



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-21580

54. TÍTULO

METODO DE ELABORACION DEL THIP

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 498/04, A61K 31/424, A61P 25/00

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

Valby - Copenhagen, Dinamarca

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTÁ, D. C.,


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06021500 - 00000000

Folios: 92

Fecha (AMD): 2006-03-03 17:01:11

Trámite : 011 PCI-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

05-04-2006

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

 Nombre: **H. LUNDBECK A/S**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Dinamarca.

 Dirección: Ottliavej 9,
Valby- Copenhagen 2500
Dinamarca

 Domicilio: Valby- Copenhagen
Dinamarca

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

 Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

 1. **Hans PETERSEN**
Guldagervej 11,
Vanløse- 2720,
Dinamarca

 3. **Robert DANCER**
Sønderkær 53,
Hvidovre-2650,
Dinamarca

 2. **Michael BECH SOMMER**
Regattavej 6,
Bagsværd-2880,
Dinamarca

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/DK2004/000579

 Fecha: 1º. de septiembre de 2004

 Publicación Internacional No. WO 2005/023820 A1

 Fecha: 17 de marzo de 2005

6

Título (54)
METODO DE ELABORACION DEL THIP

7

Clasificación Internacional (51) C07D 498/04, A61K 31/424, A61P 25/00.

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK.

(32) Fecha

5 de septiembre de 2003

(31) Número de Solicitud

PA 2003 01277

9

 Comprobante de pago No.: 06-14.046

 Fecha: 20 de febrero de 2006

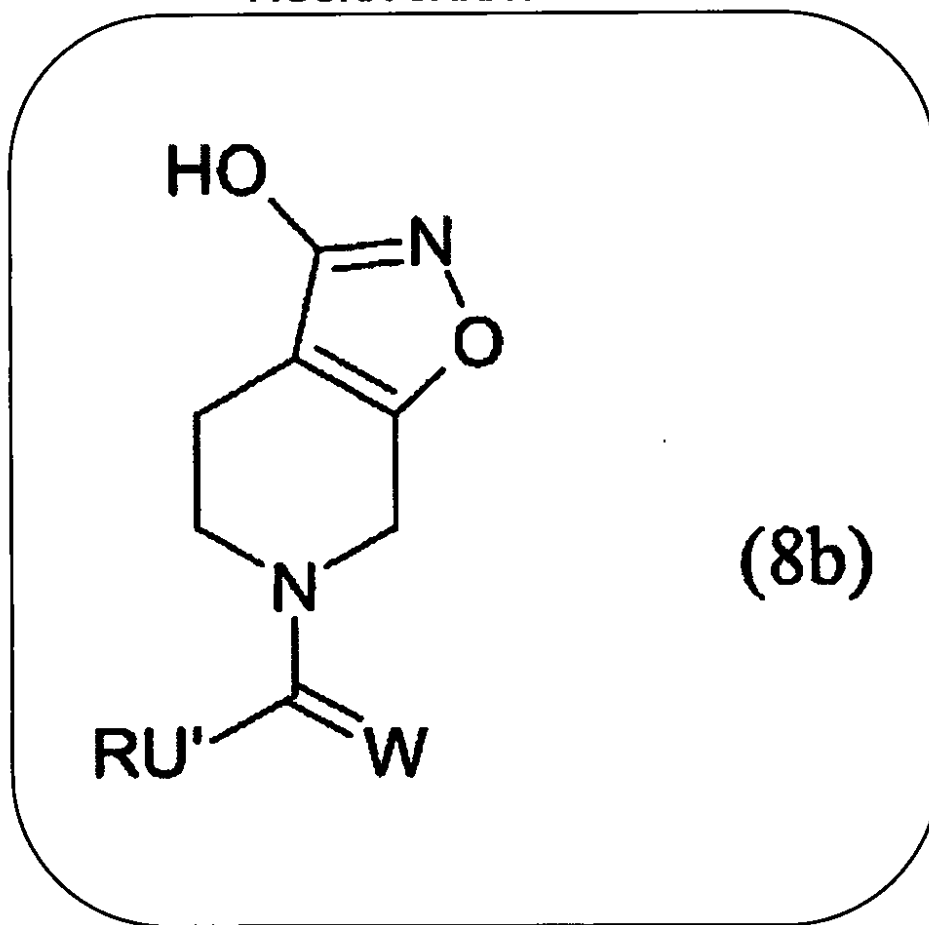
10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒ Poderes, si fuere el caso.
☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐ Declaraciones.
☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒ Arte final 12x12
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

FCC

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/023820 A1

Descripción:

Páginas 21 en el idioma original

Páginas 31 en español

Reivindicaciones: Número (s) 37

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

For patents, utility models, industrial design
trademarks, commercial names, trade emblem
slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseño
industriales, marcas de fábrica, nombre
comerciales, enseññas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate in such case, and the mere fact of its exercise will constitute the basis of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

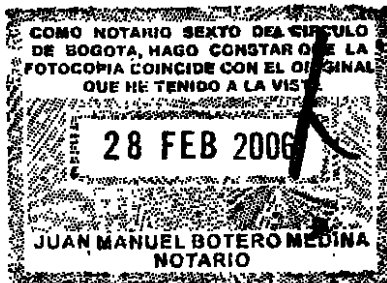
Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby

notario público

Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

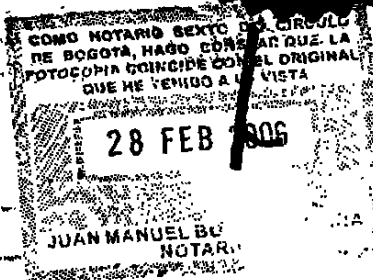
ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL

11 JUN 1998

POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

[Signature]
MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES



Notary public of the
Dominican Republic

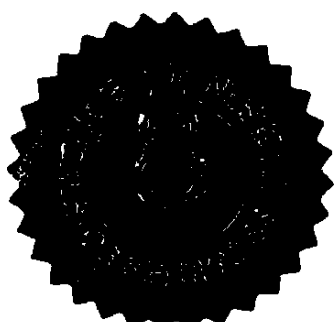
CONO NOTARIO SIENTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CUMPLIENDO CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 FEB 2016
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

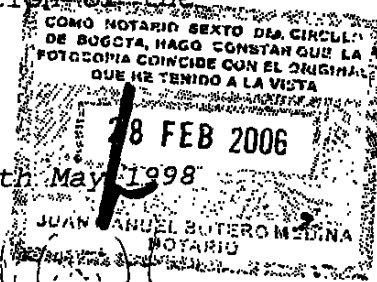
"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



THE ATTENTION OF
P. P. SØDEQUIST
MINISTER
18 MAI 1998
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.
E.A.
INGEBRIGT BLIGAART

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA :

Que la Sra. Inger Elgaard / quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

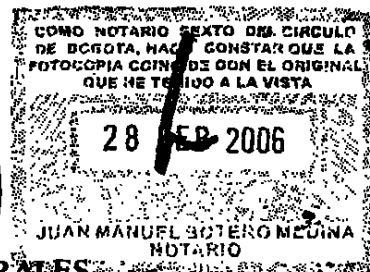
Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia



Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

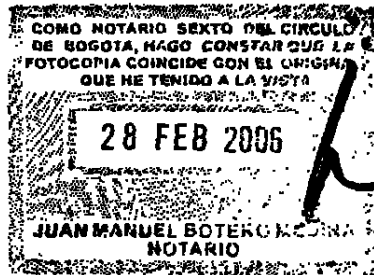
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

051248

90 JUL -1 PM 2:40

Cuba
CUBA
CUMPLIMIENTO DE SEÑAL
LAS FUNCIONES INDICADAS

ML
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ



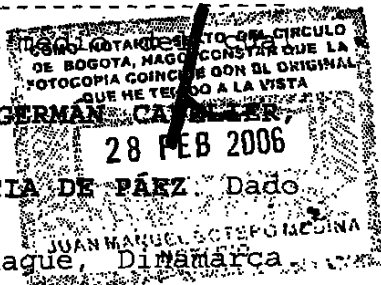
8

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por
H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMAN CAVALLER,
GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado
y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.



(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

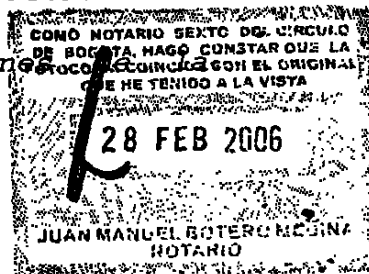
atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

*del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.*

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

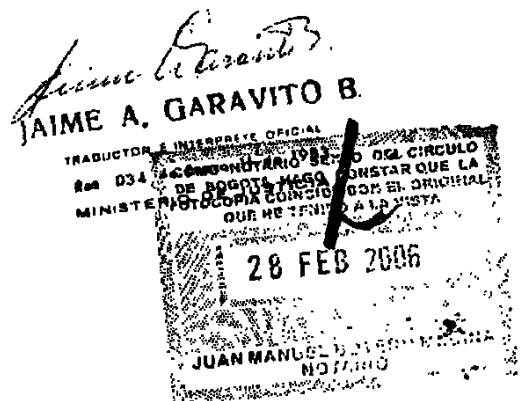
98 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FOLIO(S) DE

Juan P. Gorrón

CONDICIÓN CONTINUA REGISTRADA POR EL FOLIO 03, EN ESTA NOTARIA SANTAFÉ DE BOGOTÁ.

14 JUL 1998

REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTÁ

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

28 FEB 2006

JUAN MANUEL BUTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

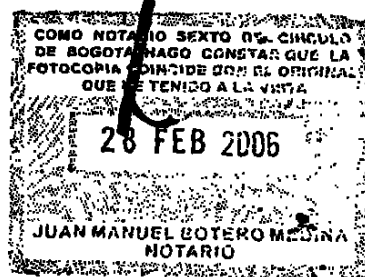
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

DAVID MENDEZ B. S. S. T.
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
4 AGO 1998
28 FEB 2006
DAVID MENDEZ NOTARIO

438079897424

832 - 100 - 31429

... firma(s) que
... la(s) suya(s) &
... esta Diligencia.

[Signature]

[Signature]
DAVID MENDEZ
NOTARIO

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023820 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 498/04

(21) International Application Number:
PCT/DK2004/000579

(22) International Filing Date:
1 September 2004 (01.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA200301277 5 September 2003 (05.09.2003) DK
60/500,422 5 September 2003 (05.09.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): H.
LUNDBECK A/S [DK/DK]; Østiliavej 9, DK-2500
Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PETERSEN, Hans
[DK/DK]; Guldagervej 11, DK-2720 Vanløse (DK).
BECH SOMMER, Michael [DK/DK]; Regattavej 6,
DK-2880 Bagsværd (DK). DANCER, Robert [AU/DK];
Sønderkær 53, DK-2650 Hvidovre (DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

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

Published:

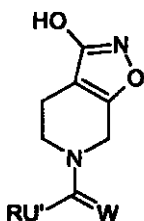
— with international search report

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



WO 2005/023820 A1

(54) Title: METHOD FOR THE MANUFACTURE OF THIP



(8b)

(57) Abstract: The present invention relates to a new method of preparing gaboxadol (THIP), which is useful for treating sleep disorders. In particular a method of preparing THIP comprising reacting a compound of formula (8b) or a salt thereof with an acid, typically a mineral acid, to obtain THIP as an acid addition salt. The present invention also relates to several intermediates.

X3

Method for manufacture of THIP**Field of the invention**

The present invention relates to a new method of manufacturing the compound 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol (THIP) having the INN name Gaboxadole, and also to new intermediates, such as isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol (HIP), used in the method.

Background of the invention

Receptors for the major inhibitory neurotransmitter, gammaamino butyric acid (GABA), are divided into two main classes: GABA_A receptors which are members of the ligand gated ion channel superfamily; and the GABA_B receptors which are G-protein coupled receptors.

In a number of clinical conditions, hypoactivity of the inhibitory GABA system has been hypothesised as the underlying mechanism of the pathology in question. These conditions include epilepsy, anxiety, stress, sleep disorders and pain. However, although positive modulators of the GABA_A receptor complex, such as benzodiazepines, in a number of circumstances are very effective, there is a general consensus that unselective benzodiazepines produce so many side effects that compounds substituting for presently used drugs are needed (Costa and Guidotto *Trends Pharmacol. Sci.* 1996, 17, 192-200).

The present invention provides non-steroidal and non-benzodiazepine compounds interacting directly with the recognition site at the GABA_A receptor as agonists, which have beneficial effects in disease states relating to reduced neurosteroidal activation.

The diseases, including premenstrual syndrome, postnatal depression and post menopausal related dysphoric disorders, are significantly better treated with GABA_A agonists than with benzodiazepines and neurosteroids which produce tolerance after short term treatment.

The potent GABA agonist 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol (THIP) is disclosed in EP 000 338 B1 wherein a method of making the compound is also described.

THIP is useful for treating sleep disorders which is disclosed in EP 840601 B1.

Definitions

The term "a" as used herein is intended to mean "one or more" or "at least one", except where it is clear from the text that it means one.

The term "C₁₋₄alkyl", "C₁₋₆alkyl", or "C₁₋₁₂alkyl" as used herein refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to four, one to six, or one to twelve carbon atoms

inclusive, respectively, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl.

5 The term "C₁₋₆alkoxy", or "C₁₋₁₂alkoxy" as used herein designate such groups in which the C₁₋₆-alkyl or C₁₋₁₂-alkyl is as defined above and is linked *via* an oxygen, including but not limited to methoxy, ethoxy, 1-propoxy, 1-butoxy.

10 The term "C₂₋₆alkenyl", or "C₂₋₁₂alkenyl" as used herein, respectively, designate such groups having from two to six carbon atoms, or two to twelve carbon atoms, including one double bond respectively, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl.

15 The term "C₁₋₆alkylene" as used herein refers to a branched or unbranched alkylene group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methylene, and ethylene.

The term "C₃₋₈cycloalkyl" as used herein designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight carbon atoms inclusive, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

20 The term "C₃₋₈cycloalkenyl" as used herein designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight carbon atoms inclusive and including one double bond.

25 The term "C₁₋₁₂alkyl chloroformate" designate such groups in which the C₁₋₁₂-alkyl, such as C₁₋₆-alkyl, is as defined above and is the ester portion of a chloroformate, including but not limited to methyl chloroformate or ethyl chloroformate.

30 The term "acyl" as used herein refers to formyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylcarbonyl, arylcarbonyl, aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)ylcarbonyl, C₃₋₈-cycloalk(en)ylcarbonyl or a C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-carbonyl group.

The expression C₁₋₆-alk(en/yn)yl means a C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl or a C₂₋₆-alkynyl group. The expression C₃₋₈-cycloalk(en)yl means a C₃₋₈-cycloalkyl- or cycloalkenyl group.

35 The term "aryl" as used herein refers to carbocyclic, aromatic systems such as phenyl and naphthyl.

The term "heteroaryl" as used herein refers to 5- to 6- membered aromatic systems containing 1 to 5 carbon atoms and one or more heteroatoms selected from O, S or N, such as 5-membered monocyclic rings such as oxathiazoles, dioxazoles, dithiazoles, oxadiazoles, thiadiazoles, triazoles, isoxazoles, oxazoles, isothiazoles, thiazoles, imidazoles, pyrazoles, pyrroles, furan(s) or thiophene(s), e.g. 3*H*-1,2,3-oxathiazole, 1,3,2-oxathiazole, 1,3,2-dioxazole, 3*H*-1,2,3-dithiazole, 1,3,2-dithiazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,3-thiadiazole, 1*H*-1,2,3-triazole, isoxazole, oxazole, isothiazole, thiazole, 1*H*-imidazole, 1*H*-pyrazole, 1*H*-pyrrole, furan or thiophene, or 6-membered monocyclic rings such as oxathiazines, dioxazines, dithiazines, oxadiazines, thiadiazines, triazines, oxazines, thiazines, pyrazines, pyridazines, pyrimidines, oxathiins, dioxins, dithiins, pyridines, pyrans or thiins, e.g. 1,2,3-oxathiazine, 1,2,4-oxathiazine, 1,2,5-oxathiazine, 1,4,2-oxathiazine, 1,4,3-oxathiazine, 1,2,3-dioxazine, 1,2,4-dioxazine, 4*H*-1,3,2-dioxazine, 1,4,2-dioxazine, 2*H*-1,5,2-dioxazine, 1,2,3-dithiazine, 1,2,4-dithiazine, 4*H*-1,3,2-dithiazine, 1,4,2-dithiazine, 2*H*-1,5,2-dithiazine, 2*H*-1,2,3-oxadiazine, 2*H*-1,2,4-oxadiazine, 2*H*-1,2,5-oxadiazine, 2*H*-1,2,6-oxadiazine, 2*H*-1,3,4-oxadiazine, 2*H*-1,2,3-thiadiazine, 2*H*-1,2,4-thiadiazine, 2*H*-1,2,5-thiadiazine, 2*H*-1,2,6-thiadiazine, 2*H*-1,3,4-thiadiazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 2*H*-1,2-oxazine, 2*H*-1,3-oxazine, 2*H*-1,4-oxazine, 2*H*-1,2-thiazine, 2*H*-1,3-thiazine, 2*H*-1,4-thiazine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, 4*H*-1,3-oxathiin, 1,4-oxathiin, 4*H*-1,3-dioxin, 1,4-dioxin, 4*H*-1,3-dithiin, 1,4-dithiin, pyridine, 2*H*-pyran or 2*H*-thiin.

20

The term "acidification" as used herein means that an acid is added to the reaction mixture adjusting the pH to below pH 6.5.

The term "a leaving group" as used herein is a well-known expression to the skilled chemist, examples being halogens, such as Br, Cl, I, or mesylate or tosylate.

25

The term "a salt" as used herein is intended to mean any salt which a particular compound may form, and is usually intended to comprise acid addition salts, however, the compounds may also form other salts with bases, such as metal salts, eg. sodium salts, and ammonium salts, eg. salts of amines, such as triethylamine.

30

The term "an acid addition salt" as used herein is intended to mean any acid addition salt which a particular compound may form upon reaction of the compound with the acid in a solvent, as known to the skilled person in the art. Suitable examples are hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like. Other suitable examples are organic salts such as acetic, propionic, glycolic, oxalic, malonic, succinic, citric acid and the like.

35

The term "a mild reducing agent" as used herein is a well-known expression to the skilled chemist, reference is made to Brown, H. C; Krishnamurthy; *Tetrahedron*, 35, 1979, pp 567-607. Suitable examples are borohydrides.

- 5 The term "a nucleophile" as used herein is a well-known expression to the skilled chemist, reference is made to "Advanced Organic Chemistry" (3rd edition), Jerry March, Wiley-Interscience. The term "a soft nucleophile" as used herein is also described in "Advanced Organic Chemistry" (3rd edition), Jerry March, Wiley-Interscience. Suitable examples are Cl⁻, Br⁻, I⁻, or NC-S⁻.

10

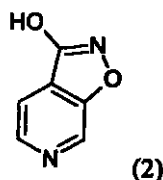
The term "a dehydrating agent" as used herein is a well-known expression to the skilled chemist, and is intended to cover agents, such as thionylchloride, a chloroformate such as isobutyl chloroformate, or a carbodiimide such as DCI/DCC.

15 **Description of the invention**

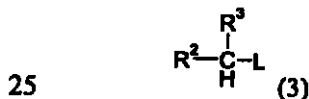
The present invention relates to a new method of manufacturing the compound 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c9]pyridin-3-ol (THIP).

- 20 In one aspect the present invention relates to a method of preparing THIP comprising the steps:

a) reacting a compound of formula (2)



with an alkylating agent of formula (3)

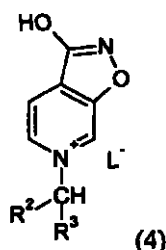


wherein R² and R³ are independently selected from H, C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, aryl, or heteroaryl, optionally substituted with a C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl; and

- 30 L is a leaving group,
to obtain a quaternary salt of formula (4)

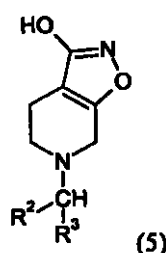
17

5



wherein L, R² and R³ are as defined above,

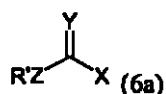
b) reacting the quaternary salt of (4) with a mild reducing agent to obtain a compound of formula (5)



5

wherein R² and R³ are as defined above,

c) reacting a compound of formula (5) with a reagent of formula (6a)



wherein R' is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl

10 optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl,

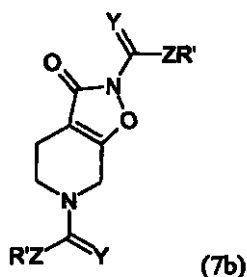
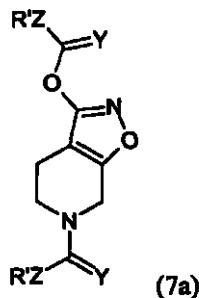
X is a leaving group,

Y is O or S,

Z is O, S or C₁₋₆alkyl,

optionally followed by reaction with a nucleophile,

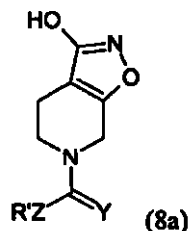
15 to obtain a mixture of a compound of formula (7a) and a compound of (7b)



wherein Y, Z, and R' are as defined above,

d) reacting the mixture of (7a) and (7b) with a nucleophile, followed by acidification, to

20 obtain a compound of formula (8a)

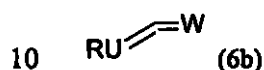


wherein Y, Z, and R' are as defined above,

- e) reacting a compound of formula (8a)
 5 with an acid to obtain THIP as an acid addition salt.

In a further aspect the present invention relates to a method of preparing THIP wherein steps a and b are as above, comprising the further steps:

c2) reacting a compound of formula (5) with a reagent of formula (6b)

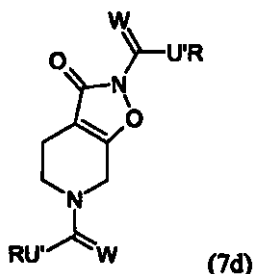
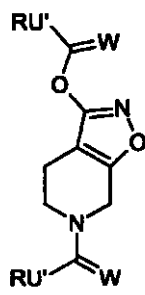


wherein R is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl,

U is N or CR¹, wherein R¹ is H, or R,

W is O, S or NR⁴, wherein R⁴ is H, or R,

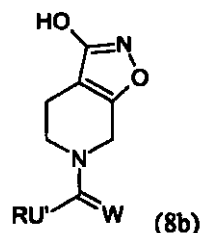
- 15 optionally followed by reaction with a nucleophile,
 to obtain a mixture of a compound of formula (7c) and a compound of (7d)



wherein R is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl,

- 20 U' is NH or CHR¹, wherein R¹ is H, or R,
 W is O, S or NR⁴, wherein R⁴ is H, or R,

d2) reacting the mixture of (7c) and (7d) with a nucleophile, followed by acidification, to obtain a compound of formula (8b)

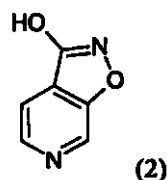


wherein W, U', and R are as defined above,

e2) reacting a compound of formula (8b) with an acid to obtain THIP as an acid addition salt.

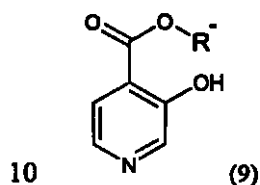
5

The compound of formula (2)



is novel and may be prepared by the steps comprising:

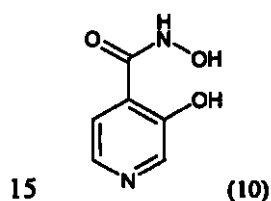
i) reacting a compound of formula (9)



10

wherein R' is C₁₋₄alkyl (such as methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl),

with hydroxylamine hydrochloride and a base, such as NaOH, to obtain a compound of formula (10)



15

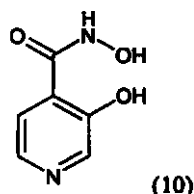
and ii) reacting the compound of formula (10) with a dehydrating agent to obtain (2).

The base should be strong enough to adjust pH ≥ 9, preferably ≥ 10.

20 Typical compounds of formula (9) are methyl and ethyl 3-hydroxy-isonicotinate, which are described in (Contribution No. 240 from the research laboratories of Hoffmann-La Roche Inc.), Synthetic Tuberculostats. II, pages 547-554, by H. Herbert Fox. The compound 3,N-

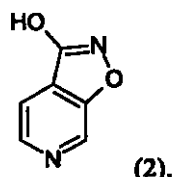
dihydroxy-isonicotinamide (10) is described in Ceskoslov. Farm. 11, 1962, pages 76-79, and in Acta Facultatis Pharmaceuticae Bohemoslovenicae TOM. IV. 1962, pages 65-91.

In a further aspect the present invention relates to a method of preparing the compound of formula (2) comprising reacting the compound of formula (10)



with a dehydrating agent to obtain (2). In an embodiment the dehydrating agent is selected from thionylchloride, a chloroformate, or a carbodiimide. Typical dehydrating agents are thionylchloride, isobutyl chloroformate, and DCI/DCC.

Accordingly, the present invention also relates to a compound of formula (2)



or a salt thereof. In one embodiment the salt is an acid addition salt, such as a hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid salt. In another embodiment it is the free base.

In step a of the present method the reaction is typically carried out in an organic solvent. In one embodiment step a is carried out in a polar solvent, such as NMP.

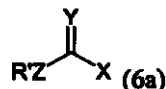
In the alkylating agent of formula (3) R^2 and R^3 are independently selected from H, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cycloalkenyl, acyl, aryl, or heteroaryl, optionally substituted with a C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, or aryl, and L is a leaving group, eg. Br, Cl, I, OMs, or OTs. When R^2 and R^3 are independently selected from C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cycloalkenyl, acyl, aryl, or heteroaryl, each of these substituents may optionally be substituted with a C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, or aryl. In a further embodiment one of R^2 and R^3 is H and the other is as above. Typically, R^2 and R^3 are independently selected from H, methyl, ethyl, allyl, phenacyl, phenyl or methoxyphenyl. Typically, L is selected from Br, Cl, I, OMs, or OTs. Examples of alkylating agents are selected from MeI, EtI, BzBr, p -CH₃OC₆H₄CH₂Br, allylBr, and the corresponding mesylates (OMs) and tosylates (OTs).

In step b of the present method the reaction is carried out in an organic or inorganic solvent, or mixtures thereof. In one embodiment step b is carried out in alcohol and water, such as aqueous ethanol.

Typically, the mild reducing agent in step b is selected from LiBH_4 or NaBH_4 .

5

In step c one alternative is to react a compound of formula (5) with a reagent of formula (6a)



wherein R' is C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cycloalkenyl, acyl, or aryl or heteroaryl optionally substituted with one or more C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, or aryl,

10

X is a leaving group,

Y is O or S, and

Z is O, S or C_{1-6} alkyl. When Z is C_{1-6} alkyl it may be necessary to further react with a nucleophile such as Cl^- , Br^- , I^- , or NC-S^- . In one embodiment R' is C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, or phenyl,

15

X is selected from Cl, Br, I,

Y is O, and

Z is O. In particular, the reagent of formula (6a) is selected from C_{1-12} alkyl chloroformate, or C_{1-12} alkyl chlorothiolformate, typically, C_{1-6} alkyl chloroformate, such as methyl

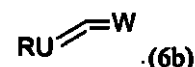
20

chloroformate, ethyl chloroformate, or C_{1-6} alkyl chlorothiolformate, such as ethyl chlorothiolformate.

Another alternative in step c is to first protect a compound of formula (5) as a carbonate or carbamate, such as a *t*-butyl- or 2,2,2-trichloroethylcarbonate/carbamate, and then reacted with the reagent of formula (6a), to obtain a mixture of a compound of formula (7a) and a compound of formula (7b).

25

In step c2 one alternative is to react a compound of formula (5) with a reagent of formula (6b)



30

wherein R is C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with one or more C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, or aryl,

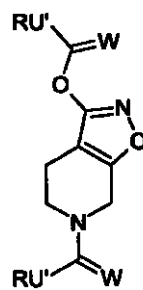
U is N or CR^1 , wherein R^1 is H, or R,

W is O, S or NR^4 , wherein R^4 is H, or R,

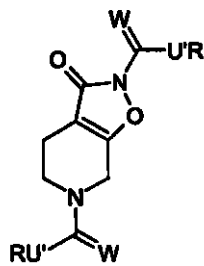
optionally followed by reaction of a nucleophile such as Cl^- , Br^- , I^- , or NC-S^- ,

35

to obtain a mixture of a compound of formula (7c) and a compound of formula (7d)



(7c)

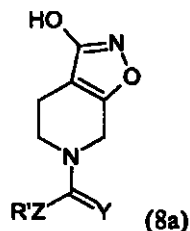


(7d)

wherein U', W, and R are as defined above. In one embodiment R is C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl,

- 5 U' is NH or CHR¹, wherein R¹ is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl,
 W is O, S or NR⁴, wherein R⁴ is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl, and the
 10 nucleophile is selected from Cl⁻, Br⁻, I⁻, or NC-S⁻. In particular, the reagent of formula (6b) is
 selected from an isocyanate such as isopropyl isocyanate or phenyl isocyanate, or an
 isothiocyanate such as phenyl isothiocyanate, or a ketene.

In step d the mixture of (7a) and (7b) is reacted with a nucleophile, typically a soft
 15 nucleophile, followed by acidification, to obtain a compound of formula (8a)



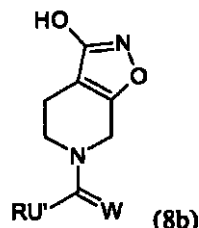
(8a)

wherein Y, Z, and R' are as defined above. In one embodiment the soft nucleophile is ammonia, an amine, a diamine, a thiol, a thiolate, a sulfide in a solvent, such as an aqueous or organic solution. Examples of soft nucleophiles are aqueous ammonia, methylamine, and
 20 ethylenediamine. The step of acidification may be performed with an aqueous acid adjusting the pH to ≤5. In further embodiments acidification is performed by adjusting the pH to ≤4, typically ≤3, such as ≤2, eg. pH is about 1. Typically, the aqueous acid is a mineral acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid.

- 25 As mentioned above in step d, the nucleophile is in an aqueous or organic solution. Preferably, after reaction with the nucleophile the aqueous phase is separated, followed by acidification as outlined above, and extraction into an organic phase, eg. ethyl acetate. This

purification step provides a compound of formula (8a) or a salt thereof in very high purity, typically, more than 98%, such as greater than 99% according to HPLC (such as the Analytical Method HPLC as described below).

- 5 In step d2 the mixture of (7c) and (7d) is reacted with a nucleophile, typically a soft nucleophile, followed by acidification, to obtain a compound of formula (8b)

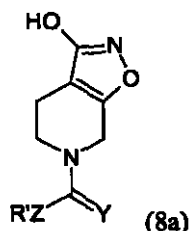


- wherein U', W, and R are as defined above. In one embodiment the soft nucleophile is ammonia, an amine, a diamine, a thiol, a thiolate, a sulfide in a solvent, such as an aqueous or organic solution. Examples of soft nucleophiles are aqueous ammonia, methylamine, and ethylenediamine. The step of acidification may be performed with an aqueous acid adjusting the pH to ≤ 5 . In further embodiments acidification is performed by adjusting the pH to ≤ 4 , typically ≤ 3 , such as ≤ 2 , eg. pH is about 1. Typically, the aqueous acid is a mineral acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid.

- As mentioned above in step d (or d2), the nucleophile is in an aqueous or organic solution. Preferably, after reaction with the nucleophile the aqueous phase is separated, followed by acidification as outlined above, and extraction into an organic phase, eg. ethyl acetate. This purification step provides a compound of formula (8a) (or (8b)) or a salt thereof in very high purity, typically, more than 98%, such as greater than 99% according to HPLC (such as the Analytical Method HPLC as described below).

- In step e (or e2) a compound of formula (8a) (or (8b)) or a salt thereof is reacted with an acid, typically a mineral acid, to obtain THIP as an acid addition salt. The reaction is typically carried out in an organic solvent, such as an organic carboxylic acid, eg. acetic acid. Examples of suitable mineral acids are hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid.

- Accordingly, a further aspect of the present invention relates to a method of preparing THIP comprising reacting a compound of formula (8a) or a salt thereof



wherein R' is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl, Y is O or S, and

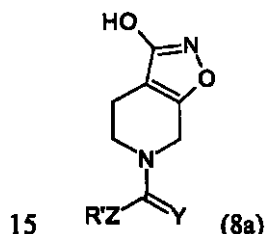
5 Z is O, S or C₁₋₆alkyl,

with an acid, typically a mineral acid, to obtain THIP as an acid addition salt. The reaction is typically carried out in an organic solvent, such as an organic carboxylic acid, eg. acetic acid. Examples of suitable mineral acids are hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid.

10

Since a compound of formula (8a) is a useful intermediate in the preparation of THIP, it is a further aspect of the present invention.

Thus, the present invention relates to compound of formula (8a)



15

wherein R' is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl, Y is O or S,

20 Z is O, S or C₁₋₆alkyl, or

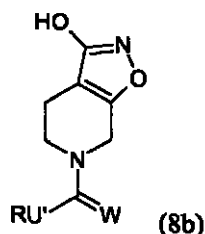
a salt thereof. In one embodiment R' is C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl.

In another embodiment Y is O. In another embodiment Z is O. In a further embodiment Y and Z are both O, and R' is selected from any one of the above substituents such as C₁₋₆alkyl,

25

or benzyl.

Furthermore, a further aspect of the present invention relates to a method of preparing THIP comprising reacting a compound of formula (8b) or a salt thereof



wherein R is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl,

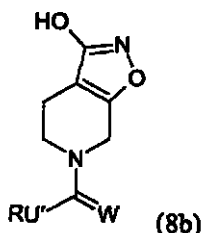
U' is NH or CHR¹, wherein R¹ is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl,

W is O, S or NR⁴, wherein R⁴ is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl,

with an acid, typically a mineral acid, to obtain THIP as an acid addition salt. The reaction is typically carried out in an organic solvent, such as an organic carboxylic acid. Examples of suitable mineral acids are hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid.

Since a compound of formula (8b) is a useful intermediate in the preparation of THIP, it is a further aspect of the present invention.

Thus, the present invention relates to compound of formula (8b)



wherein R is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl,

U' is NH or CHR¹, wherein R¹ is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl,

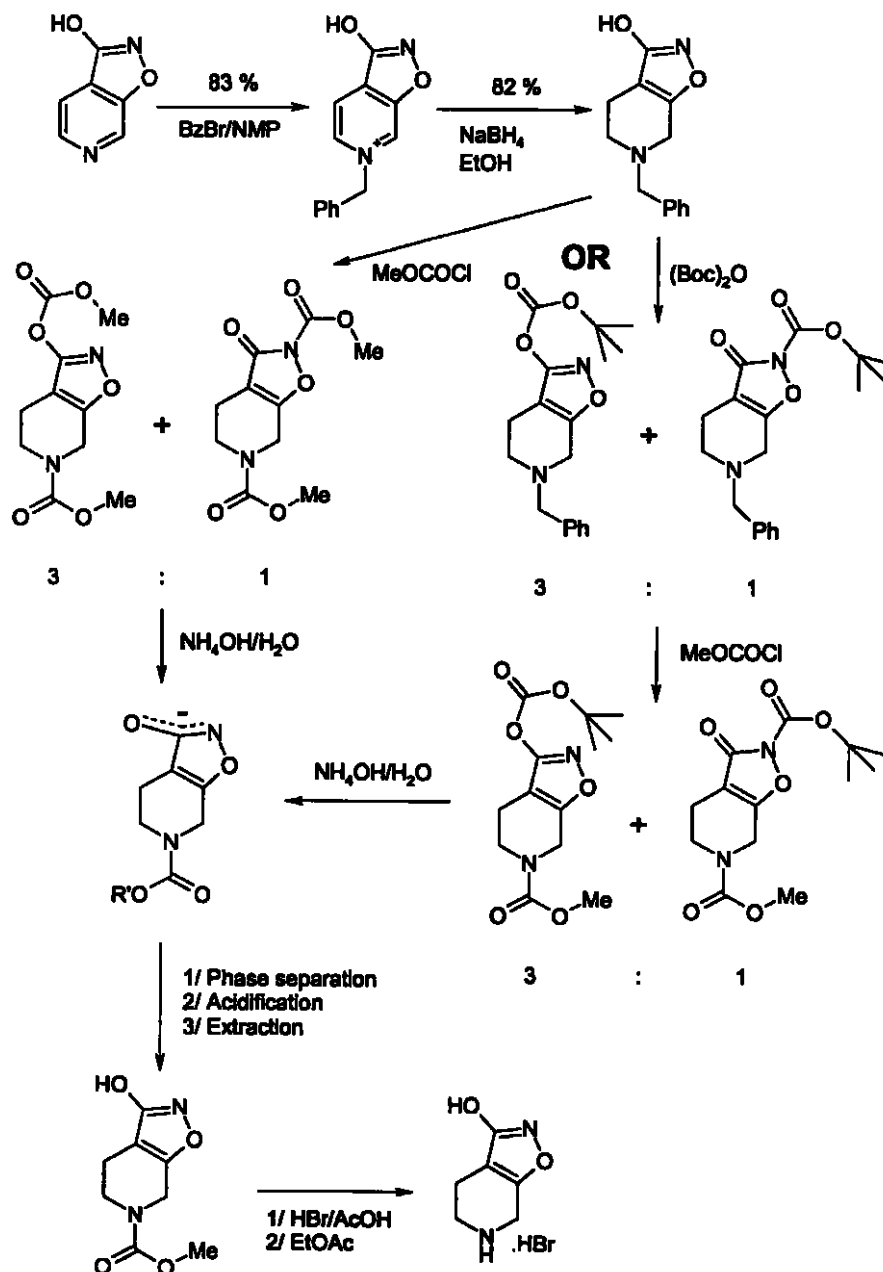
W is O, S or NR⁴, wherein R⁴ is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl, or

a salt thereof. In one embodiment R is C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl. In another

embodiment W is O or S. In a further embodiment W is NR⁴, wherein R⁴ is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl. In a further embodiment U' is NH.

Experimental part

The following examples are meant to illustrate various embodiments of the invention and should not be read as limiting the scope of protection.

5 Overview of the HIP to THIP process

27

Analytical Method HPLC

HPLC analyses are performed according to the procedures described below.

Instrument Varian ProStar System	Pump Model 230 Detector UV Model 310 Autosampler/Column Oven Model 410 Star Chromatography Workstation Software V. 5.5
Detector	UV 220 nm
Column	Merck LiChrosorb RP8 250x4 mm, 5 µm
Column Temperature	35 °C
Mobile Phase	Water/Acetonitrile 50:50; buffered to pH=3 using H ₃ PO ₄ /NEt ₃
Flow	1.0 mL/min
Volume injected	10 µl
Run time	10 min
Gradient	No Gradient; Isocratic

5 Standard Preparation

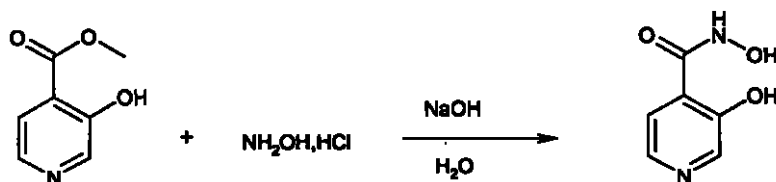
To a *small sample* (0.1 < mg < 1.0) was added *ca.* 1.2 mL mobile phase, and the sample was shaken until dissolution was complete.

Analytical Procedure

- 10 The sample was injected, and the area of the desired peak was measured, as was the total area. The product assay was calculated with the formula:

$$\text{Assay\%} = \text{Sample Area} / \text{Total Area}.$$

- 15 In example A below is described a method of preparing the intermediate isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol (HIP)

Example A**3,N-Dihydroxy-isonicotinamide**

- 5 To a stirred suspension of methyl 3-hydroxy-isonicotinate (176 g; 1.15 mol) in water/ice (50/50, 1700 mL), was added hydroxylamine hydrochloride (127.9 g; 1.84 mol). The temperature fell to -5°C and then aqueous NaOH solution (454 mL, 28% w/v) was added dropwise keeping the temperature below 5°C during the addition. Hereafter the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 h followed by heating to 60°C . At this
- 10 temperature the pH was adjusted to 5.4 by the addition of aqueous hydrochloric acid (10 M) at which point a heavy precipitate forms. The reaction mixture was then stirred at ambient temperature followed by cooling to 5°C . The pH was then adjusted to 4.0 by the addition of aqueous hydrochloric acid (10 M), and then was stirred whilst cold for 1,5 h. The crystals
- 15 were filtered off, rinsed with water (3 x 100 mL), dried on the filter and then dried further at reduced pressure and 40°C overnight to give 3,N-dihydroxy-isonicotinamide (169.3 g, 96%; HPLC purity 98%) as a white solid.
- NMR data: ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ = 7.55 (1H, d, $J=6$ Hz); 8.11 (1H, d, $J=6$ Hz); 8.32 (1H, s); 9.56 (1H, s, broad peak); 11.50 (1H, s, broad peak) ppm.

20

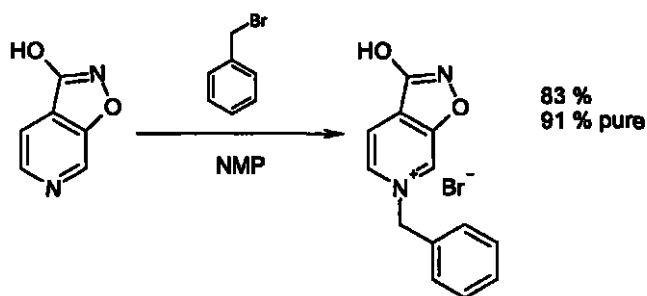
**Isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol (HIP)****25 Method A**

To a stirred suspension of 3,N-dihydroxy-isonicotinamide (50 g; 0.32 mol) in DMF (300 mL), cooled on a water bath at ambient temperature, was added carbonyldiimidazole (DCI) (66.4 g; 0.41 mol). The reaction was stirred over night at ambient temperature.

The next day the solvent was removed under reduced pressure at 70 °C and the residue was dissolved in water and cooled on ice. The pH of the solution (≈ 7.5) was adjusted to 4.5 by the addition of an aqueous solution of hydrochloric acid (ca. 65 mL, 10 M). The desired product crystallised heavily from the solution. The slurry was evaporated to ca. 2/3 volume to
5 remove traces of DMF, cooled on ice for a couple of hours and filtered. The crystals so obtained were rinsed twice with water and twice with ethanol and dried under reduced pressure at 60 °C overnight to give isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol (41.7 g, 96 %; HPLC purity >99 %) as a white solid.
NMR data: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ = 7.84 (1H, d, J=6 Hz), 8.53 (1H, d, J=6 Hz),
10 9.08 (1H, s) ppm.

Method B

A suspension of 3,N-dihydroxy-isonicotinamide (168 g; 1.09 mol) in pyridine (1600 mL) that had been vigorously stirred for 15 min. to ensure an even suspension, was cooled on an ice-
15 bath to 5 °C. Thionylchloride (241 g; 2.03 mol) was added dropwise over 1 hour whilst maintaining the temperature below 10 °C and the reaction was checked for unreacted starting material by means of the hydroxamic acid test (5 % FeCl₃ in 1M HCl was added to a reaction sample in ethanol, a magenta colour was produced if hydroxamic acid was present). After the addition was complete the cooling bath was removed and the reaction was allowed to warm
20 up to ambient temperature over 1 hour. The reaction mixture was poured into 2 kg of ice/water with vigorous stirring and the pH was adjusted to 3 with concentrated aqueous hydrochloric acid (ca. 1.1 L, 10 M). The title compound crystallized out and the mixture was stirred on an ice-bath for 2 hours. The mixture was filtered and the residue was washed with water, ethanol and diethyl ether and dried under reduced pressure at 60 °C overnight to give
25 isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol (123 g, 83 %; HPLC purity 98 %) as a white solid.
NMR data: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ = 7.84 (1H, d, J=6 Hz), 8.53 (1H, d, J=6 Hz), 9.08 (1H, s) ppm.

Example 1**6-Benzyl-3-hydroxy-isoxazolo[5,4-c]pyridin-6-ium bromide**

5

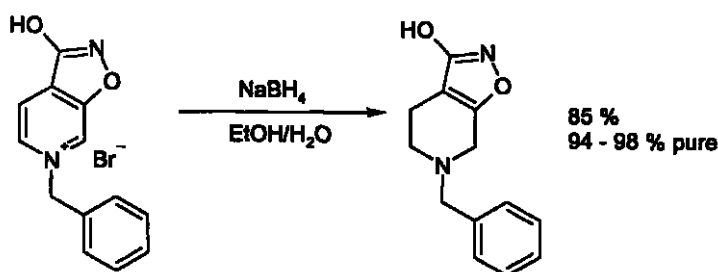
To a stirred solution of isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol (50.0 g, 367 mmol) in NMP (100 ml) was added benzyl bromide (75.4 g, 441 mmol) dropwise rapidly. The thick solution was stirred for 24 h. The mixture was then added slowly to acetone (1.5 L) with stirring, and the solution was seeded. Stirring was continued at room temperature for 30 min, and then for a

10

further 1 h in an ice/water bath. The mixture was filtered, the residue was washed with acetone and then dried under vacuum to give 6-benzyl-3-hydroxy-isoxazolo[5,4-c]pyridin-6-ium bromide (94.1 g, 83%; HPLC: 91% pure) as a white crystalline solid.

NMR data: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ = 6.03 (2H, s), 7.4-7.5 (3H, m), 7.6 (2H, m), 8.54 (1H, d, J=6 Hz), 9.03 (1H, d, J=6 Hz), 10.15 (1H, s) ppm.

15

Example 2**6-Benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol**

20

To a stirred solution of 6-benzyl-3-hydroxy-isoxazolo[5,4-c]pyridin-6-ium bromide (93 g, 303 mmol) in ethanol/water (500 mL/500 mL) was added NaBH₄ (18.66 g, 494 mmol) cautiously portionwise, keeping the temperature under 35 °C (caution! Foams on addition!).

25

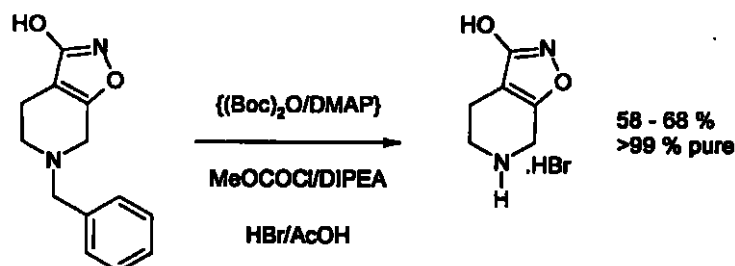
The mixture was stirred for 24 h. The mixture was filtered, and the residue was washed with

water. The combined filtrates were evaporated under reduced pressure until all of the ethanol had evaporated. A solid began to precipitate, and so the mixture was cooled in an ice-water bath with stirring for 30 min. The solution was filtered, and the residue was washed with cold water. The residue was dried to give 6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol

5 (48.6 g, 70%; HPLC 94% pure) as a yellowish solid. After some further evaporation of the combined mother liquors, a second crop gave a further 10.3 g (HPLC: 97.7% pure).

NMR data: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ = 2.3 (2H, t, J=6 Hz), 2.67 (2H, t, J=6 Hz), 3.45 (2H, s), 3.7 (2H, s), 7.2-7.4 (5H, m), 11.3 (1H, bs) ppm.

10 Example 3



4,5,6,7-Tetrahydro-isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol hydrobromide

15 Method A

To a stirred solution of 6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol (11.5 g, 50 mmol) and DMAP (0.61 g, 5 mmol) in ethyl acetate (100 mL) under a nitrogen atmosphere was added a solution of (Boc)₂O (16.4 g, 75 mmol) in ethyl acetate (20 mL). After 30 min was added DIPEA (4.35 mL, 25 mmol) and methyl chloroformate (7.73 mL, 100 mmol), and the mixture was stirred for 48 h. the mixture was cooled in an ice-water bath, and an aqueous solution of ammonia (25% w/v, 120 mL) was added. After 15 minutes the aqueous phase was separated, and was adjusted to pH 1.0 by the addition of aqueous hydrochloric acid (10 M).

This aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate, and these combined extracts were dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure. The

25 residue was dissolved in a solution of gaseous HBr in acetic acid (33% w/v, 30 mL), and the mixture was stirred at 40 °C for 6 hours. The mixture was then cooled in an ice-water bath, and ethanol (90 mL) was added. A precipitate formed, and the mixture was stirred in the cold for a further 1 h. The mixture was filtered, and the residue was washed with cold ethanol and dried to give 4,5,6,7-tetrahydro-isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol hydrobromide (6.4 g, 58%;

30 HPLC >99% pure) as a white solid.

Method B

To a stirred solution of 6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol (2.3 g, 10 mmol) in ethyl acetate (25 mL) under a nitrogen atmosphere was added DIPEA (2.6 mL, 15 mmol) and methyl chloroformate (2.7 mL, 35 mmol), and the mixture was stirred for 48 h.

5 the mixture was cooled in an ice-water bath, and an aqueous solution of ammonia (25 % w/v, 30 mL) was added. After 15 minutes the aqueous phase was separated, and was adjusted to pH 1.0 by the addition of aqueous hydrochloric acid (10 M). This aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate, and these combined extracts were dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in a

10 solution of gaseous HBr in acetic acid (33% w/v, 6.3 mL), and the mixture was stirred at 40 °C for 6 hours. The mixture was then cooled in an ice-water bath, and ethanol (25 mL) was added. A precipitate formed, and the mixture was stirred in the cold for a further 1 h. The mixture was filtered, and the residue was washed with cold ethanol and dried to give 4,5,6,7-tetrahydro-isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol hydrobromide (1.35 g, 58 %; HPLC >99 % pure) as a

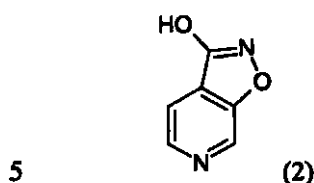
15 white solid. A further crop gave a further 0.15 g, bringing the total yield up to 68 % (HPLC: >99 % pure).

NMR data: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ = 2.6 (2H, t, J=6 Hz), 3.35 (2H, t, J=6 Hz), 4.3 (2H, s), 9.5 (ca. 2H, bs), ca. 11.6 (ca. 1H, bs) ppm.

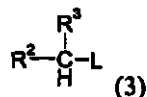
WE CLAIM:

1. A method of preparing THIP comprising the steps:

a) reacting a compound of formula (2)

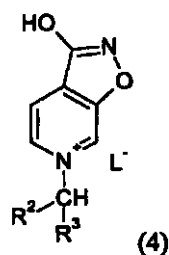


with an alkylating agent of formula (3)



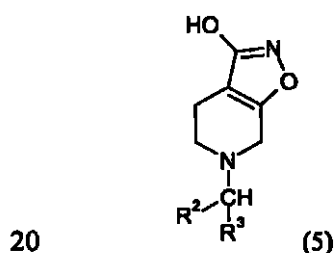
- 10 wherein R^2 and R^3 are independently selected from H, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cycloalkenyl, acyl, aryl, or heteroaryl, optionally substituted with a C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, or aryl, and
 L is a leaving group,
 to obtain a quarternary salt of formula (4)

15



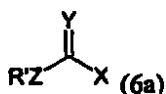
wherein L, R^2 and R^3 are as defined above,

b) reacting the quarternary salt of (4) with a mild reducing agent to obtain a compound of formula (5)



wherein R^2 and R^3 are as defined above,

c) reacting a compound of formula (5) with a reagent of formula (6a)



wherein R' is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl,

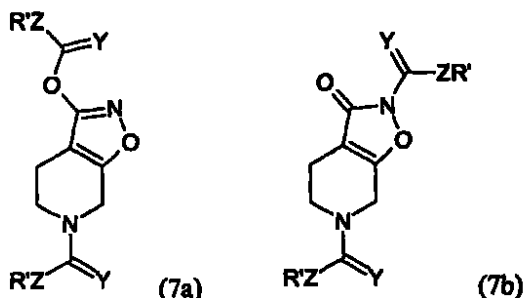
X is a leaving group,

5 Y is O or S,

Z is O, S or C₁₋₆alkyl,

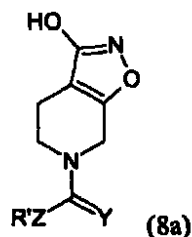
optionally followed by reaction with a nucleophile,

to obtain a mixture of a compound of formula (7a) and a compound of (7b)



10 wherein Y, Z, and R' are as defined above,

d) reacting the mixture of (7a) and (7b) with a nucleophile, followed by acidification, to obtain a compound of formula (8a)



15 wherein Y, Z, and R' are as defined above,

e) reacting a compound of formula (8a)

with an acid to obtain THIP as an acid addition salt.

20 2. The method of claim 1 wherein step a) is carried out in a polar solvent, such as NMP.

3. The method of any one of claims 1-2, step a), wherein in the alkylating agent of formula (3) R² and R³ are independently selected from H, methyl, ethyl, allyl, phenacyl, phenyl, methoxyphenyl and

25 L is selected from Br, Cl, I, OMs, or OTs.

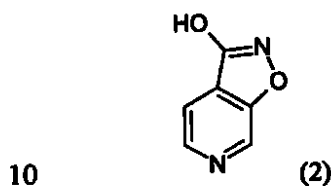
4. The method of claim 3, wherein the alkylating agent of formula (3) is selected from MeI, EtI, BzBr, *p*-CH₃OC₆H₄CH₂Br, allylBr, and the corresponding mesylates (OMs) and tosylates (OTs).
- 5 5. The method of any one of claims 1-4 wherein the reduction in step b) is carried out in alcohol and water, such as aqueous ethanol.
6. The method of any one of claims 1-5 wherein the mild reducing agent in step b) is LiBH₄ or NaBH₄.
- 10 7. The method of any one of claims 1-6, step c), wherein in the reagent of formula (6a) R' is C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with a C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl, X is selected from Cl, Br, I,
- 15 Y is O, or S
Z is O, or S.
8. The method of claim 7, step c), wherein the reagent of formula (6a) is selected from C₁₋₁₂alkyl chloroformate, such as methyl chloroformate, ethyl chloroformate, or ethyl
- 20 chlorothiolformate.
9. The method of claim 1, step c), wherein a compound of formula (5) is first protected as a carbonate or carbamate, such as a *t*-butyl- or 2,2,2-trichloroethylcarbonate/carbamate, and then reacted with the reagent of formula (6a).
- 25 10. The method of any one of claims 1-9, step d), wherein the nucleophile is a soft nucleophile, such as aqueous ammonia, an amine or diamine (such as methylamine, ethylenediamine), thiols, thiolates, sulfides, in an aqueous or organic solution.
- 30 11. The method of any one of claims 1-10, step d), wherein the reaction with a nucleophile is followed by acidification by adjusting pH to ≤5.
12. The method of any one of claims 1-11, wherein step d) after reaction with the nucleophile in an aqueous solution is followed by separating the aqueous phase, followed by acidification
- 35 with an aqueous acid, and extraction into an organic phase.

13. The method of any one of claims 1-12, wherein a compound of formula (8a) or a salt thereof is purified by a process of extraction from one phase to another.

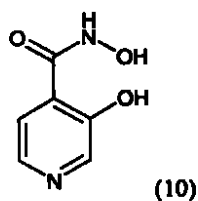
14. The method of any one of claims 1-13, wherein a compound of formula (8a) is obtained in high purity, more than 98%, preferably greater than 99% according to HPLC.

15. The method of any one of claims 1-14, wherein step e) is carried out using a mineral acid.

16. A method of preparing a compound of formula (2)

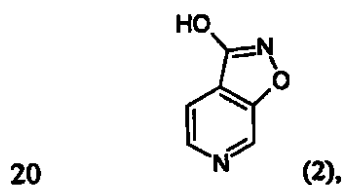


comprising reacting the compound of formula (10)



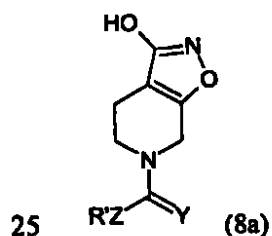
15 with a dehydrating agent, to obtain compound of formula (2).

17. A compound of formula (2)



or a salt thereof.

18. A method of preparing THIP comprising reacting a compound of formula (8a) or a salt thereof



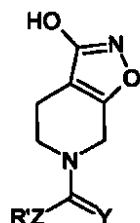
wherein R' is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl
optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl,

Y is O or S, and

Z is O, S or C₁₋₆alkylene,

- 5 with an acid, typically a mineral acid, to obtain THIP as an acid addition salt.

19. A compound of formula (8a)



wherein R' is C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl

- 10 optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl,

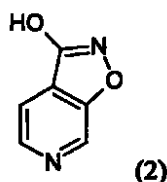
Y is O or S,

Z is O, S or C₁₋₆alkyl, or

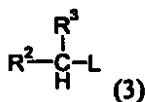
a salt thereof.

- 15 20. A method of preparing THIP comprising the steps:

a) reacting a compound of formula (2)



with an alkylating agent of formula (3)

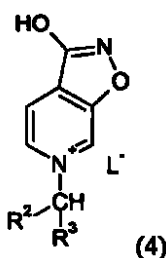


20

wherein R² and R³ are independently selected from H, C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, aryl, or heteroaryl, optionally substituted with a C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl, and

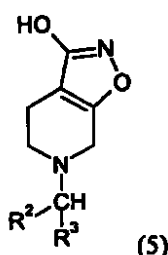
- 25 L is a leaving group,

to obtain a quaternary salt of formula (4)



wherein L, R² and R³ are as defined above,

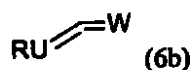
b) reacting the quaternary salt of (4) with a mild reducing agent to obtain a compound of formula (5)



5

wherein R² and R³ are as defined above,

c2) reacting a compound of formula (5) with a reagent of formula (6b)



10

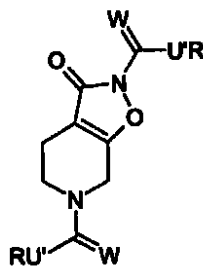
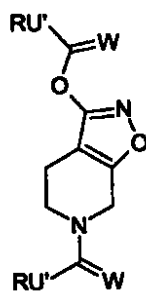
wherein R is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl,

U is N or CR¹, wherein R¹ is H, or R,

W is O, S or NR⁴, wherein R⁴ is H, or R,

optionally followed by reaction with a nucleophile,

to obtain a mixture of a compound of formula (7c) and a compound of (7d)



15

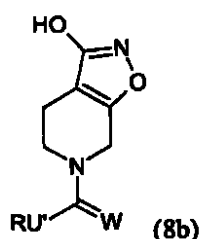
wherein R is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl,

U' is N or CR¹, wherein R¹ is H, or R,

W is O, S or NR⁴, wherein R⁴ is H, or R,

20

d2) reacting the mixture of (7c) and (7d) with a nucleophile, followed by acidification, to obtain a compound of formula (8b)



wherein W, U', and R are as defined above,

5

e2) reacting a compound of formula (8b) with an acid to obtain THIP as an acid addition salt.

21. The method of claim 20 wherein step a) is carried out in a polar solvent, such as NMP.

10 22. The method of any one of claims 20-21, step a), wherein in the alkylating agent of formula (3) R² and R³ are independently selected from H, methyl, ethyl, allyl, phenacyl, phenyl, methoxyphenyl and L is selected from Br, Cl, I, OMs, or OTs.

15 23. The method of claim 22, wherein the alkylating agent of formula (3) is selected from MeI, EtI, BzBr, *p*-CH₃OC₆H₄CH₂Br, allylBr, and the corresponding mesylates (OMs) and tosylates (OTs).

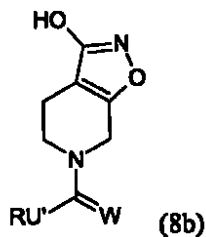
20 24. The method of any one of claims 20-23 wherein the reduction in step b) is carried out in alcohol and water, such as aqueous ethanol.

25. The method of any one of claims 20-24 wherein the mild reducing agent in step b) is LiBH₄ or NaBH₄.

25 26. The method of any one of claims 20-25, step c2), wherein in the reagent of formula (6b) R is C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl, U is N or CR¹, wherein R¹ is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl, 30 W is O, S or NR⁴, wherein R⁴ is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or phenyl optionally substituted with a C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or phenyl.

27. The method of any one of claims 20-26, step c2), wherein the nucleophile is selected from Cl⁻, Br⁻, I⁻, or NC-S⁻.
28. The method of any one of claims 26-27, step c2), wherein the reagent of formula (6b) is
5 selected from an isocyanate such as isopropyl isocyanate or phenyl isocyanate, or an isothiocyanate such as phenyl isothiocyanate, or a ketene.
29. The method of claim 20, step c2), wherein a compound of formula (5) is first protected as a carbonate or carbamate, such as a *t*-butyl- or 2,2,2-trichloroethylcarbonate/carbamate, and
10 then reacted with the reagent of formula (6b).
30. The method of any one of claims 20-29, step d2), wherein the nucleophile, is a soft nucleophile, such as aqueous ammonia, an amine or diamine (such as methylamine, ethylenediamine), thiols, thiolates, sulfides, in an aqueous or organic solution.
15
31. The method of any one of claims 20-30, step d2), wherein the reaction with a nucleophile is followed by acidification by adjusting pH to ≤ 5 .
32. The method of any one of claims 20-31, wherein step d2) after reaction with the
20 nucleophile in an aqueous solution is followed by separating the aqueous phase, followed by acidification with an aqueous acid, and extraction into an organic phase.
33. The method of any one of claims 20-32, wherein a compound of formula (8b) or a salt thereof is purified by the process of extraction from one phase to another.
25
34. The method of any one of claims 20-33, wherein a compound of formula (8b) is obtained in high purity, more than 98%, preferably greater than 99% according to HPLC.
35. The method of any one of claims 20-34, wherein step e2) is carried out using a mineral
30 acid.
36. A method of preparing THIP comprising reacting a compound of formula (8b) or a salt thereof

41



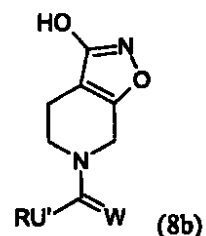
wherein, R is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl,

U' is NH or CHR¹, wherein R¹ is H, or R,

5 W is O, S or NR⁴, wherein R⁴ is H, or R,

with an acid, typically a mineral acid, to obtain THIP as an acid addition salt.

37. A compound of formula (8b)



10

wherein, R is C₁₋₁₂alkyl, C₂₋₁₂alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, acyl, or aryl optionally substituted with one or more C₁₋₁₂alkyl, C₁₋₁₂alkoxy, or aryl,

U' is NH or CHR¹, wherein R¹ is H, or R,

W is O, S or NR⁴, wherein R⁴ is H, or R, or

15 a salt thereof.

Método de elaboración del THIP

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con un nuevo método de elaboración del compuesto 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (THIP) que recibe el nombre de INN Gaboxadol, y también con nuevos intermediarios, tales como el isoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (HIP), utilizado en este método.

Antecedentes de la Invención

Los receptores del importantísimo neurotransmisor inhibitorio ácido gammaaminobutírico (GABA) se dividen en dos clases principales: los receptores GABA_A, que son miembros de la superfamilia de iones de calcio activados por ligandos y los receptores GABA_B, que son receptores acoplados a la proteína G.

En un número de afecciones clínicas, se ha formulado la hipótesis de que la hipoactividad del sistema inhibitorio del GABA es el mecanismo subyacente de la patología en cuestión. Entre estas afecciones se cuentan la epilepsia, ansiedad, stress, trastornos del sueño y dolor. Sin embargo, si bien los moduladores del complejo receptores GABA_A, como por ejemplo las benzodiazepinas, son muy eficaces en una cantidad de circunstancias, existe un consenso general en el sentido de que las benzodiazepinas no selectivas producen tantos efectos colaterales que se necesitan compuestos que sustituyan los fármacos utilizados en la actualidad (Costa y Guidotto *Trends Pharmacol. Sci.* 1996, 17, 192-200).

La presente invención presenta compuestos no esteroides y no benzodiazepínicos que interactúan directamente con el sitio de reconocimiento en el receptor GABA_A como agonistas, que tienen efectos favorables en estados patológicos relacionados con la activación neuroesteroidea reducida.

∴ 211.431
I. B.

El tratamiento de las enfermedades, entre las que se incluye el síndrome premenstrual, la depresión posparto y los trastornos disfóricos relacionados con la post-menopausia, es considerablemente más favorable con los agonistas de GABA_A que con benzodiazepinas y neuroesteroides, que producen tolerancia tras un corto período de tratamiento.

El potente agonista del GABA 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c9]piridin-3-ol (THIP) ha sido descrito en EP 000 338 B1, donde se describe asimismo un método para elaborar el compuesto. El THIP es útil para el tratamiento de los trastornos del sueño, como se describe en EP 840601 B1.

Definiciones

El término "un" utilizado en este contexto está destinado a indicar "uno o más de uno" o "por lo menos uno", excepto en los casos en que el texto indica claramente que significa uno.

El término "alquilo C₁₋₄" "alquilo C₁₋₆" o "alquilo C₁₋₁₂" empleado en este contexto, se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a cuatro, de uno a seis o de uno a doce átomos de carbono inclusive, respectivamente, incluyendo, aunque sin limitarse a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

El término "alcoxi C₁₋₆" o "alcoxi C₁₋₁₂" utilizado en este contexto designa a aquellos grupos en los cuales el alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₁₂ es como se lo definiera anteriormente y está ligado por el oxígeno, incluyendo, aunque sin limitarse a metoxi, etoxi, 1-propoxi, 1-butoxi.

El término "alquenilo C₂₋₆" o "alquenilo C₂₋₁₂" utilizado en este contexto, se refiere a los grupos que tienen de dos a seis átomos de carbono, o de dos a doce átomos de carbono, respectivamente, y que incluyen un doble

enlace, entre los que se incluyen, aunque sin limitación, etenilo, propenilo y butenilo.

El término "alquilenos C_{1-6} " utilizado en este contexto se refiere a un grupo alquilenos ramificado o no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, incluyendo, aunque sin limitarse a metileno y etileno.

El término "cicloalquilo C_{3-8} " utilizado en este contexto designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono inclusive, incluyendo, aunque sin limitarse a ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalqueno C_{3-8} " utilizado en este contexto designa a un carbociclo monocíclico o bicíclico con tres a ocho átomos de carbono inclusive y que incluye un doble enlace.

El término "cloroformiato de alquilo C_{1-12} " designa a aquellos grupos en los cuales el alquilo C_{1-12} , como por ejemplo alquilo C_{1-6} , es como se definiera anteriormente y es la porción éster de un cloroformiato, incluyendo, aunque sin limitarse a cloroformiato de metilo o cloroformiato de etilo.

El término "acilo" utilizado en este contexto se refiere a formilo, alqu(en/in)ilcarbonilo C_{1-6} , arilcarbonilo, aril-alqu(en/in)ilcarbonilo C_{1-6} o a un grupo cicloalqu(en)il- C_{3-8} alqu(en/in)il- C_{1-6} -carbonilo.

La expresión "alqu(en/in)ilo C_{1-6} " significa un grupo alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} . La expresión "cicloalqu(en)ilo C_{3-8} " se refiere a un grupo cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno- C_{3-8} .

El término "arilo" utilizado en este contexto se refiere a sistemas aromáticos carbocíclicos tales como fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" utilizado en este contexto se refiere a sistemas aromáticos de 1 a 5 átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, como por ejemplo anillos monocíclicos de 5

X

miembros tales como oxatiazoles, dioxazoles, ditiatzoles, oxadiazoles, tiadiazoles, triazoles, isoxazoles, oxazoles, isotiazoles, tiazoles, imidazoles, pirazoles, pirroles, furano(s) o tiofeno(s), por ejemplo, 3H-1,2,3-oxatiazol, 1,3,2-oxatiazol, 1,3,2-dioxazol, 3H-1,2,3-ditiazol, 1,3,2-ditiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1H-1,2,3-triazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, 1H-imidazol, 1H-pirazol, 1H-pirrol, furano o tiofen, o bien anillos monocíclicos de 6 miembros tales como oxatiazinas, dioxazinas, ditiiazinas, oxadiazinas, tiadiazinas, triazinas, oxazinas, tiazinas, pirazinas, piridazinas, pirimidinas, oxatiinas, dioxinas, ditiinas, piridinas, piranos o tiinas, por ejemplo 1,2,3-oxatiazina, 1,2,4-oxatiazina, 1,2,5-oxatiazina, 1,4,2-oxatiazina, 1,4,3-oxatiazina, 1,2,3-dioxazina, 1,2,4-dioxazina, 4H-1,3,2-dioxazina, 1,4,2-dioxazina, 2H-1,5,2-dioxazina, 1,2,3-ditiazina, 1,2,4-ditiazina, 4H-1,3,2-ditiazina, 1,4,2-ditiazina, 2H-1,5,2-ditiazina, 2H-1,2,3-oxadiazina, 2H-1,2,4-oxadiazina, 2H-1,2,5-oxadiazina, 2H-1,2,6-oxadiazina, 2H-1,3,4-oxadiazina, 2H-1,2,3-tiadiazina, 2H-1,2,4-tiadiazina, 2H-1,2,5-tiadiazina, 2H-1,2,6-tiadiazina, 2H-1,3,4-tiadiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 2H-1,2-oxazina, 2H-1,3-oxazina, 2H-1,4-oxazina, 2H-1,2-tiazina, 2H-1,3-tiazina, 2H-1,4-tiazina, pirazina, piridazina, pirimidina, 4H-1,3-oxatiina, 1,4-oxatiina, 4H-1,3-dioxina, 1,4-dioxina, 4H-1,3-ditiina, 1,4-ditiina, piridina, 2H-pirano o 2H-tiina.

En el presente contexto, se utiliza el término "acidificación" para referirse al agregado de ácido a la mezcla de reacción para ajustar el pH a menos de pH 6,5.

El término "grupo saliente" utilizado en la presente es una expresión muy conocida por el químico capacitado, contándose entre los ejemplos los halógenos tales como Br, Cl, I o mesilato o tosilato.

El término "una sal" empleado en este contexto pretende indicar cualquier sal que un determinado compuesto pueda formar y habitualmente ha de comprender sales de adición de ácido, si bien los compuestos pueden formar también otras sales con bases, tales como sales de metal, por ejemplo sales de sodio, y sales de amonio, por ejemplo sales de aminas tales como trietilamina.

El término "una sal de adición de ácido" empleado en este contexto pretende indicar cualquier sal de adición de ácido que un compuesto específico pueda formar ante la reacción del compuesto con el ácido en un solvente, como es de conocimiento de las personas capacitadas en la materia. Son ejemplos adecuados el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Otros ejemplos adecuados son las sales orgánicas tales como las del ácido acético, propiónico, glicólico, oxálico, masónico, succínico, cítrico y demás.

El término "agente reductor suave" utilizado en la presente es una expresión muy conocida por el químico capacitado, y se hace referencia a Brown, H. C.; Krishnamurthy; *Tetrahedron*, 35, 1979, pág. 567-607. Son ejemplos adecuados los borohidruros.

El término "un nucleófilo" utilizado en la presente es una expresión muy conocida por el químico capacitado, y se hace referencia a "Advanced Organic Chemistry" (3ª edición), Jerry March, Wiley-Interscience. El término "nucleófilo suave" utilizado en este contexto también ha sido definido en "Advanced Organic Chemistry" (3ª edición), Jerry March, Wiley-Interscience. Son ejemplos adecuados Cl^- , Br^- , I^- o NC-S^- .

El término "un agente deshidratante" utilizado en la presente es una expresión muy conocida por el químico capacitado, y está destinado a cubrir agentes, tales como cloruro de tionilo, un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo o una carbodiimida tal como DCI/DCC.

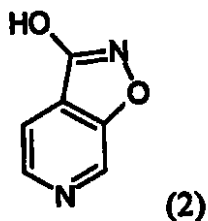
27

Descripción de la Invención

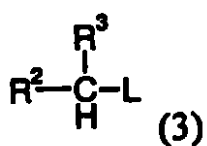
La presente invención se relaciona con un novedoso método para elaborar el compuesto 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (THIP).

En un aspecto, la presente invención se relaciona con un método para la preparación de THIP que comprende los siguientes pasos:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula (2)



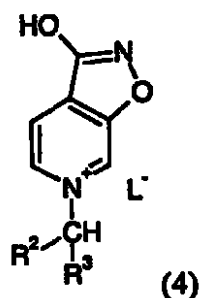
con un agente de alquilación de la fórmula (3)



en la cual R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre H, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_2-12 , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo, arilo o heteroarilo, optativamente sustituido con un alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo y

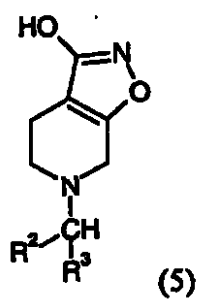
L es un grupo saliente,

para obtener una sal cuaternaria de la fórmula (4)



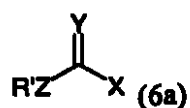
en la cual L, R² y R³ son como se los definiera anteriormente,

b) la reacción de la sal cuaternaria de (4) con un agente reductor suave para obtener un compuesto de la fórmula (5)



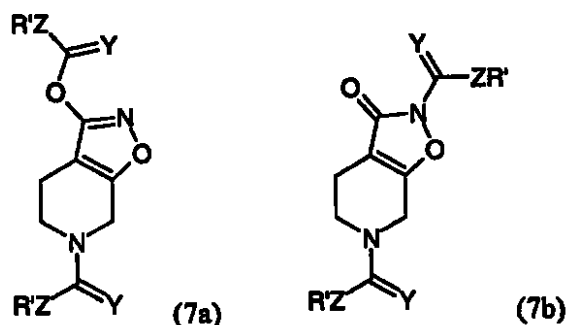
en la cual R² y R³ son como se los definiera anteriormente,

c) la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con un reactivo de la fórmula (6^a)

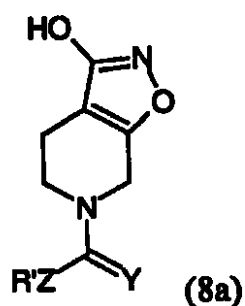


en la cual R' es alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

X es un grupo saliente,
 Y es O o S,
 Z es O, S o alquilo C₁₋₆,
 optativamente seguida por la reacción con un nucleófilo,
 para obtener una mezcla de un compuesto de la fórmula (7a) y un
 compuesto de (7b)



en las cuales Y, Z y R' son como se los definiera anteriormente,
 d) la reacción de la mezcla de (7a) y (7b) con un nucleófilo, seguida
 por acidificación, para obtener un compuesto de la fórmula (8a)



en la cual Y, Z y R' son como se los definiera anteriormente,
 e) la reacción de un compuesto de la fórmula (8a)
 con un ácido para obtener THIP como sal de adición de ácido.
 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un método para
 la preparación de THIP, en el cual los pasos a y b son como se los definiera
 anteriormente, que comprende los siguientes pasos adicionales:

c2) la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con un reactivo de la fórmula (6b)



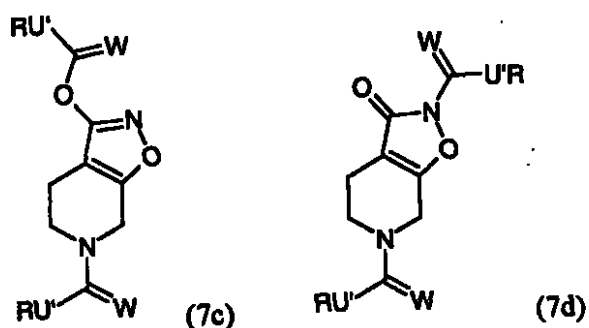
en la cual R es alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo,

U es N o CR^1 , donde R^1 es H o R,

W es O, S o NR^4 , donde R^4 es H o R,

optativamente seguida por la reacción con un nucleófilo,

para obtener una mezcla de un compuesto de la fórmula (7c) y un compuesto de (7d)

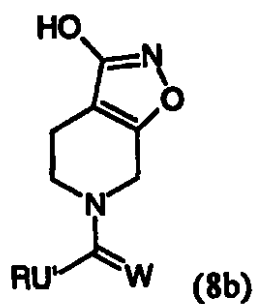


en las cuales R es alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo,

U' es NH o CHR^1 , donde R^1 es H o R,

W es O, S o NR^4 , donde R^4 es H o R,

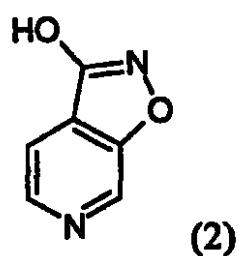
d2) la reacción de la mezcla de (7c) y (7d) con un nucleófilo, seguida por acidificación, para obtener un compuesto de la fórmula (8b)



en la cual W, U' y R son como se los definiera anteriormente,

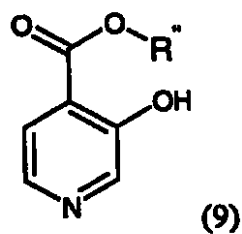
e2) la reacción de un compuesto de la fórmula (8b) con un ácido para obtener THIP en forma de sal de adición de ácido.

El compuesto de la fórmula (2)



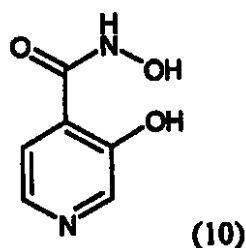
es novedoso y se lo puede preparar mediante los pasos que comprenden:

i) la reacción de un compuesto de la fórmula (9)



en la cual R'' es alquilo C₁-C₄ (tal como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo),

con un clorhidrato de hidroxilamina y una base tal como NaOH, para obtener un compuesto de la fórmula (10)

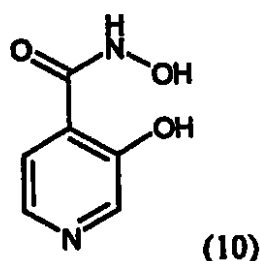


y ii) la reacción del compuesto de la fórmula (10) con un agente deshidratante para obtener (2).

La base debe ser lo suficientemente fuerte para ajustar el pH a ≥ 9 , preferentemente ≥ 10 .

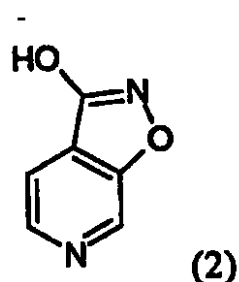
Los compuestos típicos de la fórmula (9) son 3-hidroxi-isonicotinato de metilo y etilo, que han sido descriptos en (Contribución No. 240 de los laboratorios de investigación de Hoffmann-La Roche Inc.), Synthetic Tuberculostats. II, páginas 547-554, de H. Herbert Fox. El compuesto 3,N-dihidroxi-isonicotinamida (10) ha sido descripto por Ceskoslov. en Farm. 11, 1962, páginas 76-79 y en Acta Facultatis Pharmaceuticae Bohemoslovenicae TOM. IV. 1962, páginas 65-91.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un método para la preparación del compuesto de la fórmula (2), que comprende la reacción del compuesto de la fórmula (10)



con un agente deshidratante para obtener (2). En una realización, el agente deshidratante es seleccionado entre un cloruro de tionilo, un cloroformiato o una carbodiimida. Los agentes de deshidratación típicos son cloruro de tionilo, cloroformiato de isobutilo y DCI/DCC.

En consecuencia, la presente invención se relaciona asimismo con un compuesto de la fórmula (2)



o una sal del mismo. En una realización, la sal es una sal de adición de ácido, tal como una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. En otra realización, se trata de la base libre.

En el paso a del presente método, la reacción se lleva a cabo, típicamente, en un solvente orgánico. En una realización, el paso a se lleva a cabo en un solvente polar tal como NMP.

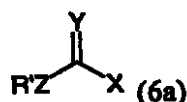
En el agente de alquilación de la fórmula (3) R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre H, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo, arilo o heteroarilo, optativamente sustituido con un alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo y L es un

grupo saliente, por ejemplo Br, Cl, I, OMs o OTs. Cuando R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre H, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo, arilo o heteroarilo, cada uno de estos sustituyentes puede estar optativamente sustituido con un alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo. En otra realización, uno de R^2 y R^3 es H y el otro es como se lo definiera anteriormente. Típicamente, R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre H, metilo, etilo, alilo, fenacilo, fenilo o metoxifenilo. Típicamente, L es seleccionado entre Br, Cl, I, OMs o OTs. Los ejemplos de agentes de alquilación son seleccionados entre MeI, EtI, BzBr, $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, alilBr, y los correspondientes mesilatos (OMs) y tosilatos (OTs).

En el paso b del presente método, la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico o inorgánico o mezclas de los mismos. En una realización, el paso b se lleva a cabo en alcohol y agua, como por ejemplo etanol acuoso.

Típicamente, el agente reductor suave empleado en el paso b es seleccionado entre LiBH_4 y NaBH_4 .

En el paso c, una alternativa consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (5) con un reactivo de la fórmula (6a)



en la cual R' es alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o arilo o heteroarilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo,

X es un grupo saliente,

Y es O o S,

Z es O, S o alquilo C_{1-6} . Cuando Z es alquilo C_{1-6} , puede ser necesaria, además, la reacción con un nucleófilo tal como Cl^- , Br^- , I^- o NC-S^- . En una

45

realización, R' es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo,

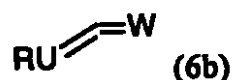
X es seleccionado entre Cl, Br, I,

Y es O, y

Z es O. Específicamente, el reactivo de la fórmula (6a) es seleccionado entre cloroformiato de alquilo C₁₋₁₂ o clorotiolformiato de C₁₋₁₂, típicamente cloroformiato de alquilo C₁₋₆, tal como cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo o clorotiolformiato de alquilo C₁₋₆ tal como clorotiolformiato de etilo.

Otra alternativa, en el paso c, consiste en proteger primero un compuesto de la fórmula (5) como carbonato o carbamato, tal como carbonato/carbamato de 2,22-tricloroetilo o t-butilo, y luego hacerlo reaccionar con el reactivo de la fórmula (6a) para obtener una mezcla de un compuesto de la fórmula (7a) y un compuesto de la fórmula (7b).

En el paso c2, una alternativa es la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con un reactivo de la fórmula (6b)



en la cual R es alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

U es N o CR¹, donde R¹ es H o R,

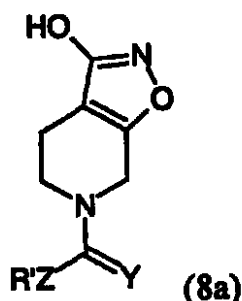
W es O, S o NR⁴, donde R⁴ es H o R,

٥٦



U' es NH o CHR¹, donde R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo,

En el paso d se hace reaccionar la mezcla de (7a) y (7b) con un nucleófilo, típicamente un nucleófilo suave, para luego proceder a la acidificación, para obtener un compuesto de la fórmula (8a)

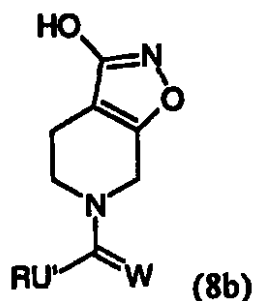


en la cual Y, Z R' son como se los definiera anteriormente. En una realización, el nucleófilo suave es amoníaco, una amina, una diamina, un tiol, un tiolato, un sulfuro en un solvente tal como una solución acuosa u orgánica. Entre los ejemplos de nucleófilos suaves se cuentan el amoníaco acuoso, metilamina y etilendiamina. El paso de acidificación se puede llevar a cabo con un ácido acuoso, ajustando el pH a ≤ 5 . En otras realizaciones, la acidificación se lleva a cabo ajustando el pH a ≤ 4 , típicamente ≤ 3 , tal como a ≤ 2 , y el pH es, por ejemplo, de aproximadamente 1. Típicamente, el ácido acuoso es un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

Como se mencionara anteriormente en el paso d, el nucleófilo es una solución acuosa u orgánica. De preferencia, después de la reacción con el nucleófilo se separa la fase acuosa, y luego se procede a la acidificación de acuerdo con lo esbozado anteriormente y a la extracción en una fase orgánica, por ejemplo acetato de etilo. Este paso de purificación produce un compuesto de la fórmula (8a) o una sal del mismo con un grado de pureza muy elevado, típicamente de más de 98 %, como por ejemplo superior a 99 % de acuerdo con la HPLC (tal como la HPLC del Método analítico descrito más adelante).

18/5/8

En el paso d2, se hace reaccionar la mezcla de (7c) y (7d) con un nucleófilo, típicamente un nucleófilo suave, y luego se lleva a cabo la acidificación para obtener un compuesto de la fórmula (8b)



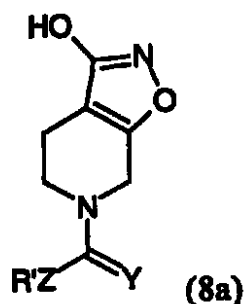
en la cual U', W y R son como se los definiera anteriormente. En una realización, el nucleófilo suave es amoníaco, una amina, una diamina, un tiol, un tiolato, un sulfuro en un solvente, como por ejemplo una solución acuosa u orgánica. Entre los ejemplos de nucleófilos suaves se cuentan el amoníaco acuoso, metilamina y etilendiamina. El paso de acidificación se puede llevar a cabo con un ácido acuoso ajustando el pH a ≤ 5 . En otras realizaciones, la acidificación se lleva a cabo ajustando el pH a ≤ 4 , típicamente a ≤ 3 , tal como ≤ 2 , por ejemplo el pH es de aproximadamente 1. Típicamente, el ácido acuoso es un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

Como se mencionara anteriormente en el paso d (o d2), el nucleófilo se encuentra en solución acuosa u orgánica. De preferencia, después de la reacción con el nucleófilo se separa la fase acuosa, y luego se procede a la acidificación de acuerdo con lo esbozado anteriormente y a la extracción en una fase orgánica, por ejemplo acetato de etilo. Este paso de purificación produce un compuesto de la fórmula (8a) (u (8b)) o una sal del mismo con un grado de pureza muy elevado, típicamente de más de 98 %, como por ejemplo

superior a 99 % de acuerdo con la HPLC (tal como la HPLC del Método analítico descripto más adelante).

En el paso e (o e2), se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (8a) (u (8b)) o una sal del mismo con un ácido, generalmente un ácido mineral, para obtener THIP en forma de sal de adición de ácido. La reacción se lleva a cabo típicamente en un solvente orgánico, como ser un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo ácido acético. Entre los ejemplos de ácidos minerales adecuados se cuentan el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

En consecuencia, otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método para la preparación de THIP, que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (8a) o una sal del mismo.



en la cual R' es alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

Y es O o S y

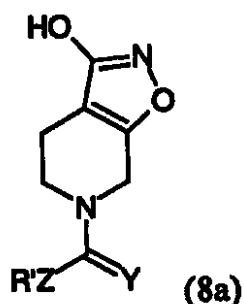
Z es O, S o alquilo C₁₋₆,

con un ácido, típicamente un ácido mineral, para obtener THIP en forma de sal de adición de ácido. La reacción se lleva a cabo habitualmente en un solvente orgánico, tal como un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo ácido acético. Entre los ejemplos de ácidos minerales adecuados se cuentan el ácido

clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

Dado que un compuesto de la fórmula (a) es un intermediario que sirve para la preparación de THIP, constituye un aspecto de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (8a)



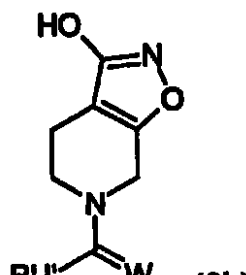
en la cual R' es alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

Y es O o S y

Z es O, S o alquilo C₁₋₆ o una sal del mismo.

En una realización, R' es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o fenilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo. En otra realización, Y es O. En otra realización Z es O. En otra de las realizaciones, Y y Z son O y R' es seleccionado entre cualesquiera de los sustituyentes mencionados tales como alquilo C₁₋₆ o bencilo.

Además, otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método



para la preparación de THIP que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (8b) o una sal del mismo

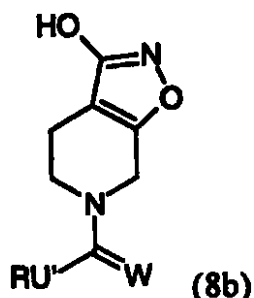
en la cual R es alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

U' es NH o CHR¹, donde R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo,

W es O, S o NR⁴, donde R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo, con un ácido, típicamente un ácido mineral, para obtener THIP en forma de sal de adición de ácido. La reacción se lleva a cabo normalmente en un solvente orgánico tal como un ácido carboxílico orgánico. Entre los ejemplos de ácidos minerales adecuados se cuentan el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

Dado que un compuesto de la fórmula (8b) es un intermediario que sirve para la preparación de THIP, constituye otro aspecto de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se relaciona con un de la fórmula (8b)



en la cual R es alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo,

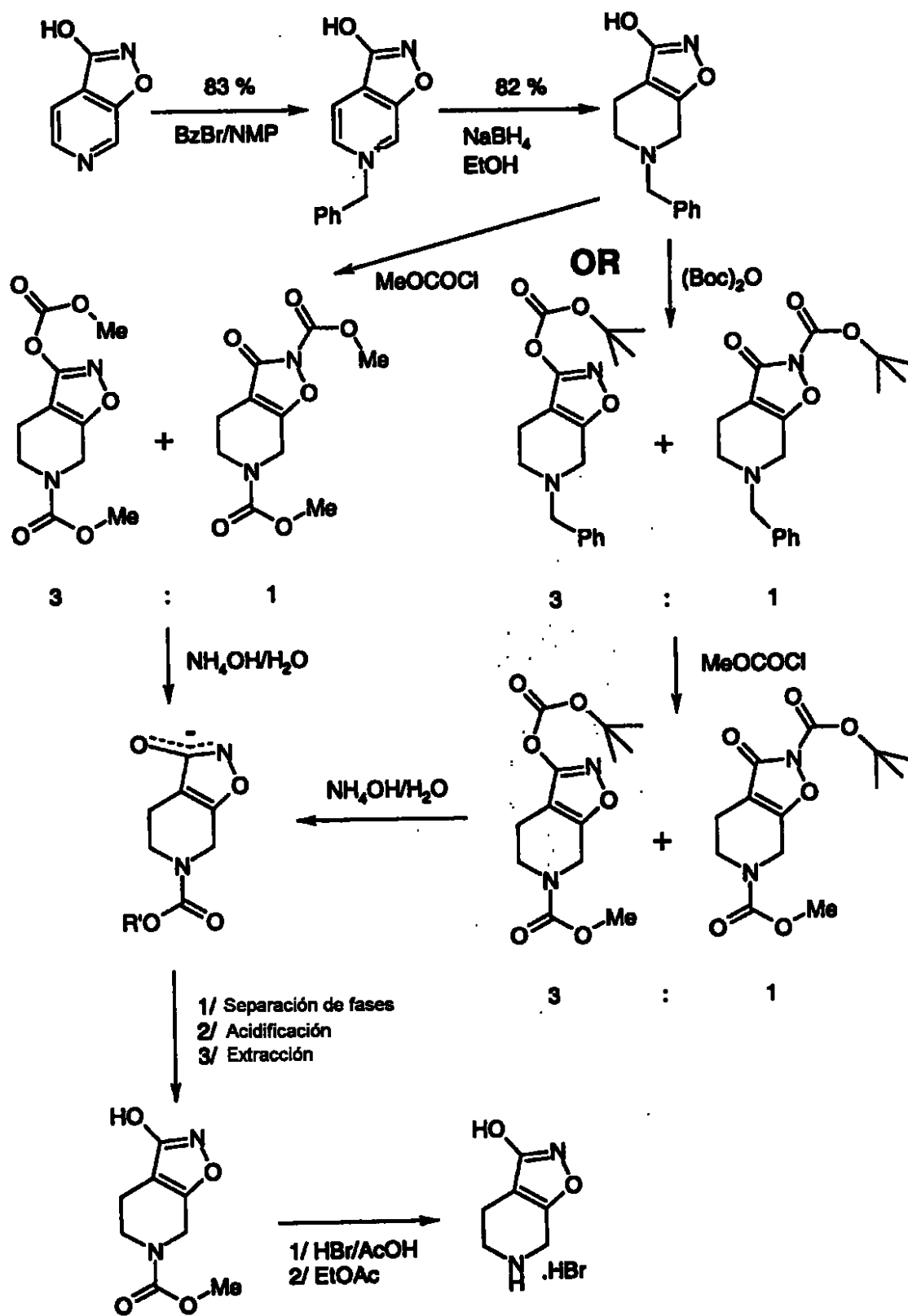
U' es NH o CHR^1 , donde R^1 es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o fenilo,

W es O, S o NR^4 , donde R^4 es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o fenilo, o una sal del mismo. En una realización, realización, R es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o fenilo. En otra realización, W es O o S. En otra realización, W es NR^4 , donde R^4 es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o fenilo. En otra realización, U' es NH.

Parte Experimental

Los siguientes ejemplos tienen por fin ilustrar diversas realizaciones de la invención y no se los debe considerar restrictivos del alcance de la presente invención.

Reseña General del proceso de HIP a THIP



HPLC de Método Analítico

Se llevaron a cabo análisis de HPLC de acuerdo con los procedimientos descriptos a continuación.

Instrumento	Varian, Disposición	Bomba Modelo 230
Prestar		Detector de UV Modelo 310
		Automuestreador/Horno para Columna Modelo 410
		Software Star Chromatography Workstation V. 5.5
Detector		UV 220 nm
Columna		Merck LiChrosorb RP8 250 x 4 mm, 5 μ m
Temperatura de la Columna		35°C
Fase Móvil		Agua/acetonitrilo 50:50, ajustada con buffer a pH=3 por medio de H_3PO_4/NEt_3
Flujo		1,0 ml/min
Volumen inyectado		10 μ l
Tiempo de corrida		10 min
Gradiente		Sin gradiente; isocrático

Preparación Standard

A una pequeña muestra ($0,1 < mg < 1,0$) se agregó alrededor de 12 ml de fase móvil y se agitó la muestra hasta lograr la disolución completa.

Procedimiento Analítico

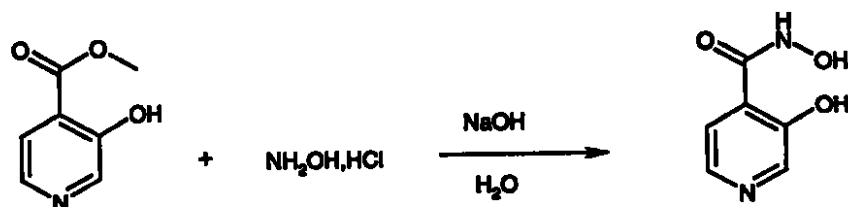
65

Se inyectó la muestra, y se midió el área del pico deseado, al igual que el área total. Se calculó el análisis del producto según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Ensayo} = \text{Área de la Muestra} / \text{Área total}$$

En el siguiente Ejemplo A se describe un método para la preparación del intermediario isoxazolo_5,4-c]piridin-3-ol (HIP)

Ejemplo A



3,N-Dihidroxi-isonicotinamida

A una suspensión agitada de 3-hidroxi-isonicotinato de metilo (176 g, 1,15 mol) en agua/hielo (50/50, 1700 ml), se agregó clorhidrato de hidroxilamina (127,9 g, 1,84 mol). La temperatura cayó a -5°C y luego se agregó una solución acuosa de NaOH (454 ml, 28 % p/v) por goteo, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C durante la adición. Seguidamente se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por espacio de 1,5 h, para luego calentarla a 60°C . A esta temperatura se ajustó el pH a 5,4 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (10 M), punto en el cual se forma un precipitado pesado. Luego se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y le siguió el enfriamiento a 5°C . A continuación se ajustó el pH a 4,0 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (10 M) y luego se lo agitó en frío por espacio de 1,5 h. Los cristales fueron separados por filtración, enjuagados con agua, (3 x 100 ml), secados en el filtro y luego secados adicionalmente a presión reducida y a 40°C durante la noche para dar 3,N-

dihidroxi-isonicotinamida (169,3 g, 96 %; pureza por HPLC 98 %) en forma de sólido blanco.

Datos de RMN: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ = 7,55 (1H, d, $J=6$ Hz); 8,11 (1H, d, $J=6$ Hz); 8,32 (1H, s), 9,56 (1H, s, pico amplio); 11,50 (1H, s, pico amplio) ppm.



Isoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (HIP)

Método A

A una suspensión agitada de 3,4-dihidroxi-isonicotinamida (50 g, 0,32 mol) en DMF (300 ml), enfriada en un baño de agua a temperatura ambiente, se agregó carbonildiimidazol (DCI) (66,5 g, 0,41 mol). Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente.

Al día siguiente se eliminó el solvente bajo presión reducida a 70°C y se disolvió el residuo en agua y se lo enfrió sobre hielo. Se ajustó el pH de la solución ($\cong 7,5$) a 4,5 mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico (alrededor de 65 ml, 10 M). El producto buscado cristalizó en partículas pesadas de la solución. Se evaporó la suspensión a alrededor de 2/3 del volumen para eliminar los vestigios de DMF, se la enfrió al hielo durante un par de horas y se la filtró. Los cristales así obtenidos fueron enjuagados dos veces con agua y dos veces con etanol y secados bajo presión reducida a 60°C durante la noche para dar isoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (41,7 g, 96 %; pureza por HPLC >99 %) en forma de sólido blanco.

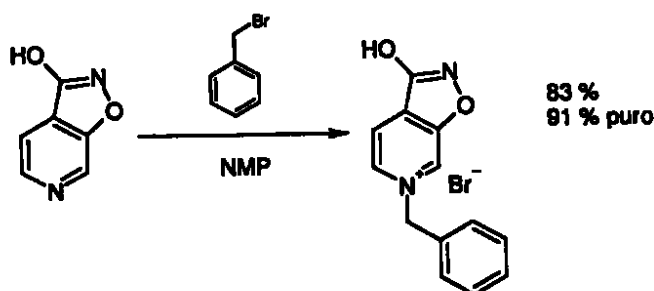
Datos de RMN: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ = 7,84 (1H, d, J=6 Hz); 8,53 (1H, d, J=6 Hz); 9,08 (1H, s) ppm.

Método B

Se enfrió sobre un baño de hielo, a 5°C, una suspensión de 3,N-dihidroxi-isonicotinamida (168 g, 1,09 mol) en piridina (1600 ml) que había sido agitada vigorosamente por espacio de 15 min para garantizar una suspensión uniforme. Se agregó por goteo cloruro de tionilo (241 g, 2,03 mol) en el curso de 1 hora, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C y se controlaba la reacción para detectar la presencia de material de partida sin reaccionar por medio de la prueba del ácido hidroxámico (se agregó FeCl_3 al 5 % en HCl 1 M a una muestra de reacción en etanol; se producía un color magenta y había presencia de ácido hidroxámico). Una vez completada la adición, se retiró el baño refrigerante y se dejó que la reacción entibiara a temperatura ambiente en un lapso de una hora. Se vertió la mezcla de reacción en 2 kg de hielo/agua con agitación vigorosa y se ajustó el pH a 3 con ácido clorhídrico acuoso concentrado (alrededor de 1,1 l, 10 M). El compuesto del título cristalizó la mezcla fue agitada sobre un baño de hielo por espacio de 2 horas. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con agua, etanol y éter dietílico y se lo secó bajo presión reducida a 60°C durante la noche para dar isoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (123 g, 83 %; pureza por HPLC >98 %) en forma de sólido blanco.

Datos de RMN: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ = 7,84 (1H, d, J=6 Hz); 8,53 (1H, d, J=6 Hz); 9,08 (1H, s) ppm.

Ejemplo 1

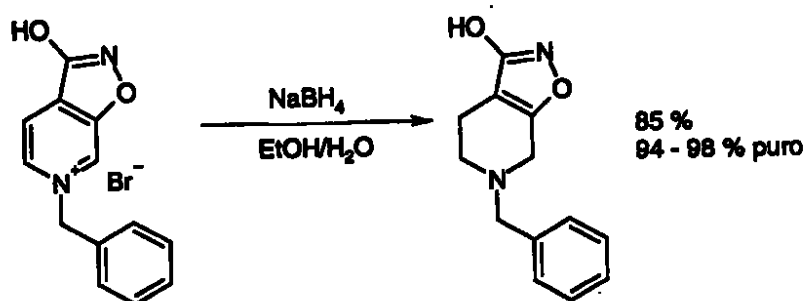


Bromuro de 6-bencil-3-hidroxi-isoxazolo[5,4-c]piridin-6-io

A una solución agitada de isoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (50,0 g, 367 mmol) en NMP (100 ml) se agregó bromuro de bencilo (75,4 g, 441 mmol) rápidamente por goteo. Se agitó la solución espesa durante 24 h. Luego se agregó lentamente la mezcla a acetona (1,5 l) con agitación y se sembró la solución. Se continuó agitando a temperatura ambiente por espacio de 30 min y luego durante 1 h más en un baño de hielo/agua. Se filtró la mezcla, se lavó el residuo con acetona y luego se secó al vacío para dar bromuro de 6-bencil-3-hidroxi-isoxazolo[5,4-c]piridin-6-io (94,1 g, 83 %; HPLC: 91 % de pureza) en forma de sólido blanco cristalino.

Datos de RMN: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ = 6,03 (2H, s), 7,4-7,5 (3H, m), 7,6 (2H, m), 8,54 (1H, d, J = 6 Hz), 9,03 (1H, d, J = 6 Hz), 10,15 (1H, s) ppm.

Ejemplo 2



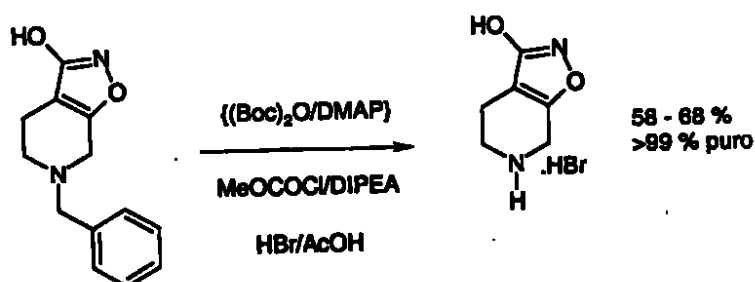
6-Bencil-4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol

A una solución agitada de bromuro de 6-bencil-3-hidroxi-isoxazolo[5,4-c]piridin-6-io (93 g, 303 mmol) en etanol/agua (500 ml/500 ml) se agregó NaBH_4 (18,66 g, 494 mmol) cuidadosamente en porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 35°C (Advertencia!! Espuma con la adición!) Se agitó la mezcla durante 24 h. La mezcla fue filtrada y el residuo fue lavado con agua. Los filtrados combinados se evaporaron bajo presión reducida hasta que todo el

etanol se hubo evaporado. Comenzó a precipitar un sólido y entonces se enfrió la mezcla en un baño de agua helada con agitación por espacio de 30 min. Se filtró la solución y se lavó el residuo con agua fría. Se secó el residuo para dar 6-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (48,6 g, 70 %, HPLC 94 % de pureza) en forma de sólido amarillento. Después de cierto grado de evaporación adicional de las soluciones madre combinadas, una segunda cosecha dio 10,3 g más (HPLC: 97,7 % de pureza)

Datos de RMN: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ = 2,3 (2H, t, $J=6$ Hz), 2,67 (2H, t, $J=6$ Hz), 3,45 (2H, s), 3,7 (2H, s), 7,2-7,4 (5H, m), 11,3 (1H, s amp) ppm.

Ejemplo 3



Bromhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol

Método A

A una solución agitada de 6-Bencil-4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (11,5 g, 50 mmol) y DMAP (0,61 g, 5 mmol) en acetato de etilo (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (16,4 g, 75 mmol) en acetato de etilo (20 ml). Al cabo de 30 min se agregó DIPEA (4,35 ml, 25 mmol) y cloroformiato de metilo (7,73 ml, 100 mmol) y se agitó la mezcla por espacio de 48 h. Se enfrió la mezcla en un baño de agua helada y se agregó una solución acuosa de amoníaco (25 % p/v, 120 ml). Al cabo de 15 minutos se separó la fase acuosa, se ajustó el pH a 1,0 mediante la adición de

ácido clorhídrico acuoso (10 M). Esta fase acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo, y estos extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporados bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en una solución de HBr gaseoso en ácido acético (33 % p/v, 30 ml) y se agitó la mezcla a 40°C por espacio de 6 horas. Luego se enfrió la mezcla en un baño de agua helada y se agregó etanol (90 ml). Se formó un precipitado y se agitó la mezcla en frío durante 1 h más. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con etanol frío y se lo secó para dar bromhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (6,4 g, 58 %; HPLC >99 % de pureza) en forma de sólido blanco.

Método B

A una solución agitada de 6-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (2,3 g, 10 mmol) en acetato de etilo (25 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó DIPEA (2,6 ml, 15 mmol) y cloroformiato de metilo (2,7 ml, 35 mmol) y se agitó la mezcla por espacio de 48 h. Se enfrió la mezcla en un bao de agua helada y se agregó una solución acuosa de amoníaco (25 % p/v, 30 ml). Al cabo de 15 minutos se separó la fase acuosa y se ajustó el pH a 1,0 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (10 M). Esta fase acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo y estos extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporados bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en una solución de HBr gaseoso en ácido acético (33 % p/v, 6,3 ml) y se agito la mezcla a 40°C por espacio de 6 horas. Luego se enfrió la mezcla en un baño de agua helada y se agregó etanol (25 ml). Se formó un precipitado y se agitó la mezcla en frío durante 1 hora más. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con etanol frío y se lo secó para dar bromhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (1,35 g, 58 %,

31

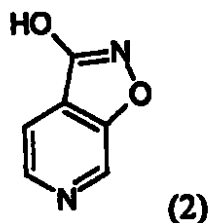
HPLC >99 % de pureza) en forma de sólido blanco. Otra cosecha dio 0,15 g más, por lo que el rendimiento total ascendió a 68 % (HPLC: > 99 % de pureza).

Datos de RMN: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ = 2,6 (2H, t, J=6 Hz), 3,35 (2H, t, J=6 Hz), 4,3 (2H, s), 9,5 (apr. 2H, s amp), apr. 11,6 (apr. 1H, s amp) ppm.

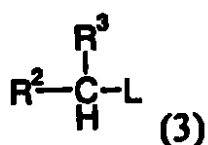
REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de THIP que comprende los siguientes pasos:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula (2)



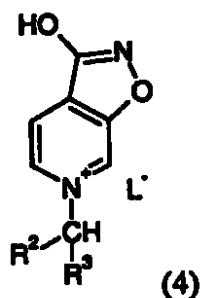
con un agente de alquilación de la fórmula (3)



en la cual R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre H, alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo, arilo o heteroarilo, optativamente sustituido con un alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo y

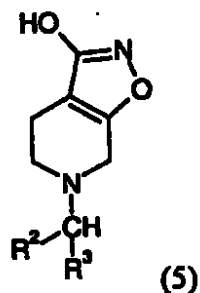
L es un grupo saliente,

para obtener una sal cuaternaria de la fórmula (4)



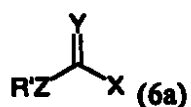
en la cual L, R^2 y R^3 son como se los definiera anteriormente,

b) la reacción de la sal cuaternaria de (4) con un agente reductor suave para obtener un compuesto de la fórmula (5)



en la cual R² y R³ son como se los definiera anteriormente,

c) la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con un reactivo de la fórmula (6a)



en la cual R' es alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

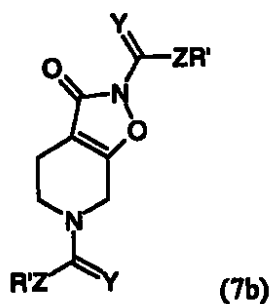
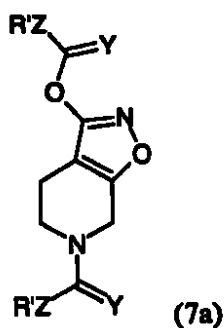
X es un grupo saliente,

Y es O o S,

Z es O, S o alquilo C₁₋₆,

optativamente seguida por la reacción con un nucleófilo,

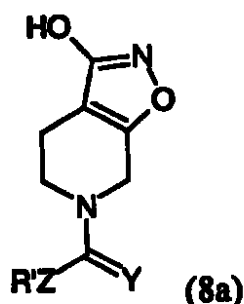
para obtener una mezcla de un compuesto de la fórmula (7a) y un compuesto de (7b)



24

en las cuales Y, Z y R' son como se los definiera anteriormente,

d) la reacción de una mezcla de (7a) y (7b) con un nucleófilo, seguida por acidificación, para obtener un compuesto de la fórmula (8a)



en la cual Y, Z y R' son como se los definiera anteriormente,

e) la reacción de un compuesto de la fórmula (8a)

con un ácido para obtener THIP como sal de adición de ácido.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el paso a) se lleva a cabo en un solvente polar tal como NMP.

3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, paso a), en el cual, en el agente de alquilación de la fórmula (3), R² y R³ son independientemente seleccionados entre H, metilo, etilo, alilo, fenacilo, fenilo, metoxifenilo y

L es seleccionado entre Br, Cl, I, OMs o OTs.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual el agente de alquilación de la fórmula (3) es seleccionado entre MeI, EtI, BzBr, p-CH₃OC₆H₄CH₂Br, alilBr, y los correspondientes mesilatos (OMs) y tosilatos (OTs).

5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el cual el paso de reducción b) se lleva a cabo en alcohol y agua, tal como etanol acuoso.

75
25

6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el cual el agente reductor suave del paso b) es LiBH_4 o NaBH_4 .

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, paso c), en el cual, en el reactivo de la fórmula (6a),

R' es alquilo C_{1-12} , alquenilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , acilo o arilo optativamente sustituido con un alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o arilo,

X es seleccionado entre Cl, Br, I,

Y es O o S

Z es O o S.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, paso c), en el cual el reactivo de la fórmula (6a) es seleccionado entre cloroformiato de alquilo C_{1-12} , como ser cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo o clorotioformiato de etilo.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, paso c) en el cual se protege, en primer lugar, un compuesto de la fórmula (5) como un carbonato o carbamato, tal como carbonato/carbamato de t-butilo o de 2,2,2-tricloroetilo y luego se lo hace reaccionar con el reactivo de la fórmula (6a).

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, paso d), en el cual el nucleófilo es un nucleófilo suave tal como amoníaco acuoso, una amina o diamina (tal como metilamina, etilendiamina), tioles, tiolatos, sulfuros en una solución acuosa u orgánica.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, paso d) en el cual a la reacción con un nucleófilo le sigue la acidificación por medio del ajuste del pH a ≤ 5 .

12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el cual el paso d), tras la reacción con el nucleófilo en una solución acuosa,

76

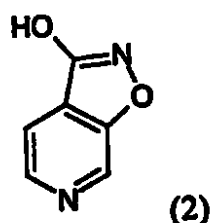
se continúa con la acidificación con un ácido acuoso y la extracción en una fase orgánica.

13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el cual se purifica un compuesto de la fórmula (8a) o una sal del mismo mediante un proceso de extracción de una fase a otra.

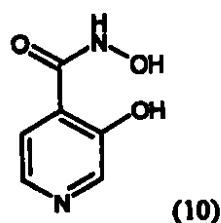
14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el cual se obtiene un compuesto de la fórmula (8a) con un elevado grado de pureza, superior a 98 %, preferentemente superior a 99 %, de acuerdo con la HPLC.

15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual el paso e) se lleva a cabo utilizando un ácido mineral.

16. Un método para la preparación del compuesto de la fórmula (2),

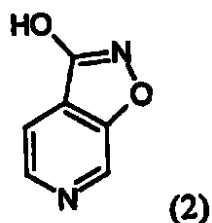


que comprende la reacción del compuesto de la fórmula (10)



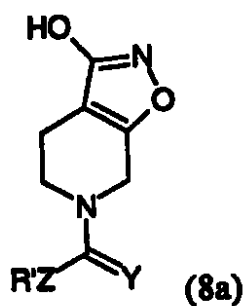
con un agente deshidratante para obtener un compuesto de la fórmula (2).

17. Un compuesto de la fórmula (2)



o una sal del mismo.

18. Un método para la preparación de THIP que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (8a) o una sal del mismo



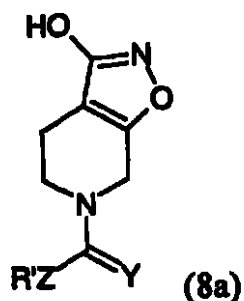
en la cual R' es alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

Y es O o S y

Z es O, S o alquilenos C₁₋₆,

con un ácido, típicamente un ácido mineral, para obtener THIP como sal de adición de ácido.

19. Un compuesto de la fórmula (8a)



en la cual R' es alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

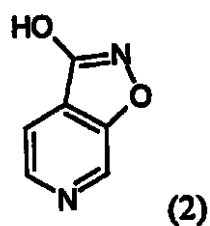
Y es O o S y

Z es O, S o alquilo C₁₋₆,

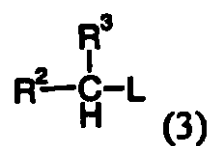
o una sal del mismo.

20. Un método para la preparación de THIP que comprende los siguientes pasos:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula (2)



con un agente de alquilación de la fórmula (3)

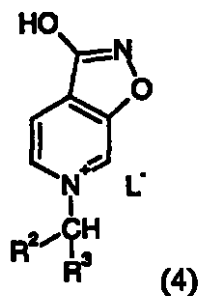


en la cual R² y R³ son independientemente seleccionados entre H, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo, arilo o

heteroarilo, optativamente sustituido con un alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo y

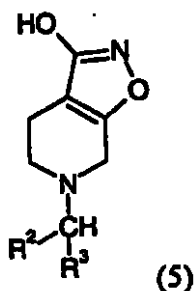
L es un grupo saliente,

para obtener una sal cuaternaria de la fórmula (4)



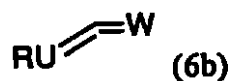
en la cual L, R² y R³ son como se los definiera anteriormente,

b) la reacción de la sal cuaternaria de (4) con un agente reductor suave para obtener un compuesto de la fórmula (5)



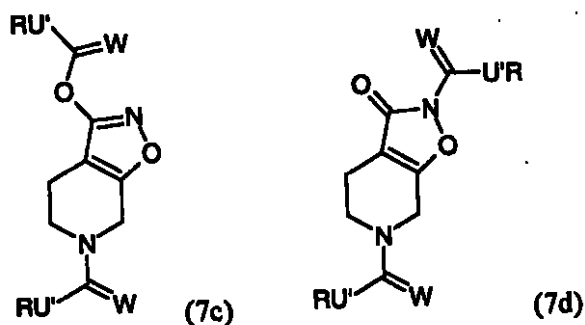
en la cual R² y R³ son como se los definiera anteriormente,

c2) la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con un reactivo de la fórmula (6b)



en la cual R es alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

U es N o CR¹, donde R¹ es H o R,
W es O, S o NR⁴, donde R⁴ es H o R,
optativamente seguida por la reacción con un nucleófilo,
para obtener una mezcla de un compuesto de la fórmula (7c) y un
compuesto de (7d)

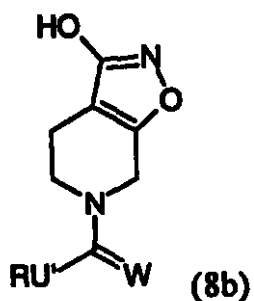


en las cuales R es alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈,
cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más
alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

U' es NH o CHR¹, donde R¹ es H o R,

W es O, S o NR⁴, donde R⁴ es H o R,

d2) la reacción de la mezcla de (7c) y (7d) con un nucleófilo, seguida
por acidificación, para obtener un compuesto de la fórmula (8b)



en la cual W, U' y R son como se los definiera anteriormente,

e2) la reacción de un compuesto de la fórmula (8b) con un ácido para obtener THIP en forma de sal de adición de ácido.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en el cual el paso a) se lleva a cabo en un solvente polar tal como NMP.

22. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-21, paso a), en el cual, en el agente de alquilación de la fórmula (3), R² y R³ son independientemente seleccionados entre H, metilo, etilo, alilo, fenacilo, fenilo, metoxifenilo y

L es seleccionado entre Br, Cl, I, OMs o OTs.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en el cual el agente de alquilación de la fórmula (3) es seleccionado entre MeI, EtI, BzBr, p-CH₃OC₆H₄CH₂Br, alilBr, y los correspondientes mesilatos (OMs) y tosilatos (OTs).

24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-23, en el cual el paso de reducción b) se lleva a cabo en alcohol y agua, tal como etanol acuoso.

25. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-24, en el cual el agente reductor suave del paso b) es LiBH₄ o NaBH₄.

26. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-25, paso c2), en el cual, en el reactivo de la fórmula (6b) R es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo,

U es N o CR¹, donde R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo,

W es O, S o NR^4 , donde R^4 es H, alquilo C_1-6 , alqueno C_2-6 , cicloalquilo C_3-8 , cicloalqueno C_3-8 , acilo o fenilo optativamente sustituido con un alquilo

C_1-6 , alcoxi C_1-6 o fenilo.

27. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-26, paso c2) en el cual el nucleófilo es seleccionado entre Cl^- , Br^- , I^- o NC-S^- .

28. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-26, paso c2) en el cual el reactivo de la fórmula (6b) es seleccionado entre un isocianato tal como isocianato de isopropilo o isocianato de fenilo y un isotiocianato tal como isotiocianato de fenilo o un ceteno.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 20, paso c2), en el cual se protege, en primer lugar, un compuesto de la fórmula (5) como un carbonato o carbamato, tal como carbonato/carbamato de t-butilo o de 2,2,2-tricloroetilo y luego se lo hace reaccionar con el reactivo de la fórmula (6b).

30. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-29, paso d2), en el cual el nucleófilo es un nucleófilo suave tal como amoníaco acuoso, una amina o diamina (tal como metilamina, etilendiamina), tioles, tiolatos, sulfuros en una solución acuosa u orgánica.

31. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-30, paso d2) en el cual a la reacción con un nucleófilo le sigue la acidificación por medio del ajuste del pH a ≤ 5 .

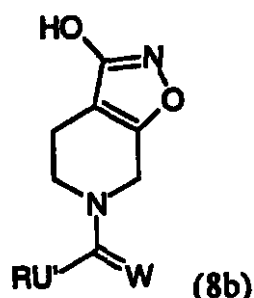
32. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-31, en el cual el paso d2), tras la reacción con el nucleófilo en una solución acuosa, se continúa con la acidificación con un ácido acuoso y la extracción en una fase orgánica.

33. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-32, en el cual se purifica un compuesto de la fórmula (8b) o una sal del mismo mediante un proceso de extracción de una fase a otra.

34. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-33, en el cual se obtiene un compuesto de la fórmula (8b) con un elevado grado de pureza, superior a 98 %, preferentemente superior a 99 %, de acuerdo con la HPLC.

35. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-34, en el cual el paso e2) se lleva a cabo utilizando un ácido mineral.

36. Un método para la preparación de THIP que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (8b) o una sal del mismo



en la cual R es alquilo C_{1-12} , alqueno C_{2-12} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} o arilo,

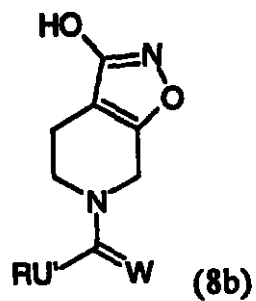
U' es NH o CHR^1 , donde R^1 es H o R,

W es O, S o NR^4 , donde R^4 es H o R,

con un ácido, típicamente un ácido mineral, para obtener THIP como sal de adición de ácido.

37. Un compuesto de la fórmula (8b)

84



en la cual R es alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

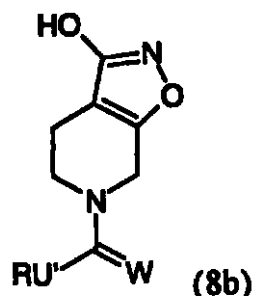
U' es NH o CHR¹, donde R¹ es H o R,

W es O, S o NR⁴, donde R⁴ es H o R,

o una sal del mismo.

Resumen

La presente invención se relaciona con un Nuevo método para la preparación del gaboxadol (THIP), que sirve para el tratamiento de los trastornos del sueño. En particular, un método para la preparación de THIP que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (8b) o una sal del mismo



en la cual R es alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, acilo o arilo optativamente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ o arilo,

U' es NH o CHR¹, donde R¹ es H o R,

W es O, S o NR⁴, donde R⁴ es H o R,

con un ácido, típicamente un ácido mineral, para obtener THIP como sal de adición de ácido. La presente invención se relaciona asimismo con varios intermediarios.

FCC//ID-000369/WPCL3003

Cns C-2006-00002187

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

T/DK2004/000579

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D498/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, 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.
X	EP 0 000 338 A (LUNDBECK & CO AS H) 24 January 1979 (1979-01-24) cited in the application	18, 19, 36, 37
A	Compound Va and its conversion to compound Ia (page 12)	1, 16, 17, 20, 36, 37
X	DE 31 45 473 A (KEFALAS AS) 26 August 1982 (1982-08-26) example 1	19
X	DATABASE REGISTRY 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002308640 retrieved from STN 85118-32-7	19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in 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.

Δ document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 December 2004

Date of mailing of the international search report

16/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-17,20-35

A method of preparing THIP, intermediate 2 and the process to prepare intermediate 2

2. claims: 18,19,36,37

Compounds of Formula (8a) and (8b) and their use in the synthesis of THIP

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2004/000579

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PT/DK2004/000579

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0000338	A	24-01-1979	AT 368505 B 25-10-1982
			AT 448678 A 15-02-1982
			AU 3724478 A 03-01-1980
			AU 521040 B2 11-03-1982
			AU 3729878 A 03-01-1980
			CA 1107736 A1 25-08-1981
			CA 1125288 A2 08-06-1982
			DE 2861342 D1 28-01-1982
			DK 270278 A 21-12-1978
			DK 270378 A 21-12-1978
			EP 0000167 A1 10-01-1979
			EP 0000338 A2 24-01-1979
			EP 0027279 A1 22-04-1981
			EP 0028017 A1 06-05-1981
			ES 470912 A1 01-02-1979
			ES 470913 A1 01-02-1979
			FI 781954 A ,B, 21-12-1978
			FI 781955 A 21-12-1978
			IE 47200 B1 11-01-1984
			IT 1159739 B 04-03-1987
			JP 54036275 A 16-03-1979
			JP 54036290 A 16-03-1979
			NO 782127 A ,B, 21-12-1978
			NO 782128 A 21-12-1978
			NO 792839 A 21-12-1978
			NZ 187615 A 15-12-1981
			US 4301287 A 17-11-1981
			US 4278676 A 14-07-1981
			ZA 7803492 A 27-06-1979
			ZA 7803493 A 27-06-1979
DE 3145473	A	26-08-1982	DE 3145473 A1 26-08-1982
			DK 524281 A 28-05-1982
			FR 2494691 A1 28-05-1982
			GB 2088370 A ,B 09-06-1982
			JP 57118584 A 23-07-1982

◦ Folio 90 ≡ Publicación



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Software Content Management & BPM

90

Expediente No		06021580	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIÓDICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA ✓	3	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Arte final			

91/22
2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06021500 00000000 Folios: 92
Fecha (AMU): 2006-03-03 17:01:11
tramite : 011 PCI-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14,046
FECHA : FEBRERO 20 DE 2006

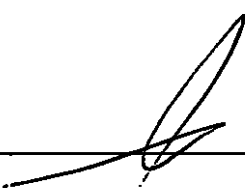
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49935717	20/02/2006	44,066,360.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. 606 03003-841-046-7

2243



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 06421504 00000000
Fecha (AMD) : 2006-03-03 17:01:11
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 431 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 92

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (/)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	(/)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	(/)
-Descripción de la invención.	()	()	(/)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	(/)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	(/)
COMPLETA (/)	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

94
a3

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H LUNDBECK A/S

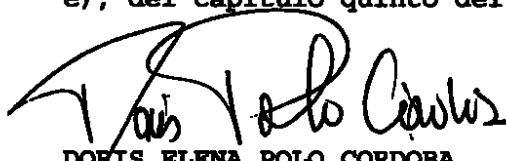
REFERENCIA	Radicación No.	6 21580
	Solicitud internacional	DK2004/00579
	Fecha inicio fase nacional	05/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5637

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. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 Unica No.10 de 2001.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 26 MAYO 2006
jramos

260508

U

U

U

U