, 5.65 Hz, 1 H) 2.82 (m, 1 H) 3.29 (m, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 4.04 (m, 1 H)

1.5 gramos de (S,S)- 1-carbetoxi-4-ceto-perhidro-indol

(Ejemplo 23)

10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (t, J = 7.10 Hz, 3 H) 1.57 (m, 2 H) 1.75 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.02 (d, J = 4.58 Hz, 1 H) 2.13 (m, 1 H) 2.19 (m, 1H) 2.38 (td, J = 10.64, 5.57 Hz, 1 H) 2.83 (m, 1 H) 3.28 (m, 2 H) 4.03 (m, 3 H)

2.4 gramos de (R,R)- 1-carbetoxi-4-ceto-perhidro-indol

15 (Ejemplo 24)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (t, J = 7.10 Hz, 3 H) 1.57 (m, 2 H) 1.75 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.02 (d, J = 4.58 Hz, 1 H) 2.13 (m, 1 H) 2.19 (m, 1H) 2.38 (td, J = 10.64, 5.57 Hz, 1 H) 2.83 (m, 1 H) 3.28 (m, 2 H) 4.03 (m, 3 H)

20 2.3 gramos de (S,S)- 1-carbpropoxi-4-ceto-perhidro-indol

(Ejemplo 25)

25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.88 (t, J = 7.40 Hz, 3 H) 1.56 (m, 4 H) 1.76 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.02 (m, 1 H) 2.14 (br. m, 1H) 2.05 (m, 1 H) 2.36 (dt, J = 10.68, 5.34 Hz, 1 H) 2.83 (m, 1 H) 3.29 (m, 2 H) 3.93 (m, 2 H) 4.04 (m, 1 H)

2.1 gramos de (R,R)- 1-carbpropoxi-4-ceto-perhidro-indol

(Ejemplo 26)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, J = 7.40 Hz, 3 H)
1.56 (m, 4 H) 1.76 (br. m., 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.02 (m, 1 H) 2.14 (br.
5 m, 1H) 2.05 (m, 1 H) 2.36 (dt, J = 10.68, 5.34 Hz, 1 H) 2.83 (m, 1 H)
3.29 (m, 2 H) 3.93 (m, 2 H) 4.04 (m, 1 H)

2.3 gramos de (S,S)- 1-carbbutoxi-4-ceto-perhidro-indol

(Ejemplo 27)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, J = 7.40 Hz, 3 H)
10 1.32 (dq, J = 14.97, 7.42 Hz, 2 H) 1.54 (m, 4 H) 1.75 (br. m., 1 H)
1.88 (m, 1 H) 2.02 (m, 1 H) 2.13 (br. m, 1 H) 2.19 (m, 1H) 2.73 (dt, J
= 10.83, 5.42 Hz, 1 H) 2.83 (m, 1 H) 3.29 (m, 2 H) 3.99 (m, 3 H)

2.0 gramos de (R,R)- 1-carbbutoxi-4-ceto-perhidro-indol

(Ejemplo 28)

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (t, J = 7.40 Hz, 3 H)
1.32 (dq, J = 14.97, 7.42 Hz, 2 H) 1.54 (m, 4 H) 1.75 (br. m., 1 H)
1.88 (m, 1 H) 2.02 (m, 1 H) 2.13 (br. m, 1 H) 2.19 (m, 1H) 2.73 (dt, J
= 10.83, 5.42 Hz, 1 H) 2.83 (m, 1 H) 3.29 (m, 2 H) 3.99 (m, 3 H)

1.7 g (S,S)- 1-carbneopentoxi-4-ceto-perhidro-indol

20 (Ejemplo 29)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 (s, 9 H) 1.59 (m, 2 H)
1.75 (br. sm, 1 H) 1.90 (m, 1 H) 2.03 (m, 1 H) 2.14 (br. M, 1H) 2.20
(m, 1 H) 2.36 (dt, J = 10.83, 5.34 Hz, 1 H) 2.84 (m, 1 H) 3.33 (m, 2
H) 3.68 (br. m, 2 H) 4.07 (br. m., 1 H)

25 1.5 gramos de (R,R)- 1-carbneopentoxi-4-ceto-perhidro-indol

76

(Ejemplo 30)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.90 (s, 9 H) 1.59 (m, 2 H)
1.75 (br. sm, 1 H) 1.90 (m, 1 H) 2.03 (m, 1 H) 2.14 (br. M, 1H) 2.20
(m, 1 H) 2.36 (dt, $J = 10.83, 5.34$ Hz, 1 H) 2.84 (m, 1 H) 3.33 (m, 2
5 H) 3.68 (br. m, 2 H) 4.07 (br. m., 1 H)

10

15

20

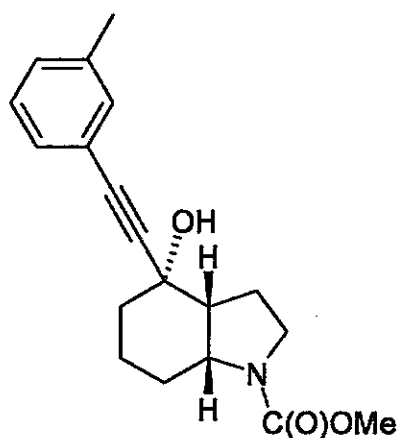
25

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

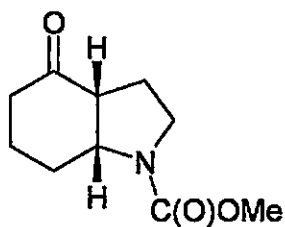
10



(I)

el cual comprende hacer reaccionar 3-etinil-tolueno con un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo:

15



(II)

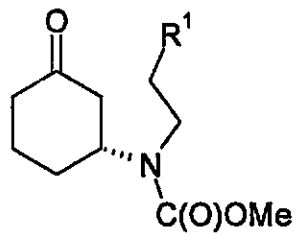
20

para formar el compuesto de la fórmula (I), y opcionalmente convertir el compuesto de la fórmula (I) hasta una sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (II) se obtiene mediante la ciclación de un compuesto de la fórmula (III), o de una sal del mismo:

25

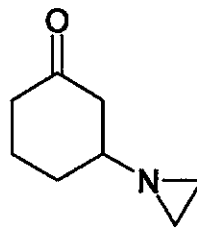
A



(III)

en donde R^1 es un grupo saliente.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la fórmula (III) se obtiene mediante la reacción de un compuesto de la fórmula $R^1C(O)OMe$ con un compuesto de la fórmula (IV), o con una sal del mismo:



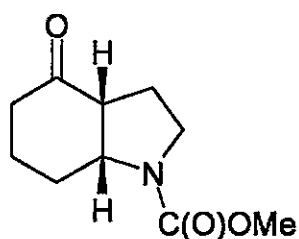
(IV)

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto de la fórmula (IV) se obtiene mediante la reacción de ciclohexen-2-ona con aziridina o una sal de la misma.

5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual comprende además formular el compuesto de la fórmula (I) en una composición farmacéutica.

6. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (II), o de una sal del mismo:

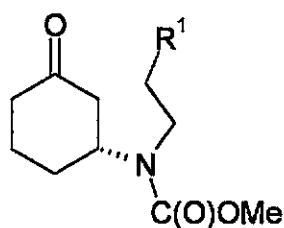
5



(II)

el cual comprende la ciclación de un compuesto de la fórmula (III), o de una sal del mismo:

10



(III)

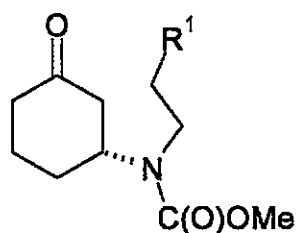
15

en donde R^1 es un grupo saliente.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de la fórmula (III) se obtiene de acuerdo con la reivindicación 3 o con la reivindicación 4.

8. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (III), o de una sal del mismo:

20



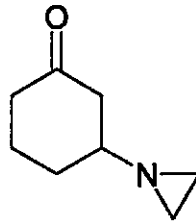
(III)

25

en donde R^1 es un grupo saliente;

el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula $R^1C(O)OMe$ con un compuesto de la fórmula (IV), o con una sal del mismo:

5



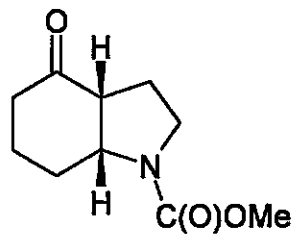
(IV)

10

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto de la fórmula (IV) se obtiene de acuerdo con la reivindicación 4.

10. Un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo:

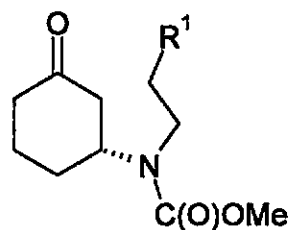
15



(II)

11. Un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:

20



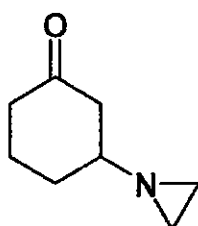
(III)

25

en donde R^1 es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno.

12. El uso de un compuesto de la reivindicación 10 o de la reivindicación 11, para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 13. El uso de un compuesto de la fórmula (IV), o de una sal del mismo:



(IV)

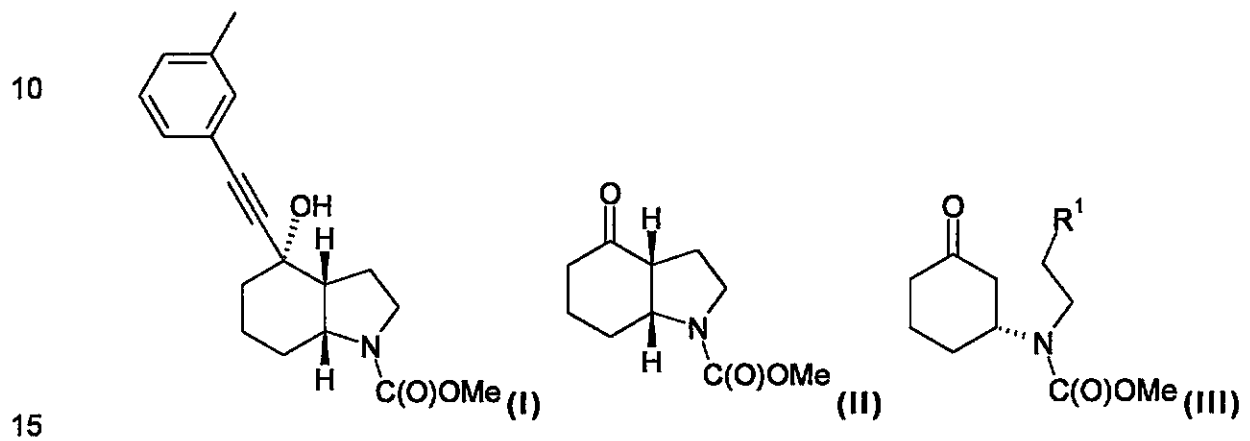
para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 14. El uso de ciclohexen-2-ona, aziridina o una sal de la misma, para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

pd

RESUMEN

La presente invención se refiere a un proceso para la producción de metil-éster del ácido (3aR,4S,7aR)-4-hidroxi-4-m-tolil-etinil-octahidro-indol-1-carboxílico (I), de enantiómeros de (2-cloro-etil)-(3-oxo-ciclohexil)-alquil-éster del ácido carbámico (II), y de enantiómeros de 1-carbalcoxi-4-ceto-perhidro-indol (III).



20

25

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 52778-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/EP2009/060351	International filing date (day/month/year) 10 August 2009 (10.08.2009)	Priority date (day/month/year) 12 August 2008 (12.08.2008)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant NOVARTIS AG			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

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

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 15 February 2011 (15.02.2011)
	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis e-mail: pt06.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

31

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)**

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2009/060351

International filing date (day/month/year)
10.08.2009

Priority date (day/month/year)
12.08.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D209/08 C07C271/24 C07D203/14

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4485

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

vanVoorsttotVoorst,M

Telephone No. +49 89 2399-8280



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/060351

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

23

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/060351

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-14</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

38

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/060351

AD SECTION V:

1. The following documents cited in the International Search Report are referred to in this communication.
D1: WO 03/047581 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GASPARINI FABRIZIO [CH]); 12 June 2003 (2003-06-12) cited in the application
D2: DOLFINI J E ET AL: "Aziridinyl compounds as intermediates in pyrrolidine synthesis" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 6, no. 25, 1 January 1965 (1965-01-01), pages 2053-2058, XP025402190 ISSN: 0040-4039 [retrieved on 1965-01-01] cited in the application
D3: SEPULVEDA-ARQUES J ET AL: "Stereoselective Ring Transformation of N-Alkyl Aziridines into Oxazolidin-2-ones" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 52, no. 6, 5 February 1996 (1996-02-05), pages 2097-2102, XP004104440 ISSN: 0040-4020
2. None of the documents cited above disclose the processes according to claims 1-9, the intermediates according to claims 10 and 11 or the use of the compounds of formulae (II), (II), (IV), cyclohexen-2-one and aziridine or a salt thereof for the manufacture of a compound of formula (I) according to claims 12-14.
Therefore the subject-matter appears to meet the requirements of Article 33(2) PCT.
3. Closest prior art comprises the processes disclosed in D1 and D2.
D1 discloses the compound of formula (I) and a process for its preparation starting from 1,5,6,7-tetrahydroindole-4-one, cf example 1, pages 8-10.
D2 discloses analogous processes according to present claims 2-4 and 6-9, cf pages 2056-2057.
The problem to be solved was to provide an alternative process for the preparation of the compound of formula (I).
According to the statement on page 1 the hydrogenation of the 1,5,6,7-tetrahydroindole-4-on derivative is "cumbersome, low yielding and has poor selectivity". Therefore, it is considered that the skilled person looking for an alternative method for preparing the compound of formula (II) would have used the method as described in D2, which shows that the perhydroindole nucleus is readily accessible.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/060351

Accordingly, it would appear that the skilled person being aware of the prior art cited above, would have combined the teachings of D1 and D2, thereby arriving at the subject-matter claimed.

Having regard to the above, it appears that the subject-matter claimed does not meet the requirements of Article 33(3) PCT.

4. No objections with regard to Article 33(4) arise for claims 1-14.
5. The term "leaving group" used in claim 11 does not satisfy Article 6 PCT, as the matter for which protection is sought is not clearly defined.
6. It is noted that Examples 2-5, 8-15, 17-20 and 23-30 do not fall within the claimed scope.



No. 11-030452- -00000-0000

Fecha: 2011-03-11 16:39:11

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 35

Decision 486/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☒
☒

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	11 030452
	Solicitud internacional	PCT/US2009/060351
	Fecha inicio fase nacional	12/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	07040

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 II) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

29 ABR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	11 030452
	Solicitud Internacional	PCT/US2009/060351
	Fecha inicio fase nacional	12/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	07041

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

29 ABR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11