

OK



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-73025

TITULO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(2S,3S)-2-
BENCIDRIL-N- (5-TERC- BUTIL-2-METOXIBENCIL) QUINUCLIDIN-3-AMINA

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

DIRECCIÓN Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E U A

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTA, julio 25 de 2006

P2008/000142

✓



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-073025-00000-0000
Fec: 2006-07-26 12:47:21 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tm: 11 PATENTE/VI
Evs: 379 FABENACIONAL/II
Act: 411 PRESENTACION Folio: 119

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

02-09-06

SOLICITUD DE

1

☒

Patente de Invencion

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capitulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre PFIZER PRODUCTS INC

Dirección Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E U A

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución Delaware, Estados
Unidos de America

Teléfono Fax

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C C ☐ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre CARLOS R. OLARTE

Dirección World Trade Center Torre A,
Calle 100 No 8A-37 Piso 10

Teléfono 601 7700 Fax 601-7799

E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74 295INVENTOR (ES)
(72)

Nombre VER PAGINA ADJUNTA

Dirección VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/IB2005/000221

Fecha Enero 26, 2005

Publicacion Internacional No WO 2005/075473

Fecha Agosto 18, 2005

4

Título (54) PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(2S,3S)-2-BENCIDRIL-N-(5-TERC-BUTIL-2-METOXIBENCIL)QUINUCLIDIN-3-AMINA

Clasificación Internacional (51) C07D 453/02

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 2, 2004

(31) Numero de Solicitud

60/541 323

5

Comprobante de pago No 06 - 54 706

Fecha Julio 18, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica

☒

Poderes si fuere el caso Ver expediente No Ver exp 06051744 Adjunto copia simple

☐

Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)

☒

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

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA

☐

De ser el caso copia del contrato de acceso

☐

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

☐

De ser el caso certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12 x 12

☐

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

☐

De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

☒

Otros Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA

C C 79 782 747 Bta T P 74.295

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

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/000221

PATRICIA ANN BASFORD

**Ramsgate Road
Sándwich Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad Britanica**

RONALD JAMES POST

**Eatern Point Road
Groton Connecticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense**

JULIAN DUNCAN SMITH

**Ramsgate Road
Sándwich Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad Britanica**

GERALDINE PATRICIA TABER

**Eatern Point Road,
Groton Connecticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ruid: 06-073025-00000-0000
Fec: 2008-07-28 12:47:21 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tm: 11 PATENTEMII
Evo: 370 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION
Folios: 119

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

REC'DO FISCIAL DE CAJA 06 - 4,796
FECHA JULIO 18 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Mr. PAGO
CLARTE RA SBER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 001 0-6	52202900	18/07/2006	3,092,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
30005-01-01 SOLICITUDES	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000 00
	OTRAL :	463,000 00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES M.L PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APL. CASO AL EXPEDIENTE No _____

TRADUCCION OFICIAL No 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC** a **Carlos R Olarte y/o J Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F Fuller, Jr** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F Fuller, Jr**, así como la existencia legal de la compañía Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z Killian** Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial

Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005

(Fdo) Susan Z Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
 C P
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL INGLÉS
 RESOLUCION No 0138
 MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Publico, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005

(Fdo) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York

SERGIO ANTUNES RIVERA PULIDO
C C 7/3
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL INGLÉS / INGLÉS ESPAÑOL
ALCALDIA DE NUEVA YORK DEPARTAMENTO DE JUSTICIA
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DE DERECHO

APOSTILLA

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

1 País Estados Unidos de América

El presente documento público

2 Fue firmado por Norman Goodman

3 Que actuó en su calidad de Escribano del Condado

4 Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó

5 En Nueva York, Nueva York

6 El 22 de noviembre de 2005

7 Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8 Bajo el Número NYC-10404952A

9 Aparece Sello del Estado de Nueva York

10 Firmado por James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c c 80 424 773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
33 1
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS / INTERPRETE OFICIAL
C.C. 80.424.773 DE BOGOTÁ
BOGOTÁ, D.C. 1987
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DE TRABAJO

Apostille

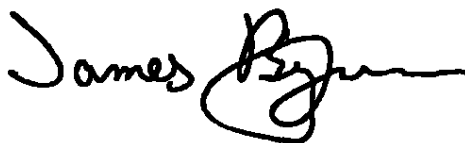
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

8

- 1 **Country United States of America**
- This public document**
- 2 **has been signed by Norman Goodman**
- 3 **acting in the capacity of County Clerk**
- 4 **bears the seal/stamp of the county of New York**

Certified

- 5 **At New York New York 6 the 22nd day of November 2005**
- 7 **by Special Deputy Secretary of State State of New York**
- 8 **No NYC-10404952A**
- 9 **Seal/Stamp 10 Signature**



James Blizzardi
Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Zaava Ravat
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvaroz
Felipe Mendez
Carolina Rodríguez
Santiago Parolo

Of Counsel
Guillermo Chahin
Gonzalo Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito

PFIZER PRODUCTS INC

domiciled in

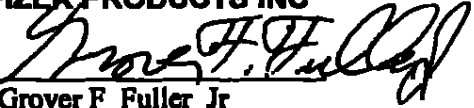
domiciliado en

Eastern Point Road Groton State of Connecticut 06340 United States of America

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

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

Signature/Firma

PFIZER PRODUCTS INC
By 
Grover F Fuller Jr

Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha

17 November 2005

City Country/Ciudad, País New York, NY USA

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha

The undersigned Notary Public certifies

el Notario Público suscrito certifica

I That

1 Que

of legal age and domiciled in

Grover F Fuller Jr

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President Attorney In Fact of **PFIZER PRODUCTS INC**

2 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3 That **PFIZER PRODUCTS INC** having its principal place of business located in Groton State of Connecticut 06340 United States of America

4 Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social

4 That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal

4 Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder y que ésta es legítima.

NOTARY PUBLIC (Signature)

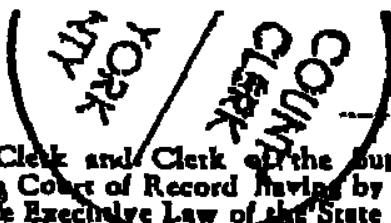
Susan E. Killian



SUSAN E. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 0136116321
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
Subscribed and sworn to before me
this 17 day of Nov 2005
Susan E. Killian

State of New York }
County of New York, }



467518

Form 1

I NORMAN GOODMAN County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York a Court of Record having by law a seal DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York that

Section 2, Kelly, et al.

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition certificate of acknowledgment or proof was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law a commission or a certificate of his official character with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof acknowledgment or oath he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office and I believe that such signature is genuine

IN WITNESS WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my official seal this

THE PAID \$3.00

144 2-7-05

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court New York County

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2005/015473
PCT/IB2005/00022

From the INTERNATIONAL BUREAU

Wm/PR/OFV
12

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

WOOD David, J.
Pfizer Research and Development
Remarque Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
ROYALME-UNI

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT
23 AUG 2005

Date of mailing (day/month/year)
18 August 2005 (18.08.2005)

Applicant's or agent's file reference
PC25833A

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/IB2005/000221

International filing date (day/month/year)
28 January 2005 (28.01.2005)

Priority date (day/month/year)
02 February 2004 (02.02.2004)

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

- ☒ copy of the international application as published by the International Bureau on 18 August 2005 (18.08.2005) under No. WO 2005/075473
- ☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No. WO
- For an explanation as to the reason for this republiation of the international application, reference is made to IND codes (15), (46) or (58) (as the case may be) on the first page of the attached document.

RECEIVED ON
31 AOUT 2005
EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT
PARIS

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Idhir Britel

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 70 60

Form PCT/IB/311 (January 2004)

(19) World Intellectual Property
Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
18 August 2005 (18.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/075473 A1

(51) International Patent Classification: C07D 453/02

(74) Agents: WOOD, David, J. et al., Pfizer Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2005/000221

(22) International Filing Date: 26 January 2005 (26.01.2005)

(23) Filing Language: English

(24) Publication Language: English

(30) Priority Data
60541323 2 February 2004 (02.02.2004) US

(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, GR, 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

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. (US/GB) Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

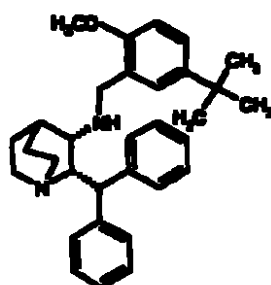
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LT, LU,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

(72) Inventors and
(73) Inventor/Applicants (for US only): BAEFORD, Patricia, Ann (GB/GB); Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU (GB). POST, Ronald, James (US/US); Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). SMITH, Julian, Duncan (GB/GB); Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU (GB). TABER, Geraldine, Patricia (US/US); Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

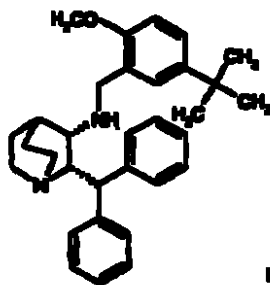
Publisher:
— with international search report

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

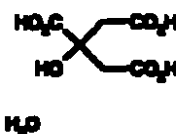
(54) Title: PROCESS FOR PREPARATION OF 1-(2S,3S)-2-BENZHYDRYL-N-(5-TERT-BUTYL-2-METHOXYBENZYL)QUINUCLIDIN-3-AMINE



(I)



(II)



IIa - citrate monohydrate

(57) Abstract: This invention relates to an improved process for the preparation of (2S,3S)- 2-benzhydryl-N-(5 tert-butyl-2 methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine, (hereinafter "compound of Formula I") and its pharmaceutically acceptable salts. In particular, the invention is directed to an improved synthesis of the monohydrate citrate salt of the compound of Formula (IIa).

WO 2005/075473 A1

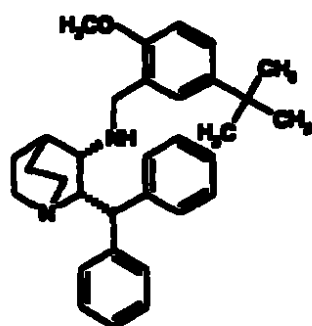
14 13

-1-

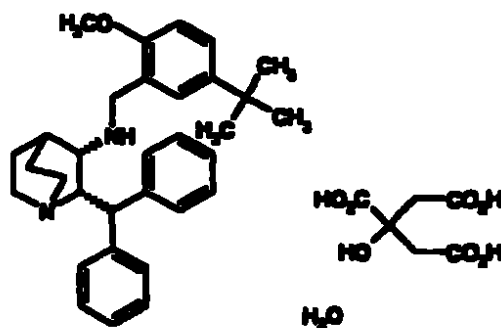
**PROCESS FOR PREPARATION OF
1-(2S,3S)-2-Benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine**

FIELD OF INVENTION

This invention relates to an improved process for the preparation of (2S,3S)-2-benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine, (hereinafter "compound of Formula I") and its pharmaceutically acceptable salts. In particular, the invention is directed to an improved synthesis of the monohydrate citrate salt of the compound of Formula Ia.



I



Ia - citrate monohydrate

BACKGROUND OF INVENTION

The compound of Formula I, an NK1 receptor antagonist, is effective as an anti-emetic agent for mammals. The compound of Formula I is the subject of U.S. 6,222,036 and U.S. 6,255,320, and the preparation of the compound of Formula I is described therein. U.S. 5,383,782 also describes pharmaceutical compositions and treatment of emesis using NK-1 receptor antagonists. The multiple-use formulation of the compound of Formula I may be parenterally administered for about five days at the same site for treatment of emesis or other indications. Intravenous or, preferably subcutaneous administration is desirable for acute use, since retention and absorption of an oral dosage form may be problematic during bouts of emesis. The multiple-use formulation is described in a co-pending U.S. provisional application No. 60/540,697 assigned to and owned by Pfizer Inc.

The compound of Formula I also improves anesthesia recovery in mammals. A co-pending U.S. provisional application No. 60/540,697 assigned to and owned by

Pfizer Inc. describes a method of improving anesthesia recovery by administering a NK-1 antagonist prior to, during or after the administration of general anesthesia.

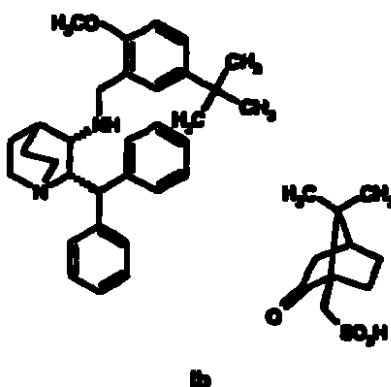
The text of the aforementioned applications and all other references cited in this specification are hereby incorporated by reference in their entirety

- 5 Certain steps within the process description for synthesis of the monohydrate citrate salt of the compound of Formula I were conducted with reagents that are undesirable from a safety perspective and provided unsatisfactory yields for operation on a commercial scale. The present invention is directed to a process whereby the chemical conversions are carried out without the need for aggressive deprotection conditions, aggressive Schiff base-forming conditions or aggressive reducing agents, thus improving the intermediate and product quality and yield. The overall process is improved by use of common solvents for the key chemical conversion steps, by reduction in the number of intermediates requiring isolation, culminating in an overall yield improvement. Further efficiency was achieved by the ability to generate high enantiomeric - purity for the starting product (Via), eliminating purification steps later in the process. Finally, the conditions used in the final step to manufacture the compound of Formula Ia have been optimized for the generation of the desired morphic form of the mono-citrate monohydrate salt of Compound of Formula I.

20

SUMMARY OF INVENTION

In one aspect, the invention is directed to a process for preparing the compound of Formula Ia,

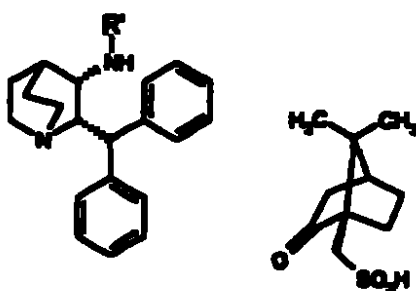


25 comprising:

- (a) deprotecting a compound of Formula Via

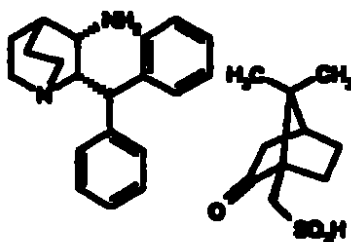
16 15

-3-



VIa

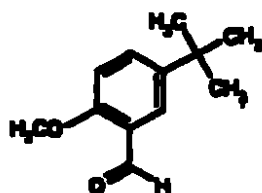
wherein R' is a protecting group, to provide a compound of Formula VII,



VII

5

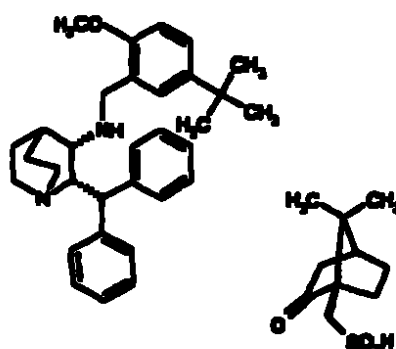
(b) reacting the compound of formula VII so formed with a compound of formula VIII,



VIII

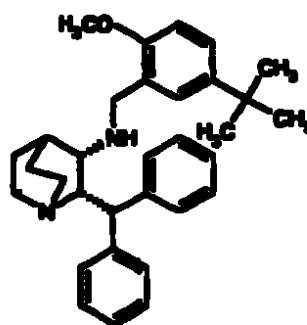
10

and performing a reductive amination to provide a compound of Formula Ib,



Ib

5 In one embodiment, the invention further comprises removing the camphorsulfonate salt of the compound of Formula Ib to provide a compound of Formula I,

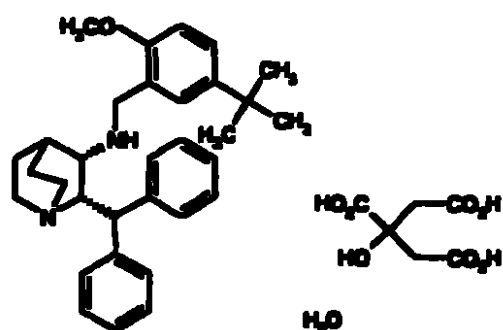


I

10 In a preferred embodiment, the protecting group is benzyl 4-methoxybenzyl 2,4-dimethoxybenzyl, or triphenylmethyl. Preferably, the deprotection is performed by catalytic hydrogenolysis with hydrogen. Preferably the catalyst is palladium on carbon, platinum on carbon, palladium on calcium carbonate or palladium on alumina (Al_2O_3).

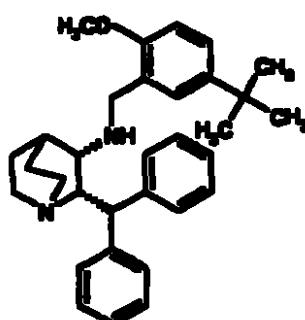
15 In a preferred embodiment, the reductive amination is performed by formation of an imine followed by catalytic hydrogenation. Preferably, the hydrogenation catalyst is palladium on carbon platinum on carbon, palladium on calcium carbonate, or palladium on alumina (Al_2O_3).

In a preferred embodiment, the process further comprises treating the compound of Formula I with citric acid forming the compound of Formula Ia.



Ia -- citrate monohydrate

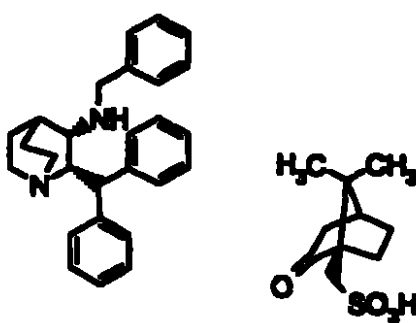
- 5 In a second aspect, the invention is directed to a process for preparing the compound of Formula I,



I

comprising:

- (a) debenzylating a compound of Formula Via

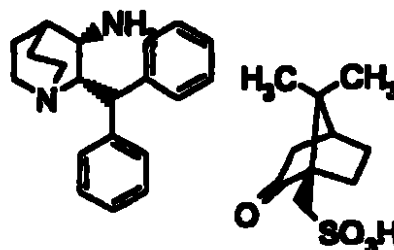


Via

19/10

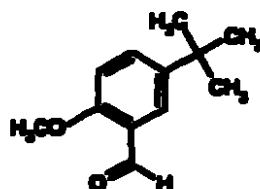
-6-

to provide a compound of Formula VII:



VII

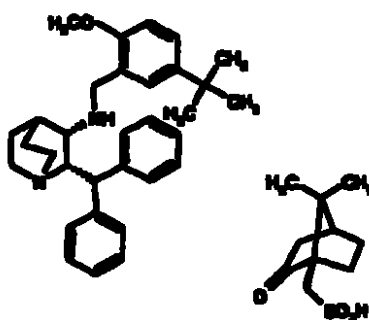
(b) reacting the compound of formula VII so formed with a compound of formula VIII,



VIII

5

and performing a reductive amination to provide a compound of Formula Ib,



Ib

, and

(c) removing the camphorsulfonate salt of the compound of Ib to provide the compound of Formula I.

10

In a preferred embodiment, the debenzoylation is performed by catalytic hydrogenation. Preferably, the catalyst is palladium on carbon, platinum on carbon, palladium on calcium carbonate, or palladium on alumina (Al_2O_3).

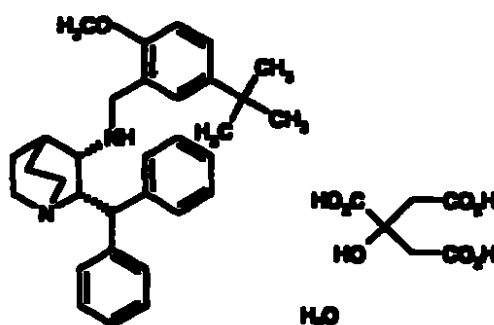
In a preferred embodiment, the process further comprises a reductive amination of step (b) that is performed by catalytic hydrogenation. Preferably the

catalyst is palladium on carbon, platinum on carbon, palladium on calcium carbonate, or palladium on alumina (Al_2O_3)

In another embodiment, the process further comprises isolating the compound of Formula I. Preferably, the isolation of the compound of Formula I occurs by acid counter ion exchange or basification followed by selective crystallization. Preferably the crystallization is accomplished in a solvent selected from water, alcohols, ethers, hydrocarbons or mixtures thereof. Preferably, the solvent is isopropanol, toluene or water or mixtures thereof

In a preferred embodiment, the basification is performed by the addition of an inorganic or organic reagent. Preferably, the reagent is sodium hydroxide, sodium carbonate or sodium bicarbonate.

In another embodiment, the process further comprises treating the compound of Formula I with citric acid forming the compound of Formula Ia



15

Ia - citrate monohydrate

In a preferred embodiment, the process further comprises the addition of acetone and water. Preferably, the process further comprises

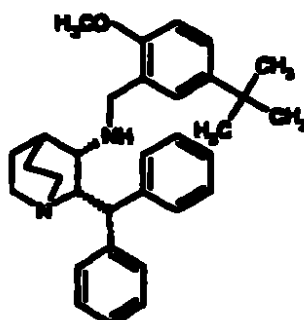
- a) filtering the solution; and
 - b) adding a filtered ether solvent,
- providing a compound of Formula Ia.

In another embodiment, the process further comprising the additional step (c) of granulating the compound of Formula Ia. Preferably the ether solvent is tert-butyl methyl ether. Preferably the process further comprises applying heat at an elevated temperature during step (b). Preferably the process further comprises the addition of

seed crystals of Compound of Formula Ia during or after step (b). Preferably the temperature is about 30°C to about 45°C.

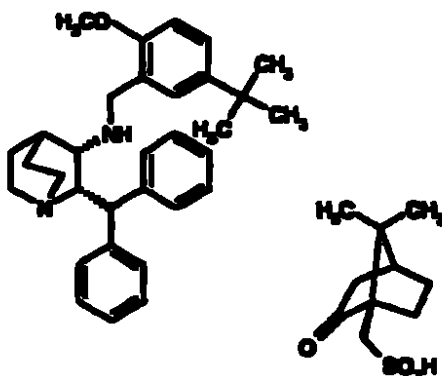
In another embodiment, the process further comprises granulating the compound of Formula I at an elevated temperature. Preferably, the temperature is about 30°C to about 45°C.

In a third aspect, the invention is directed to a process for preparing the compound of Formula I



I

comprising removing the camphorsulfonate salt of a compound of Ib,



Ib

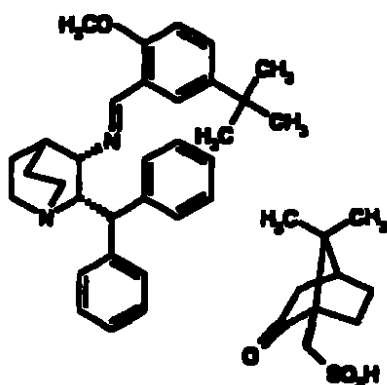
10

to provide the compound of Formula I

22

-9-

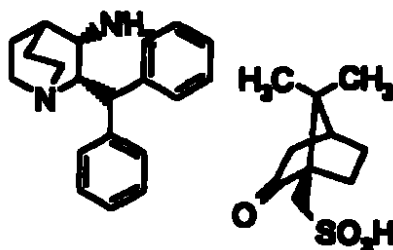
In a preferred embodiment, the process further comprises reducing a compound of IXa,



IXa

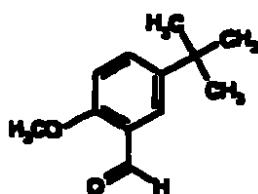
to provide the compound of Formula Ib so formed.

5 In a preferred embodiment, the process further comprises reacting a compound of Formula VII,



VII

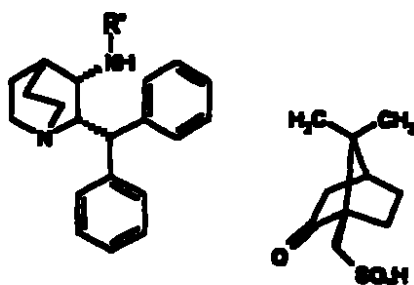
with a compound of Formula VIII



VIII

10 to provide the compound of formula IXa so formed

In a preferred embodiment, the process further comprises deprotecting a compound of Formula Via,

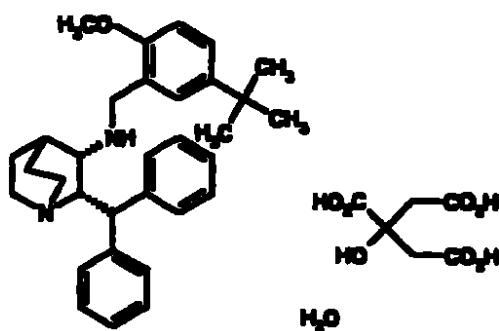


Via

5

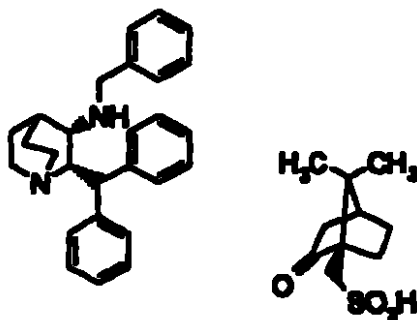
wherein R' is a protecting group selected from benzyl, 4-methoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl or triphenylmethyl, to provide the compound of Formula VII so formed.

10 In a preferred embodiment, the process further comprises treating the compound of Formula I with citric acid to form a compound of Formula Ia,



Ia - citrate monohydrate

In a fourth aspect, the invention is directed to a compound of the Formula Via



Via

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

5

Figure 1 Compound of Formula Ia PXRD Pattern

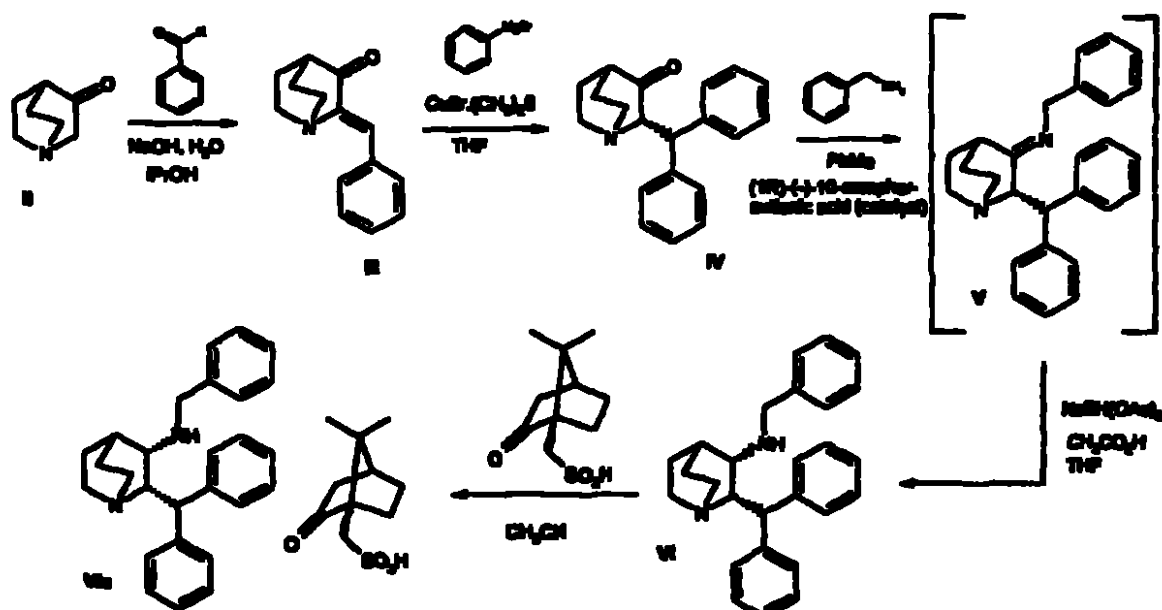
DESCRIPTION OF INVENTION

10 In general, the compound of Formula I may be prepared by methods that include processes known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. Certain processes for the manufacture of the compound of Formula I of this invention are illustrated by the following reaction schemes. Other processes are described in the experimental section. Some of the starting
15 compounds for the reactions described in the schemes and examples are prepared as illustrated in Preparation A and Preparation B. All other starting compounds may be obtained from general commercial sources, such as Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO or may be prepared using methods known in the chemical literature.

The following reaction Schemes illustrate one possible preparation of the
20 compound of the present invention. One skilled in the art would recognize that other protecting groups, other than benzyl, could also be utilized to prepare protecting group variations of the compound of Formula Via. For example, other possible protecting groups are 4-methoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, and triphenylmethyl.

Preparation A and Preparation B schemes depict alternative preparations of
25 the starting compound, compound of Formula Via, later used in Schemes I and II wherein benzyl is utilized as the protecting group.

PREPARATION A



5

One possible synthesis of the compound of Formula VIa is detailed above in Preparation A. This route achieved optical purity of compound of Formula VIa by selective crystallization of the desired compound (cis 2S,3S form) as the (1R)-(-)-10-camphorsulfonic acid salt from a racemic mixture of Compound VI. Up to 15% of the undesired cis enantiomer (cis 2R,3R form, typically 5-6%) and up to 2% of undesired trans diastereomers (trans 2R, 3S and trans 2S, 3R forms, typically 1.3% observed), however were produced in the process of synthesizing the compound of Formula VIa via this route.

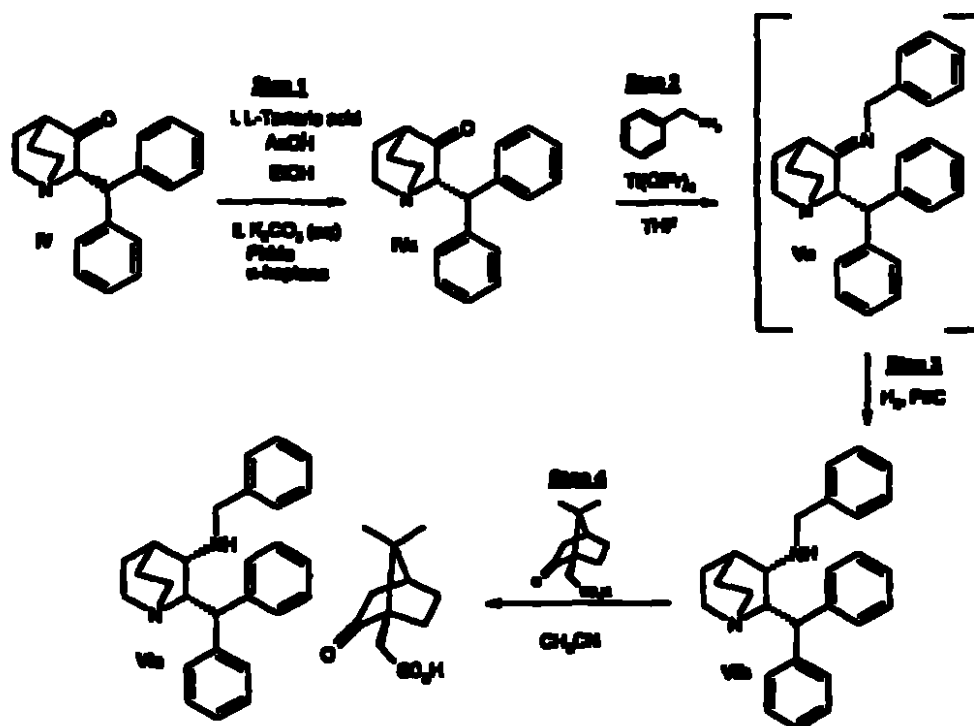
With this particular approach to compound of Formula VIa, however it is necessary to enhance and improve both optical and diastereomeric purity to achieve the desired quantity of compound of Formula I prior to subjecting it to the synthetic route depicted in Scheme I.

An alternate synthesis to compound of Formula V and ultimately compound of Formula VIa is depicted in Preparation B. Preparation B is the subject of U.S. Non-provisional Application No. 10/676961 filed October 6, 2003. The text of the aforementioned application is hereby incorporated by reference in its entirety. As described above one of ordinary skill in the art would recognize that different

20

protecting groups, other than benzyl, could be utilized to prepare variations of the compound of Formula VIa. These variations are within the scope of the present invention.

5

PREPARATION B

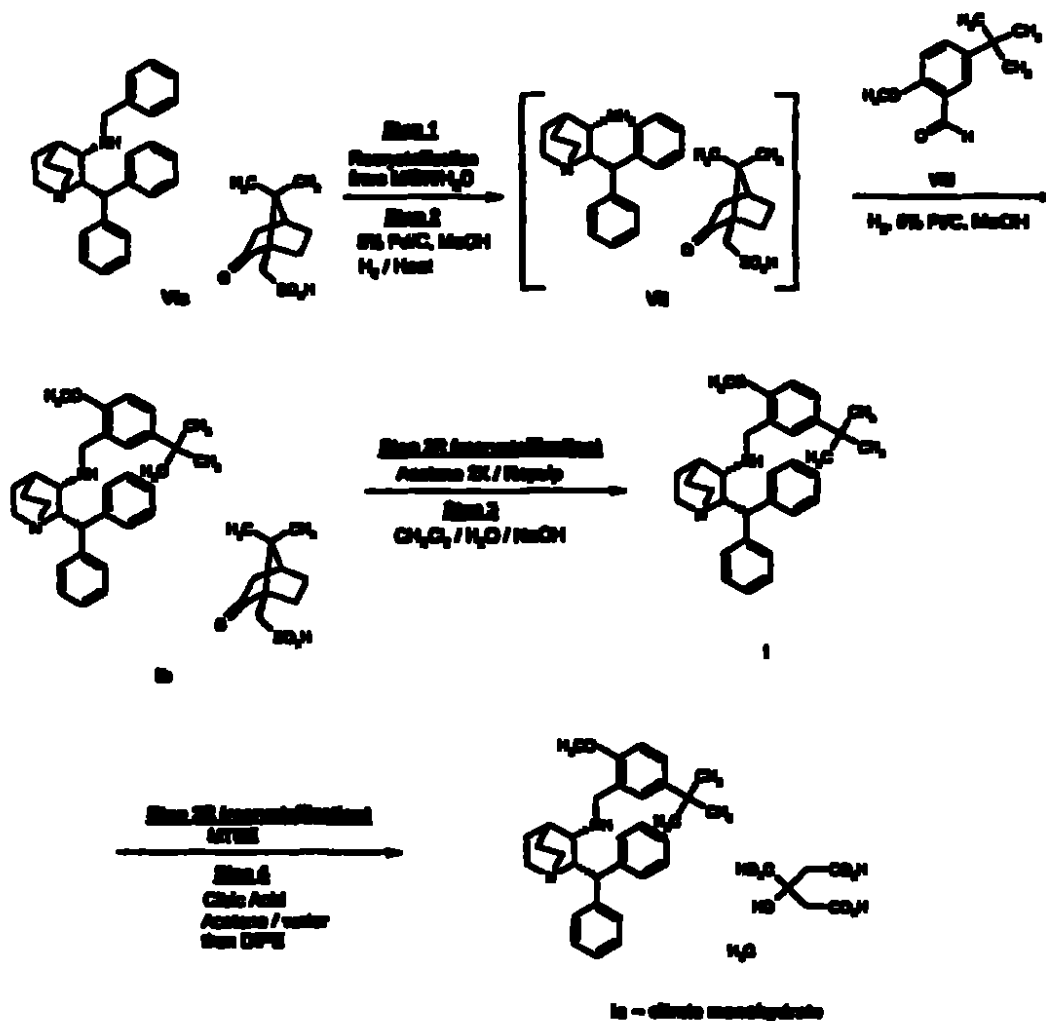
- In Step 1 of Preparation B, the optical purification is first performed on the racemic ketone of Formula IV the latter being dynamically resolved as the L-tartaric acid salt wherein the undesired (2R)-enantiomer is racemized under the reaction conditions to ultimately give the desired (2S)-enantiomer in greater than 50% yield. Optically pure compound of Formula IVa (up to 98% ee) was then reacted with benzylamine under Schiff base-forming conditions to provide the imine intermediate, compound of Formula Va, which was catalytically reduced in a stereoselective manner to cis compound of Formula Vb. The compound of Formula VIa is produced in a higher optical (enantiomeric) purity when compound Vb is converted to the (1R)-(-)-camphorsulfonate salt, eliminating the need for recrystallization of compound VIa to enhance stereochemical purity, when synthesized via the route described in Preparation B.

27 26

The following reaction Scheme I illustrates an example of the preparation of the compound of Formula Ia from the compound of Formula Via, as prepared via Preparation A.

5

SCHEME I



The compound of Formula Via required additional purification to minimize the presence of the undesired (cis 2R-3R)-enantiomer for use in the manufacture of compound of Formula I. Accordingly, in Step 1 of Scheme I, two successive recrystallizations of compound of Formula Via were performed in 4-methyl-2-pentanone ("MIBK").

Compound Via (50 g) was suspended in 10 volumes (500 mL) of 10% w/v water/MIBK solution) and heated to about 88-90°C for up to about 2 hours. The

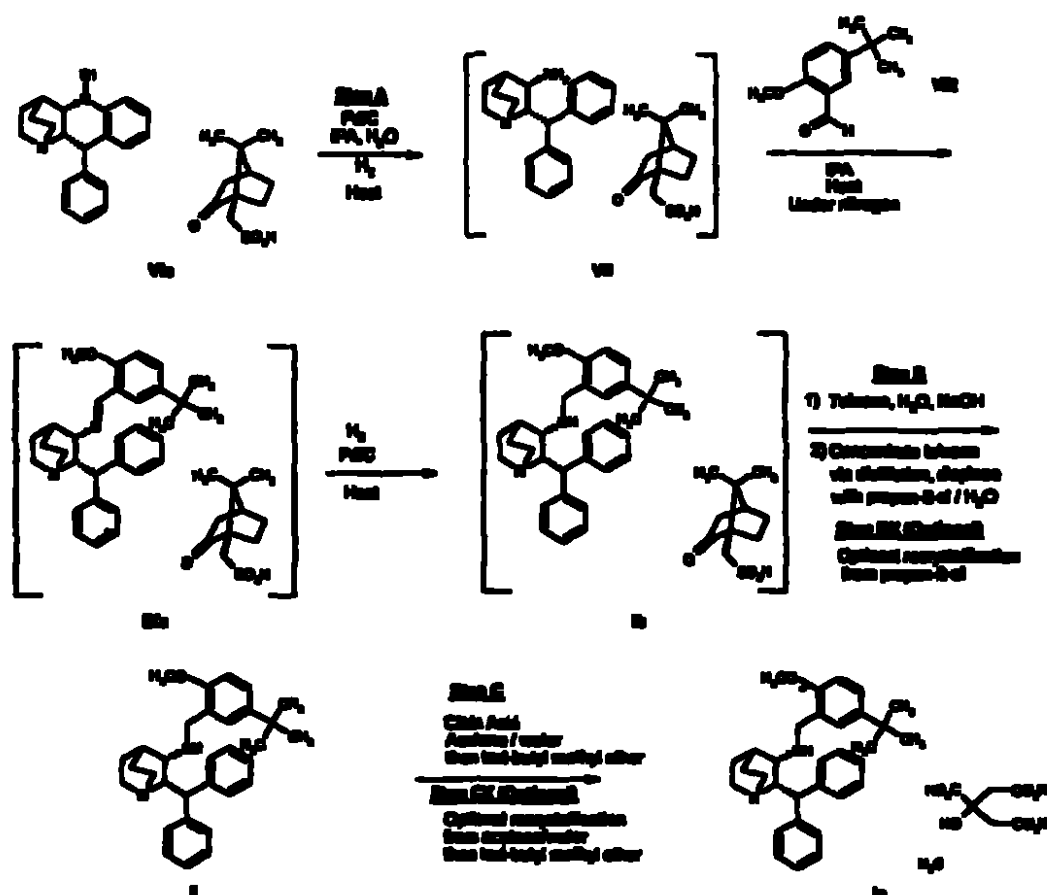
5 solution was cooled and the product isolated by filtration. The solvent wet product was re-suspended in 10 volumes of aqueous MIBK and heated again to about 88-90°C for up to two hours. The solution was then cooled to about 20-25°C and the product was isolated by filtration, washed with 0.5 volumes of MIBK and was then dried to yield Compound Via in high enantiomeric purity (less than 0.2% of undesired enantiomer) in typically 83-85% yield.

10 In Step 2 of Scheme I, the compound of Formula Via was catalytically deprotected, in this case, debenzylated, with a suitable catalyst, such as, palladium on carbon, palladium hydroxide on carbon, platinum on carbon, palladium on calcium carbonate, or palladium on alumina (Al_2O_3) in a solvent, such as methanol or isopropanol (propan-2-ol, "IPA") to provide compound of Formula VII in situ. In this particular synthesis, it was not necessary to isolate the intermediate compound VII. Instead, compound VII was reacted with compound VIII and hydrogen in the presence of a suitable catalyst, such as palladium on carbon, palladium hydroxide on carbon, platinum on carbon, palladium on calcium carbonate or palladium on alumina (Al_2O_3), to provide compound Ib.

15 Compound Ib was recrystallized using acetone as solvent to provide purified compound Ib. Compound I was then prepared from compound Ib by basification using aqueous sodium hydroxide and extraction into dichloromethane followed by recrystallization from tertiary-butyl methyl ether. Compound I was then suspended in a mixture of acetone and water and citric acid was added followed by diisopropyl ether. The resultant solid was then collected by filtration, washed with diisopropyl ether and then dried to give compound Ia.

25 The following reaction Scheme II illustrates an alternative preparation of the compound of Formula I citrate monohydrate from the compound of Formula Via, with improved yield from about 68% to about 76%. Furthermore, the reaction of Scheme II is improved in that intermediary compounds (bracketed) do not require isolation, before proceeding forward to the next synthetic step.

SCHEME II



In Step A of Scheme II, a mixture of compound of Formula VIa, wherein R¹ is a protecting group such as benzyl, 4-methoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, or triphenylmethyl, in an alcoholic solvent such as methanol, ethanol or n-propanol but preferably propan-2-ol, optionally also in the presence of water was hydrogenated over a palladium on carbon catalyst at elevated temperature (typically 75-80° C) and pressure (typically 50 psig hydrogen). One skilled in the art would appreciate that other catalysts may be suitable, such as palladium on carbon, palladium hydroxide on carbon, platinum on carbon, palladium on calcium carbonate, or palladium on alumina (Al₂O₃).

Once formation of the intermediate, compound VII, was complete (about 1 hour) the compound of Formula VIII, typically as a solution in the respective alcoholic solvent, such as methanol, ethanol etc. (preferably in propan-2-ol (isopropanol "IPA")) was added to the reaction, without isolating the compound of Formula VII and

the mixture stirred optionally at elevated temperature, from about 30°C to about 120°C, under an atmosphere of nitrogen. Once sufficient intermediate compound IXa was formed, the nitrogen atmosphere was replaced with hydrogen. The reaction was then stirred optionally at elevated temperature (about 30-120°C) and at elevated pressure (typically 50 psig) until the formation of the compound Ib was complete (typically 18 hours). The reaction mixture was then cooled (about 20-25°C) and the hydrogen gas vented. The palladium on carbon catalyst was removed by filtration, and the resultant solution of compound Ib was taken directly into Step B.

In Step B of the reaction scheme II, the solution of compound Ib, typically in a mixture of propan-2-ol and water, was concentrated by distillation followed by the addition of toluene. The mixture was then concentrated again by distillation, adding additional toluene and water as necessary during distillation until sufficient isopropanol had been removed from the mixture and an appropriate solution volume obtained (typically 2-4 volumes per kg of compound Ib). Water and toluene were added as necessary (typically about 3.5 volumes of water and about 5 volumes of toluene). One skilled in the art would appreciate that other solvents, other than toluene, such as methylene chloride, ethyl acetate, isopropyl acetate or tert-butyl methyl ether could be utilized. The pH was adjusted to an appropriate point (about 11.5 to 13.5) by the addition of aqueous sodium hydroxide and if necessary aqueous hydrochloric acid with stirring.

Once an appropriate pH has been obtained the aqueous phase is removed by separation. The product-containing organic phase was then concentrated by distillation. A mixture of propan-2-ol and water was added and the mixture concentrated again by distillation. The addition of water and propan-2-ol and subsequent concentration by distillation was repeated as necessary until sufficient toluene (typically less than 3% w/w toluene by GC analysis) has been removed from the mixture and an appropriate solution volume has been obtained (about 4 volumes with respect to compound Ib), resulting in a composition of the solvent in the final granulation slurry of typically greater than 80% w/w propan-2-ol, less than 20% w/w water and less than 3% w/w toluene.

Once sufficient toluene has been removed, the mixture was cooled until crystallization occurs (typically 70-75°C). The resultant suspension was cooled further (typically to 20-25°C) and granulated for a period of time before being optionally cooled further to about 0-5°C and stirred for a period of time. The solid was collected

by filtration, and the filter cake washed with propan-2-ol and dried under vacuum at elevated temperature (typically 45-55°C) to provide compound of formula I, as a crystalline solid. One skilled in the art would appreciate that other solvents, other than propan-2-ol, such as methanol, ethanol, n-propanol, acetonitrile, isopropyl acetate, tertiary-amy alcohol and 4-methyl-2-pentanone could be utilized.

As outlined in the optional Step BX of the reaction scheme, which is not typically required, compound I may be further purified. Compound I was suspended in propan-2-ol and the mixture heated at reflux to give a solution. The mixture was then heated at an elevated temperature below the reflux temperature (about 70-75°C) for about 1 hour during which time crystallization typically occurs. The resultant suspension was maintained at this temperature for a period of about 1 to 2 hours and then cooled (to about 20-25°C). After stirring at ambient temperature for a period of time (typically 1-18 hours), the solid was collected by filtration. The filter cake was washed with propan-2-ol and then dried under vacuum at elevated temperature (about 45-55°C) to provide a purified compound I as a crystalline solid. One skilled in the art would appreciate that other solvents, other than propan-2-ol, such as methanol, ethanol, n-propanol, acetonitrile, isopropyl acetate, tertiary-amy alcohol and 4-methyl-2-pentanone could be utilized.

In Step C of the reaction scheme, compound I (1 molar equivalent) and anhydrous citric acid (typically 1.1 molar equivalents) were combined in mixture of acetone (typically about 8-10 volumes) and water (typically about 0.4 volumes), and the resultant solution filtered. More acetone (typically about 2 volumes) was then added to wash the transfer equipment through. To the filtrate was added a filtered ether solvent such as methyl tertiary-butyl ether (tert-butyl methyl ether "MTBE") or isopropyl ether ("IPE") (typically about 10 volumes), optionally at elevated temperature (30-45°C). Once crystallization occurred, which may optionally be initiated by the addition of some seed crystals, the mixture was granulated for a period of time (typically 18 hours), typically at 20-25°C but optionally at elevated temperature (30-45°C) for a portion of this time. The solid is then collected by filtration. The filter cake was washed with the respective filtered ether solvent and then dried at a temperature less than 60°C (room temperature if using isopropyl ether) under vacuum optionally with no air or nitrogen bleed to provide compound Ia, the citrate monohydrate, as a crystalline solid. The product may then be optionally milled or sieved.

- 32 31
- In optional Step CX, the purity of compound Ia may be improved by dissolving Ia in a mixture of acetone (typically 7 volumes) and water (typically 0.3 volumes) at elevated temperature (about 35-50°C). The mixture was then cooled (to about 20-35°C) and optionally filtered. To the resulting mixture was then added a filtered ether solvent, such as tert-butyl methyl ether or isopropyl ether optionally at elevated temperature (about 30-40°C). Once crystallization occurred, which may optionally be initiated by the additions of some seed crystals, the mixture was granulated for a period of time (typically 18 hours), typically at 20-25°C but optionally at elevated temperature (30-45°C) for a portion of this time. The solid was then collected by filtration. The filter cake was washed with the respective filtered ether solvent and then dried at a temperature less than 60°C (room temperature, if using isopropyl ether) under vacuum optionally with no air or nitrogen bleed to provide compound Ia, the citrate monohydrate, as a crystalline solid. The product may then be optionally milled or sieved.
- Other pharmaceutically acceptable salts, other than the citrate, may be utilized. For example, malate, maleate, mesylate, lactate, and hydrochloride salts or their *in situ* equivalents may be prepared by adding equimolar amount of the appropriate acid to the compound I, free base solutions.

GENERAL EXPERIMENTAL PROCEDURES

Recrystallization of compound of Formula Via (Scheme I).

- To a 3-L round-bottomed flask, equipped with a mechanical stirrer, reflux condenser, thermometer and thermostated oil bath, was added compound Via (200 grams), methyl-isobutylketone ("MIBK") (1900 mL) and 100 mL of water. The suspension was gradually heated to reflux under stirring, about 30 minutes, and kept at 88-90°C for about 15-30 minutes, until achieving a complete solution. (The MIBK/water azeotrope boils at about 88 °C.) At this stage, the mixture was biphasic with a small amount of water undissolved.
- The mixture was slowly cooled while stirring to room temperature (about 20-25 °C) in about 2 hours. The product began to precipitate at about 60 °C. The suspension was granulated at 20-25°C for about 2-3 hours, but also could be held overnight at 20°C, and the precipitate was filtered and washed with about 100 mL of MIBK.

33 32

The wet cake (about 220-230 grams) was recrystallized, as described above using 1700 mL of MIBK and 91 mL of water. The suspension was again granulated for at least 3 hours or overnight at 20-25 °C. The product is filtered and washed with MIBK (100 mL). The purified compound Via was dried in an air tray-drier at 50°C, until constant weight was obtained (about 18 hours), providing a white crystalline purified solid, compound Via. Yield 85%. Chiral purity (2R-cis) enantiomer 0.3-0.5%.

10 Preparation of (2S,3S)-2-Benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine (1R)-10-camphorsulfonate, compound of formula Ib, as a solution in propan-2-ol/water. (Step A, Scheme II).

To a mixture of (2S,3S)-2-benzhydryl-N-benzylquinuclidin-3-amine (1R)-10-camphorsulfonate (compound of formula Via, 18.0 kg, 28.3 moles) and water (18.0 kg) in propan-2-ol (57.9 kg) was added 5% palladium on carbon, 50% water wet (2.88kg) and the resultant mixture was hydrogenated at 50psi hydrogen pressure at 75-80°C for 4 hours. The mixture was then cooled to 15-20°C, and the hydrogen atmosphere was replaced by nitrogen (5psi). To this mixture was then added a solution of 5-tert-butyl-2-methoxybenzaldehyde (6.47 kg, 33.7 moles) in propan-2-ol (6.47 kg). The addition line was then washed with propan-2-ol (4.24kg) and this was added to the reaction mixture, which was then stirred at 75-80°C for 2 hours under a nitrogen atmosphere. The resultant mixture was then cooled to 30-40°C, and the nitrogen atmosphere was replaced by hydrogen (50psi). The mixture was then hydrogenated at 50psi hydrogen pressure at 75-80°C for 3.5 hours, after which time the reaction was cooled to 25-30°C and the hydrogen pressure was reduced to 10psi for 10 hours for convenience. The reaction was then re-pressurized with hydrogen (50psi) and heated to 75-80°C for 11.5 hours, after which time the reaction was again cooled to 25-30°C and the hydrogen pressure was reduced to 10psi for 10 hours for convenience. The reaction was then re-pressurized with hydrogen (50psi) and heated to 75-80°C for 3 hours so that the total reaction time at 75-80°C was 18 hours.

30 The reaction was then cooled to 15-20°C and the hydrogen atmosphere was replaced by nitrogen. The resultant suspension was then filtered to remove the catalyst, and the filter cake was washed with propan-2-ol (19.8 kg). The combined filtrate and washings, comprising a solution of (2S,3S)-2-benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-

34 33

methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine (1*R*)-10-camphorsulfonate (compound of formula Ib) in propan-2-ol/water were taken as such into the next step, denoted as Step B.

Preparation of (2*S*,3*S*)-2-Benzhydryl-*N*-(5-*tert*-butyl-2-methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine, compound of formula I (Step B, Scheme II).

- 6 Three solutions of (2*S*,3*S*)-2-benzhydryl-*N*-(5-*tert*-butyl-2-methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine (1*R*)-10-camphorsulfonate (compound of formula Ib) in propan-2-ol/water each prepared from (2*S*,3*S*)-2-benzhydryl-*N*-benzylquinuclidin-3-amine (1*R*)-10-camphorsulfonate (compound of formula VIa,
- 10 18 kg, 29.3 moles) and 5-*tert*-butyl-2-methoxybenzaldehyde (8.47 kg, 33.7 moles) using the Step A (Scheme II) process as previously described, were combined to give a total approximate volume of 430 L of solution. This was then concentrated to a volume of approximately 160 L by distillation under vacuum. Toluene (286 kg) was then added and the resultant mixture was concentrated by atmospheric pressure
- 15 distillation until the volume was approximately 160 L. Water (216 kg) and toluene (280 kg) were then added, and the mixture was then cooled to 20-25°C. The pH of the aqueous phase was adjusted to pH 12.5-12.9 by the addition of aqueous sodium hydroxide with agitation. The aqueous phase was then removed, and the organic phase was concentrated to a volume of approximately 160 L by distillation under
- 20 vacuum. Water (30.8 kg) and propan-2-ol (218 kg) were then added and the resultant mixture was then concentrated to a volume of approximately 160 L by distillation at atmospheric pressure. At this point, the mixture was held at 25-35°C for 18 hours for convenience. Water (33.8 kg) and propan-2-ol (218 kg) were then added, and the mixture was concentrated to a volume of approximately 160 L by
- 25 distillation at atmospheric pressure. Water (21 kg) and propan-2-ol (141 kg) were then added, and the mixture was concentrated to a volume of approximately 160 L by distillation at atmospheric pressure. Whilst maintaining the temperature of the reaction mixture above 75°C, propan-2-ol (97 kg) was then slowly added, and the resultant mixture was then cooled to 70°C for 1.5 hours during which time
- 30 crystallization occurred. The resultant suspension was then cooled to 20-25°C over 5 hours and was stirred at this temperature for 11 hours. The solid was then collected by filtration, and the filter cake was washed twice with propan-2-ol (17 kg and 34 kg). The resultant solid was then dried under vacuum at 50°C to give the title compound (35.3 kg) as a colourless solid. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 30°C) δ 7.33 (2H, br d),

35 34

7.27-7.10 (8H, m), 7.10-7.01 (1H, m), 6.92 (1H, d), 6.65 (1H, d), 4.51 (1H, d), 3.73-3.52 (5H, m), 3.28-3.09 (2H, m), 2.77 (1H, dd), 2.62-2.73 (2H, m), 2.59 (1H, br t), 2.15-2.08 (1H, m), 2.01-1.87 (1H, m), 1.73-1.60 (1H, m), 1.60-1.43 (1H, m), 1.32-1.19 (10H, m). LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionization): m/z [$M+H^+$] 469.

5

Optional purification of (2S,3S)-2-benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)quinucidin-3-amine, compound of formula I (Step B, Scheme II).

A suspension of (2S,3S)-2-benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)quinucidin-3-amine (compound of formula I, 70 g) in propan-2-ol (350 mL) was heated to reflux for 1 hour to give a solution. The resultant mixture was then cooled to 70-75°C for 2 hours during which time crystallization occurred, and the resultant suspension was then cooled to 20-25 °C over approximately 4 hours. The mixture was then cooled to 0-3°C for 0.5 hours and the solid was then collected by filtration. The filter cake was then washed twice with propan-2-ol (70 mL each) and the resultant solid was dried under vacuum at 50°C to give the title compound (67.7 g) as a colourless solid.

Preparation of (2S,3S)-2-benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)quinucidin-3-amine citrate monohydrate, compound of formula Ia (Step C, Scheme II).

A solution of (2S,3S)-2-benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)quinucidin-3-amine (33.96 kg, 72.4 moles) and anhydrous citric acid (15.3 kg, 78.7 moles) in a mixture of acetone (215 kg) and water (13.8 kg) was heated to 38-42°C. The resultant mixture was then transferred to another reactor via an in-line filter. The transfer line and filter were washed through with acetone (54 kg) and these filtered washings were added to the solution. The resultant mixture was then cooled to 20-25°C and filtered tert-butyl methyl ether (252kg) was added portion-wise over a period of approximately 35 minutes. The resultant suspension was then granulated at 20-25°C for approximately 20 hours. The solid was then collected by filtration on an agitated filter-dryer and the filter cake was washed twice with filtered tert-butyl methyl ether (50kg each). The resultant solid was then dried at 35°C under vacuum with agitation to give the title compound (44.4kg) as a colourless solid. The product was then milled. ¹H-NMR (500 MHz, d⁴-methanol, 30°C) δ 7.46 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.37 (4H, m), 7.31 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.24 (1H, dd), 6.95 (1H, d),

6.76 (1H, d), 4.75 (1H, dd), 4.71 (1H, d), 3.76 (1H, m), 3.57 (1H, d), 3.55 (3H, s), 3.37 (1H, m), 3.31 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.24 (1H, d), 3.10 (1H, t), 2.63 (2H, d), 2.75 (2H, d), 2.51 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.29 (9H, s).
¹³C NMR (125.7 MHz, d⁴-methanol, 30°C) δ 179.4, 175.0, 166.8, 144.0, 141.5, 141.4, 131.1, 130.6, 129.4, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 127.2, 126.4, 111.0, 74.0, 64.7, 56.1, 54.2, 50.4, 48.5, 48.3, 44.9, 43.8, 34.8, 32.9, 25.3, 22.2, 18.1. LRMS (ES⁺): m/z [MH⁺] 469.

The solid Compound of Formula Ia prepared by this process exhibited the following Powder X-Ray Diffraction characteristics:

10

Table I. Compound of Formula Ia Peak Position Table

2-Theta	Intensity %	2-Theta	Intensity %	2-Theta	Intensity %
6.66	36.60	20.67	20.00	26.34	16.00
6.81	6.40	20.88	37.10	26.62	26.30
11.51	41.80	21.18	12.30	27.36	16.20
11.80	66.40	21.64	20.20	27.97	6.80
13.23	21.70	22.30	12.00	28.47	6.20
13.69	100.00	22.51	26.80	28.81	6.80
14.47	26.40	22.88	16.80	30.67	7.70
16.29	21.40	23.21	22.80	31.00	9.40
16.61	17.80	24.01	6.90	31.42	21.70
16.65	42.40	24.16	6.60	31.79	6.80
17.84	53.60	25.09	16.80	32.33	6.80
17.81	19.80	25.32	6.60	32.74	6.70
18.22	7.00	25.69	6.30	33.32	6.80
19.30	16.80	26.08	11.40	35.19	6.40
20.18	78.80	26.19	14.30		

Powder X-Ray Diffraction pattern acquisition details.

The powder X-ray diffraction pattern was determined using a SIEMENS D5000 powder X-ray diffractometer fitted with an automatic sample changer, a theta-theta goniometer, automatic beam divergence slit, a secondary monochromator and a scintillation counter. The sample was prepared for analysis by packing the powder into 12mm diameter 0.25mm deep cavity that had been cut into silicon wafer specimen mount. The specimen was rotated whilst being irradiated with copper K-alpha₁ X-rays (wavelength = 1.5406 Ångstroms) with the X-ray tube operated at 40kV/40mA. The analyses were performed with the goniometer running in step-scan mode set for a 5 second count per 0.02° step over a two theta range of 2° to 40°.

20

37 36

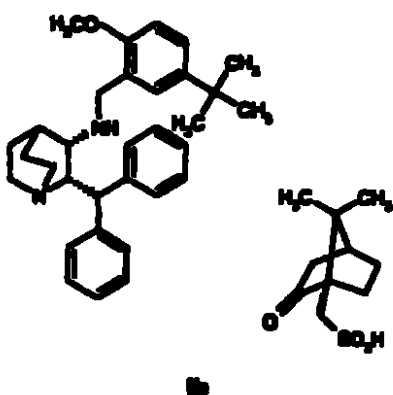
Optional purification of (2S,3S)-2-benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine citrate monohydrate, compound of formula Ia (Step CX (Scheme IV)).

A mixture of (2S,3S)-2-benzhydryl-N-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine citrate monohydrate (38.47kg, 56.7 moles) and
5 filtered water (11.5 kg) in filtered acetone (213kg) was heated to 38-42°C to achieve a solution, which was then cooled to 33-37°C. To this solution was then added
filtered tert-butyl methyl ether (201 kg) over a period of approximately 35 minutes
whilst maintaining the temperature at 33-37°C. The resultant suspension was then
cooled to 20-25°C and was then granulated at this temperature for approximately 19
10 hours. The solid was then collected by filtration on an agitated filter-dryer and the
filter cake was washed twice with filtered tert-butyl methyl ether (58 kg each). The
resultant solid was then dried at 35°C under vacuum with agitation to give the title
compound (32.9 kg) as a colourless solid. The product was then milled.

15

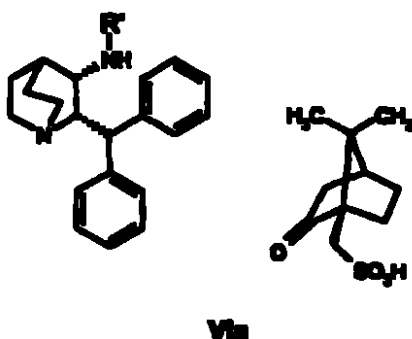
37
38**Preferred Embodiments**

- 1 A process for preparing the compound of Formula Ib,



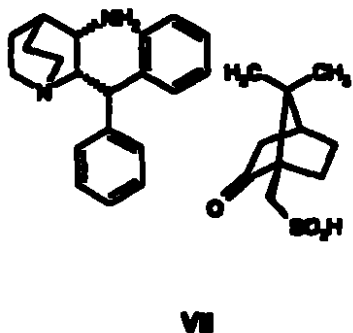
- 5 comprising:

- (a) deprotecting a compound of Formula Via,

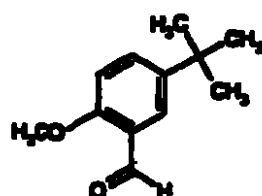


wherein R' is a protecting group, to provide a compound of Formula VII;

10

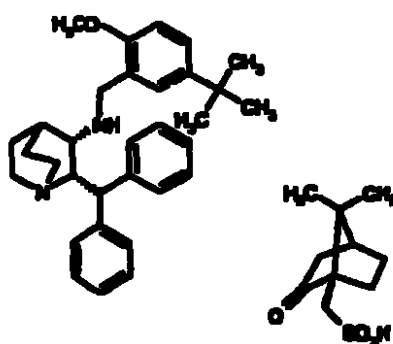


- (b) reacting the compound of formula VII so formed with a compound of formula VIII,

38
39

VIII

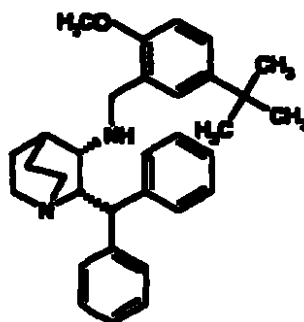
and performing a reductive amination to provide a compound of Formula Ib,



Ib

5

2 The process according to Preferred embodiment 1 further comprising removing the camphorsulfonate salt of the compound of Formula Ib to provide a compound of Formula I,



I

10

3 The process according to Preferred embodiment 2, wherein the protecting group is benzyl, 4-methoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, or triphenylmethyl.

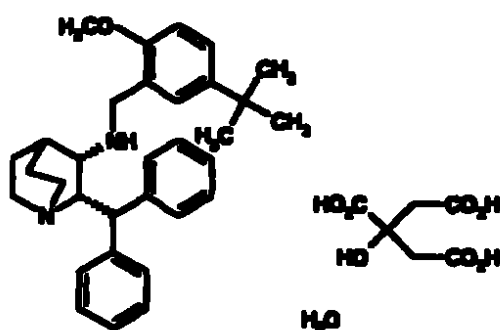
4. The process according to Preferred embodiment 3, wherein the deprotection is performed by catalytic hydrogenolysis with hydrogen.

5. The process according to Preferred embodiment 4 wherein the catalyst is palladium on carbon, platinum on carbon, palladium on calcium carbonate, or palladium on alumina (Al_2O_3).

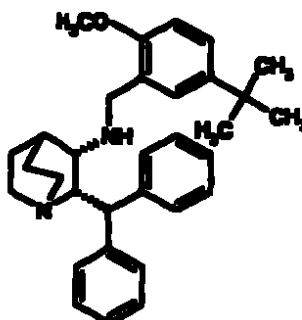
6. The process according to Preferred embodiment 5, wherein the reductive
5 animation is performed by formation of an imine followed by catalytic hydrogenation

7 The process according to Preferred embodiment 6, wherein the hydrogenation catalyst is palladium on carbon, platinum on carbon palladium on calcium carbonate, or palladium on alumina (Al_2O_3)

8. The process according to Preferred embodiment 7 further comprising
10 treating the compound of Formula I with citric acid, forming the compound of Formula Ia.



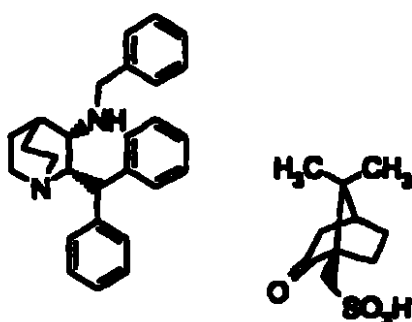
9. A process for preparing the compound of Formula I



15

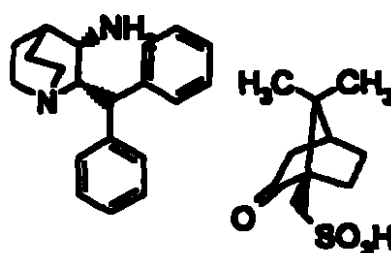
comprising

(a) debenzylating a compound of Formula Via



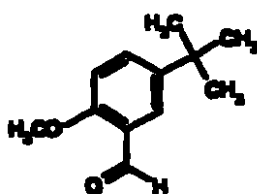
VIa

to provide a compound of Formula VII;



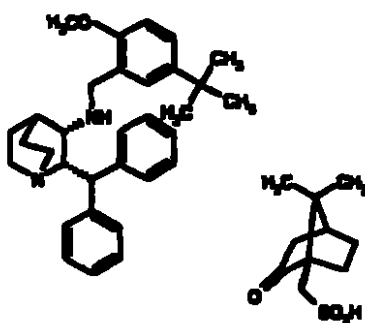
VII

(b) reacting the compound of formula VII so formed with a compound of formula
5 VIII,



VIII

and performing a reductive amination to provide a compound of Formula Ib.



Ib

and

(c) removing the camphorsulfonate salt of the compound of Ib to provide the compound of Formula I.

10. The process according to Preferred embodiment 9 wherein the debenzoylation is performed by catalytic hydrogenation.

5 11. The process according to Preferred embodiment 10 wherein the catalyst is palladium on carbon, platinum on carbon, palladium on calcium carbonate, or palladium on alumina (Al_2O_3).

10 12. The process according to Preferred embodiments 9, 10 or 11 further comprising a reductive amination of step (b) that is performed by catalytic hydrogenation.

13. The process according to Preferred embodiment 12, wherein the catalyst is palladium on carbon, platinum on carbon, palladium on calcium carbonate, or palladium on alumina (Al_2O_3).

15 14. The process according to Preferred embodiment 13 further comprising isolating the compound of Formula I.

15. The process according to Preferred embodiment 14 wherein the isolation of the compound of Formula I occurs by acid counter ion exchange or basification followed by selective crystallization.

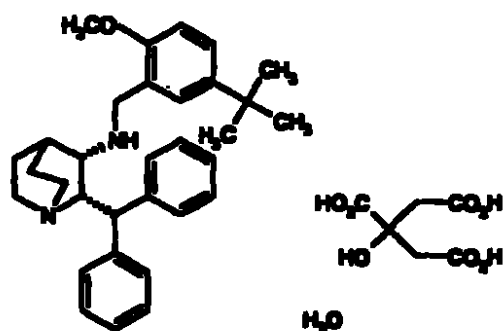
20 16. The process according to Preferred embodiment 15 wherein the crystallization is accomplished in a solvent selected from water, alcohols, ethers, hydrocarbons or mixtures thereof.

17. The process according to Preferred embodiment 16 wherein the solvent is isopropanol, toluene or water or mixtures thereof.

25 18. The process according to Preferred embodiment 16 wherein the basification is performed by the addition of an inorganic or organic reagent.

19. The process according to Preferred embodiment 18 wherein the reagent is sodium hydroxide, sodium carbonate or sodium bicarbonate.

30 20. The process according to Preferred embodiment 9 further comprising treating the compound of Formula I with citric acid, forming the compound of Formula Ia.



21 The process according to Preferred embodiment 20 further comprising the
5 addition of acetone and water

22. The process according to Preferred embodiment 21 further comprising

(a) filtering the solution; and

(b) adding a filtered ether solvent,

providing a compound of Formula Ia.

10 23. The process according to Preferred embodiment 22 further comprising the
additional step (c) of granulating the compound of Formula Ia.

24. The process according to Preferred embodiment 22 wherein the ether
solvent is tert-butyl methyl ether

15 25. The process according to Preferred embodiment 22 further comprising
applying heat at an elevated temperature during step (b).

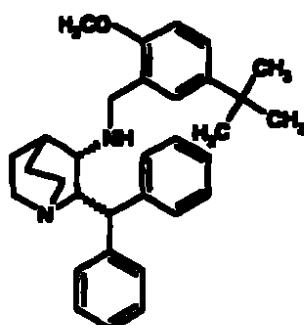
26. The process according to Preferred embodiment 22 further comprising the
addition of seed crystals of Compound of Formula Ia during or after step (b).

27 The process according to Preferred embodiment 25 wherein the
temperature is about 30°C to about 45°C.

20 28. The process according to Preferred embodiment 23 further comprising
granulating the compound of Formula I at an elevated temperature.

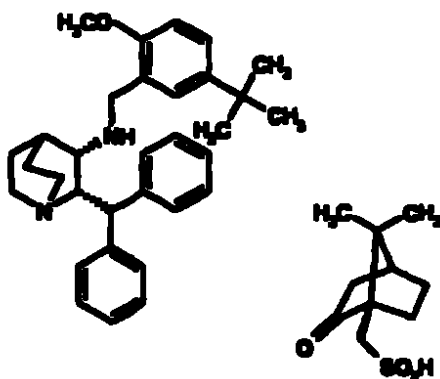
29. The process according to Preferred embodiment 28 wherein the
temperature is about 30°C to about 45°C.

30 A process for preparing the compound of Formula I



I

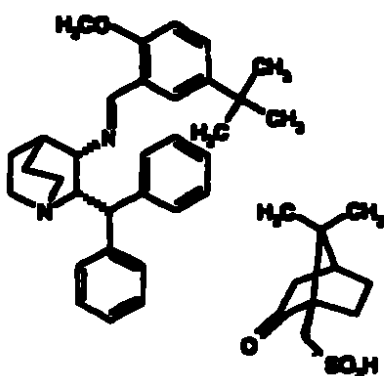
comprising removing the camphorsulfonate salt of a compound of IIa,



IIb

to provide the compound of Formula I.

- 5 31 The process according to Preferred embodiment 30 further comprising reducing a compound of IXa,

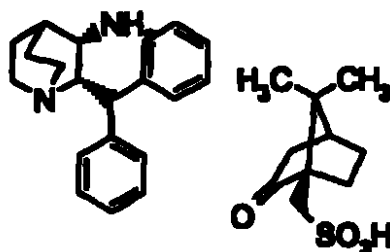


IXa

to provide the compound of Formula IIb as formed.

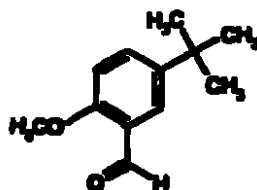
45 44

32. The process according to Preferred embodiment 31 further comprising reacting a compound of Formula VII



VII

with a compound of Formula VIII,

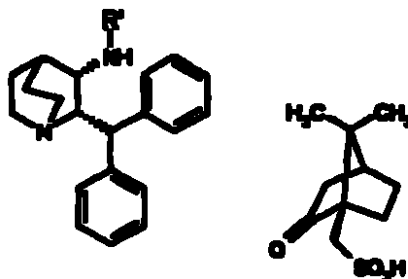


VIII

5

to provide the compound of formula IXa so formed

33. The process according to Preferred embodiment 32 further comprising deprotecting a compound of Formula VIa,

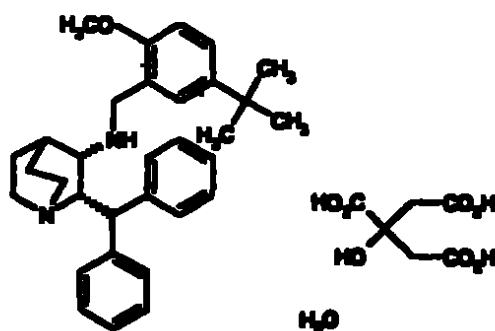


VIa

10

wherein R' is a protecting group selected from benzyl, 4-methoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl or triphenylmethyl, to provide the compound of Formula VII so formed

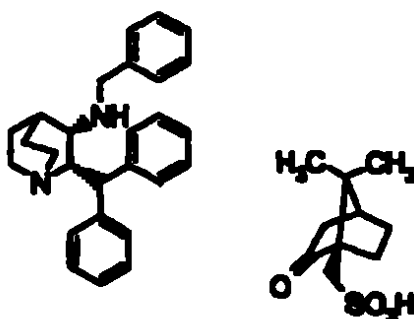
34. The process according to Preferred embodiments 30, 31 32 and 33 further comprising treating the compound of Formula I with citric acid to form a compound of Formula Ia,



5

Ia - citrate monohydrate

35. A compound of the Formula Via



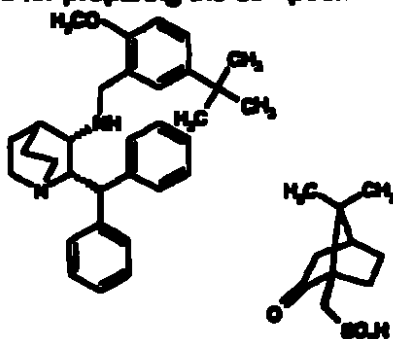
Via

10

47 46

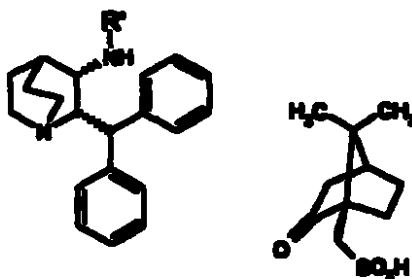
CLAIMS

- 1 A process for preparing the compound of Formula Ib,

**Ib**

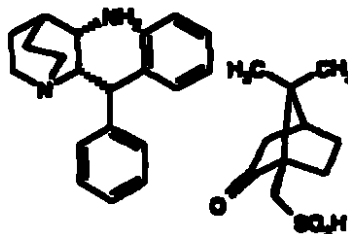
5

- comprising
(c) deprotecting a compound of Formula Via,

**Via**

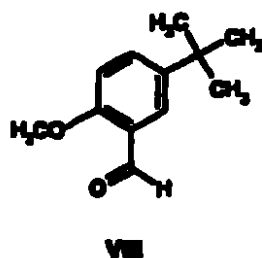
10

- wherein R' is a protecting group, to provide a compound of Formula VII;

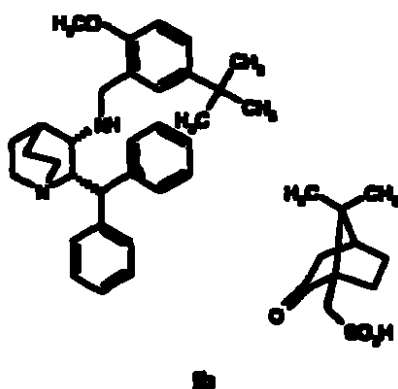
**VII**

28 47

(d) reacting the compound of formula VII so formed with a compound of formula VII,

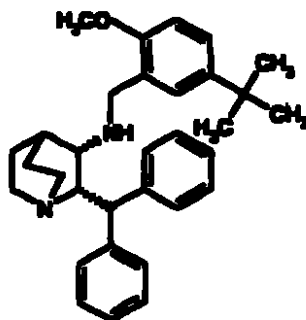


5 and performing a reductive amination to provide a compound of Formula Ib,



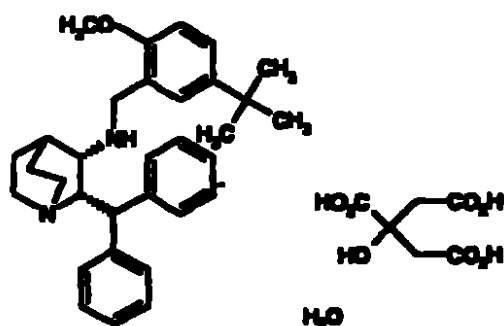
2 The process according to Claim 1 further comprising removing the camphorsulfonate salt of the compound of Formula Ib to provide a compound of Formula I,

10



3. The process according to Claim 1 or Claim 2, wherein the protecting group is benzyl, 4-methoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, or triphenylmethyl.

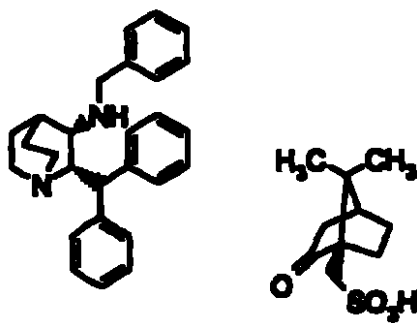
4. The process according to Claim 3, wherein the deprotection is performed by catalytic hydrogenolysis with hydrogen.
5. The process according to Claim 4, wherein the catalyst is palladium on carbon, platinum on carbon, palladium on calcium carbonate, or palladium on alumina (Al_2O_3).
6. The process according to any preceding Claim wherein the reductive amination is performed by formation of an imine followed by catalytic hydrogenation.
7. The process according to Claim 6, wherein the hydrogenation catalyst is palladium on carbon, platinum on carbon, palladium on calcium carbonate or palladium on alumina (Al_2O_3).
8. The process according to any of Claims 2 to 7 further comprising isolating the compound of Formula I.
9. The process according to any of Claims 2 to 8 further comprising treating the compound of Formula I with citric acid, forming the compound of Formula Ia



Ia -- citrate monohydrate

49
50

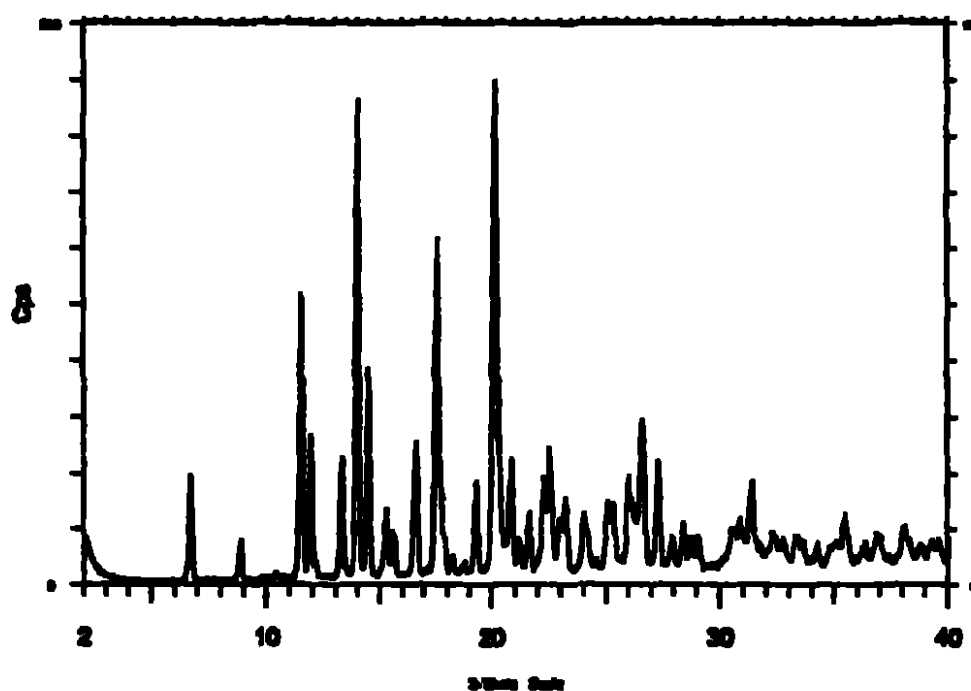
10. A compound of the Formula Via,



Via

50
51

5

Figure 1. Compound of Formula Ia PXRD Pattern

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2005/000221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D453/02

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/03984 A (PFIZER INC, TICKNER, DEREK, L, MELTZ, MORGAN) 6 February 1997 (1997-02-06) page 8, line 5, claims 1,6 page 8 - page 9	1-10
A	US 6 222 038 B1 (ITO FUMITAKA ET AL) 24 April 2001 (2001-04-24) cited in the application column 5, line 6 - column 6, line 64, example 1 column 7, last paragraph	1-10

-/-

☒ 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 not published on or after the international filing date
- *L* document which may have priority claims or which is cited to establish the publication date of another document or other special search (as specified)
- *O* document relating 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 principles or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 May 2005

Date of mailing of the international search report

17/05/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 2955, München 2
DE - 85299 / M. P.O. Box
Tel. (+41-76) 310-6100, Tlx. 31 061 610 01
Fax: (+41-76) 310-6100

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2005/000221

C.(Classification) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WARAWA E J ET AL "Quinuclidine chemistry 4 Diuretic properties of cis-3-amino-2-benzhydrylquinuclidine " JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY JUN 1975, vol 18, no 6, June 1975 (1975-06), pages 587-593, XP002327149 ISSN 0022-2623 Scheme 1 page 587	1-10
A	US 6 255 320 B1 (QUALICH GEORGE JOSEPH ET AL) 3 July 2001 (2001-07-03) cited in the application claims 1,8	9
P,A	WD 2004/035578 A (PFIZER PRODUCTS, INC, DSM PHARMACEUTICALS, INC, NUGENT, THOMAS, C, SE) 29 April 2004 (2004-04-29) cited in the application page 3, last paragraph, examples page 3, line 1 - line 4	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/IB2005/000221

59 53

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
WO 9703984	A	06-02-1997	
		AT 250600 T	15-10-2003
		AU 697553 B2	08-10-1998
		AU 6134896 A	18-02-1997
		CA 2227194 A1	06-02-1997
		CN 1190970 A ,C	19-08-1998
		CZ 9800150 A3	17-02-1999
		DE 69630123 D1	30-10-2003
		DE 69630123 T2	08-04-2004
		DK 840735 T3	09-02-2004
		EP 0840735 A1	13-05-1998
		ES 2205039 T3	01-05-2004
		HK 1010195 A1	16-11-2001
		HU 9900238 A2	28-05-1999
		WO 9703984 A1	06-02-1997
		JP 3043074 B2	22-05-2000
		JP 10511102 T	27-10-1998
		NO 980211 A	16-03-1998
		NZ 310639 A	25-11-1998
		PL 324610 A1	08-06-1998
		PT 840735 T	27-02-2004
		RU 2136681 C1	10-09-1999
		US 6008357 A	28-12-1999
		ZA 9606026 A	16-01-1998
US 6222038	B1	24-04-2001	
		AP 299 A	14-01-1994
		AT 135006 T	15-03-1996
		AU 657552 B2	16-03-1995
		AU 1990192 A	08-01-1993
		BG 61694 B1	31-03-1998
		BG 98248 A	15-07-1994
		BR 9206073 A	06-12-1994
		CA 2102179 A1	01-12-1992
		CN 1067428 A ,C	30-12-1992
		CZ 9203906 A3	16-02-1994
		DE 9290063 U1	24-02-1994
		DE 69208877 D1	11-04-1996
		DE 69208877 T2	25-07-1996
		DK 567723 T3	01-04-1996
		EG 19944 A	27-02-1997
		EP 0587723 A1	23-03-1994
		ES 2084361 T3	01-05-1996
		FI 935297 A	29-11-1993
		GR 3019687 T3	31-07-1996
		HU 70151 A2	28-09-1995
		IE 921729 A1	02-12-1992
		IL 102008 A	08-12-1995
		JP 2645225 B2	25-08-1997
		JP 7285865 A	31-10-1995
		JP 7033386 B	12-04-1995
		JP 6504292 T	19-05-1994
		KR 214906 B1	02-08-1999
		MA 22539 A1	31-12-1992
		MX 9202554 A1	01-11-1992
		NO 934312 A	29-11-1993
		NZ 242956 A	27-06-1995
		NZ 270673 A	27-07-1997
		OA 9867 A	15-08-1994
		PL 171379 B1	30-04-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inventor
 d Application No
 PCT/IB2005/000221

55

54

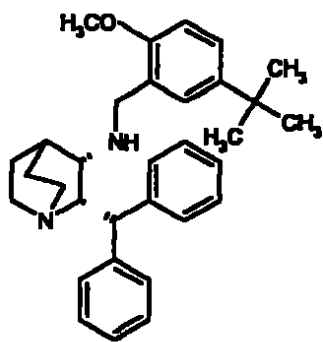
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6222038	B1	PT 100546 A ,B	31-08-1993
		RO 110499 B1	30-01-1996
		RU 2103269 C1	27-01-1998
		SK 390692 A3	04-02-1998
		WO 9221677 A1	10-12-1992
		US 5807867 A	15-09-1998
		US 5939433 A	17-08-1999
		ZA 9203942 A	29-11-1993
US 6255320	B1 03-07-2001	AT 244239 T	15-07-2003
		AU 767334 B2	06-11-2003
		AU 4424800 A	18-12-2000
		BG 106204 A	31-07-2002
		BR 0011094 A	19-03-2002
		CA 2372238 A1	07-12-2000
		CN 1353711 A ,C	12-06-2002
		CZ 20014269 A3	17-04-2002
		DE 60003679 D1	07-08-2003
		DE 60003679 T2	27-05-2004
		DK 1181290 T3	29-09-2003
		EA 3731 B1	28-08-2003
		EE 200100656 A	17-02-2003
		EP 1181290 A1	27-02-2002
		ES 2199825 T3	01-03-2004
		HK 1046284 A1	08-02-2005
		HR 20010904 A1	28-02-2003
		HU 0201301 A2	28-08-2002
		MO 0073304 A1	07-12-2000
		JP 2003501354 T	14-01-2003
		KX PAG1012325 A	22-07-2002
		NO 20015848 A	18-12-2001
		NZ 515349 A	26-03-2004
		PL 352716 A1	08-09-2003
		PT 1181290 T	30-09-2003
		SI 1181290 T1	31-12-2003
		SK 17332001 A3	02-07-2002
		TR 200103473 T2	22-04-2002
		ZA 200109775 A	28-11-2002
WO 2004035575	A 29-04-2004	AU 2003277353 A1	04-05-2004
		WO 2004035575 A1	29-04-2004
		US 2004116704 A1	17-06-2004

56

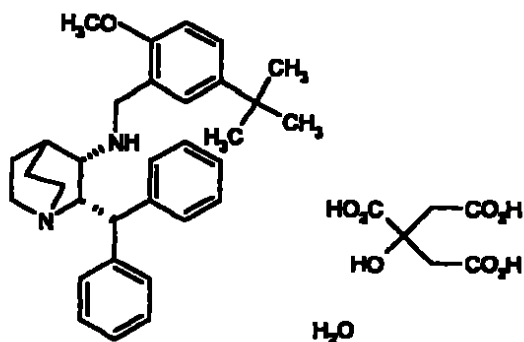
**PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 1-(2S,3S)-2-Bencidril-N-(5-
terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina**

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un procedimiento mejorado para la
5 preparación de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-
amina (en lo sucesivo compuesto de la Fórmula I') y sus sales
farmacéuticamente aceptables. En particular la invención se refiere a una
síntesis mejorada de la sal citrato monohidratada del compuesto de la Fórmula
la



I



Ia - Citrato monohidratado

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto de la Fórmula I es un antagonista del receptor NK1 es
15 efectivo como agente antiemético para mamíferos. El compuesto de la Fórmula
I es la materia de la patente de Estados Unidos 6 222 038 y la patente de
Estados Unidos 6 255 320 y en ellas se describe la preparación del compuesto
de la Fórmula I. La patente de Estados Unidos 5 393 762 describe también
composiciones farmacéuticas y tratamiento de emesis usando antagonistas del

receptor NK-1 La formulación de usos múltiples del compuesto de la Fórmula I puede ser administrada por vía parenteral durante aproximadamente cinco días en el mismo sitio para el tratamiento de emesis u otras indicaciones Es deseable la administración intravenosa o preferiblemente subcutánea para el uso agudo dado que la retención y la absorción de una forma farmacéutica oral puede ser problemática durante los ataques de emesis La formulación de usos múltiples se describe en una solicitud provisional de patente de Estados Unidos nº 60/540897 en tramitación con la presente cedida y propiedad de Pfizer Inc.

El compuesto de la Fórmula I mejora también la recuperación de la anestesia en los mamíferos Una solicitud provisional de patente de Estados Unidos nº 60/540 697 en tramitación con la presente cedida y propiedad de Pfizer Inc. describe un procedimiento para mejorar la recuperación de la anestesia mediante la administración de un antagonista de NK-1 antes durante o después de la administración de anestesia general

El texto de las solicitudes mencionadas anteriormente y todas las demás referencias que se citan en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad

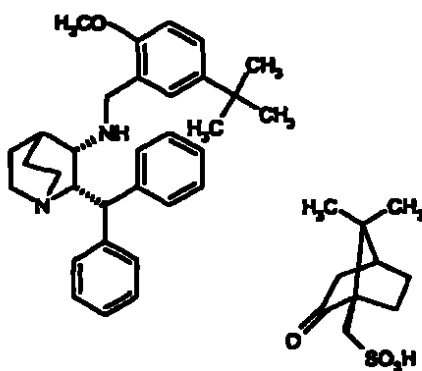
Ciertas etapas de la descripción del procedimiento para la síntesis de la sal citrato monohidratada del compuesto de la Fórmula I se realizaban con reactivos que no son deseables desde el punto de vista de la seguridad y proporcionaban rendimientos insatisfactorios para ser realizados a escala comercial La presente invención se refiere a un procedimiento por el que las conversiones químicas se realizan sin necesidad de usar condiciones agresivas de desprotección condiciones agresivas de formación de bases Schiff ni agentes reductores mejorando así la calidad y rendimiento de los intermedios y

el producto El procedimiento global se mejora usando disolventes comunes para las etapas claves de conversión química reduciendo el número de intermedios que requieren aislamiento culminando con una mejora del rendimiento total Se ha logrado una eficiencia adicional mediante la capacidad de generar una pureza enantioméica elevada para el producto inicial (VIa) eliminando las etapas de purificación posteriores del procedimiento Finalmente se han optimizado las condiciones que se usan en la etapa final para fabricar el compuesto de la Fórmula Ia para generar la forma mórfica deseada de la sal monocrato monohidratada del compuesto de la Fórmula I

10

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto la invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula Ib



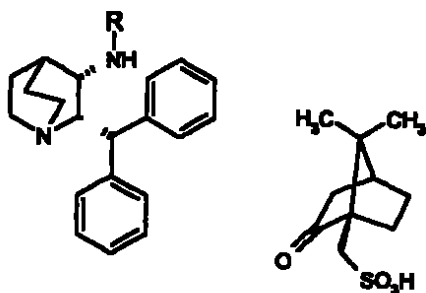
Ib

15 que comprende

(a) desproteger un compuesto de la Fórmula VIa

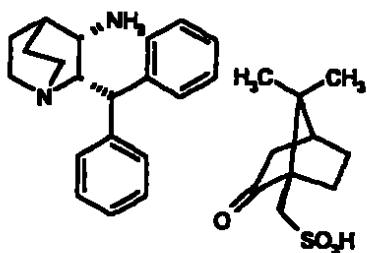
~~58~~
59

4



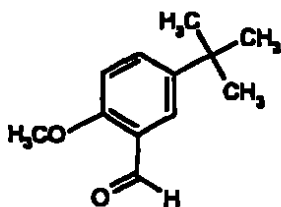
VIa

en el que R es un grupo protector proporcionando un compuesto de la
Fórmula VII



VII

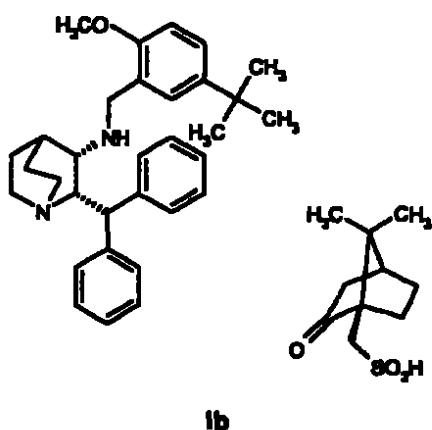
5 (b) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII así formado con un
compuesto de la Fórmula VIII



VIII

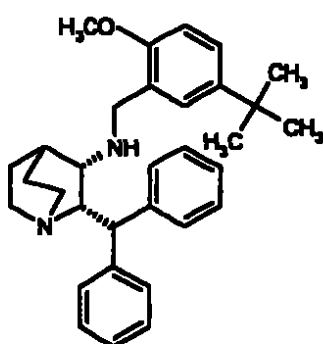
y realizar una aminación reductora proporcionando un compuesto de la
Fórmula Ib

5



1b

En una realización la invención comprende además eliminar la sal canforsulfonato del compuesto de la Fórmula 1b proporcionando un compuesto de la Fórmula 1



1

5

En una realización preferida el grupo protector es bencilo 4-metoxibencilo 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo. Preferiblemente la desprotección se realiza mediante hidrogenólisis catalítica con hidrógeno. Preferiblemente el catalizador es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alumina (Al_2O_3).

En una realización preferida la aminación reductora se realiza mediante la formación de una imina seguida de hidrogenación catalítica. Preferiblemente

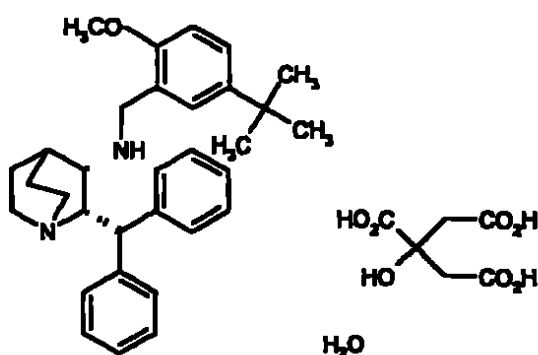
~~60~~
61

6

el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbono platino sobre carbono paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3)

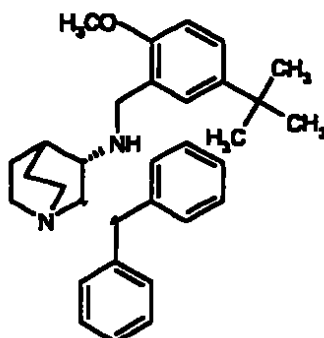
En una realización preferida el procedimiento comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico formando el compuesto de la

5 Fórmula Ia



Ia – Citrato monohidratado

En un segundo aspecto la invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula I



I

10

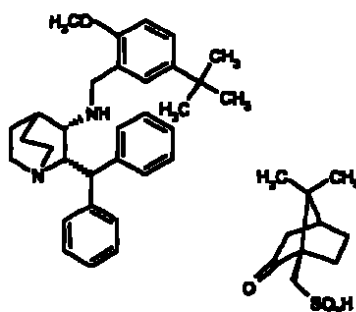
que comprende

(a) desbencilar un compuesto de la Fórmula VIa

y realizar una aminación reductora proporcionando un compuesto de la Fórmula Ib,

62
63

8



Ib

y

(c) eliminar la sal canforsulfonato del compuesto de la Fórmula Ib proporcionando el compuesto de la Fórmula I

5 En una realización preferida la desbencilación se realiza por hidrogenación catalítica. Preferiblemente el catalizador es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

10 En una realización preferida el procedimiento comprende además una aminación reductora de la etapa (b) que se realiza mediante hidrogenación catalítica. Preferiblemente el catalizador es paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3).

15 En otra realización el procedimiento comprende además aislar el compuesto de la Fórmula I. Preferiblemente el compuesto de la Fórmula I se aísla mediante intercambio de iones conjugados ácidos o basificación seguida de cristalización selectiva. Preferiblemente la cristalización se completa en un disolvente que se selecciona de agua, alcoholes, éteres, hidrocarburos o sus mezclas. Preferiblemente el disolvente es isopropanol, tolueno o agua o sus
20 mezclas.

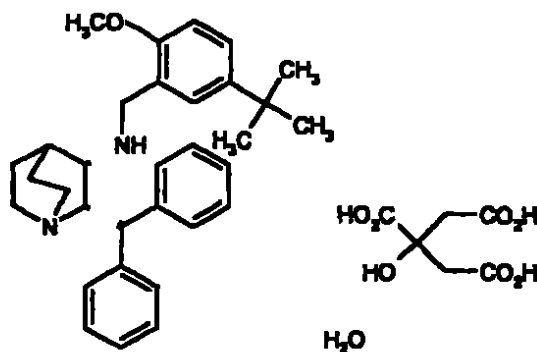
En una realización preferida la basificación se realiza mediante la

63
64

adición de un reactivo inorgánico u orgánico Preferiblemente el reactivo es hidróxido sódico carbonato sódico o bicarbonato sódico

En otra realización el procedimiento comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico formando el compuesto de la

5 Fórmula Ia



Ia – Citrato monohidratado

En una realización preferida el procedimiento comprende además la adición de acetona y agua Preferiblemente el procedimiento comprende además

10

a) filtrar la disolución y

b) añadir un disolvente de éter filtrado

proporcionando un compuesto de la Fórmula Ia

En otra realización el procedimiento comprende además la etapa adicional (c) de granular el compuesto de la Fórmula Ia Preferiblemente el disolvente de éter es terc-butilmetiléter Preferiblemente el procedimiento comprende además aplicar calor a una temperatura elevada durante la etapa (b) Preferiblemente el procedimiento comprende además la adición de cristales de siembra de un compuesto de la Fórmula Ia durante o después de la

15

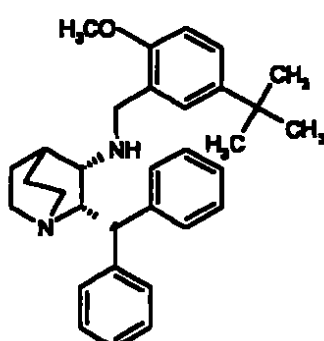
64
65

10

etapa (b) Preferiblemente la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C

En otra realización el procedimiento comprende además granular el compuesto de la Fórmula I a una temperatura elevada Preferiblemente la
5 temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C

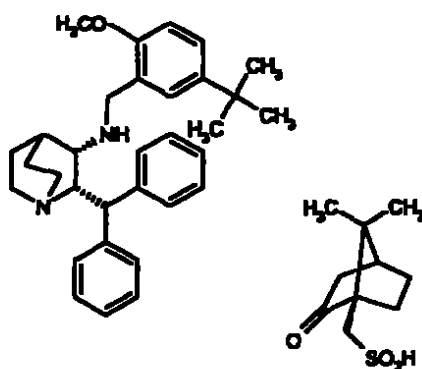
En un tercer aspecto la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula I



I

que comprende eliminar la sal canforsulfonato de un compuesto de la Fórmula

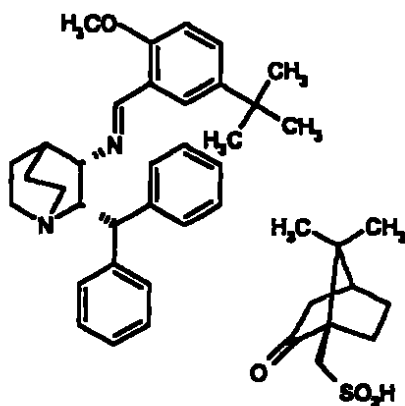
10 Ib,



Ib

proporcionando el compuesto de la Fórmula I

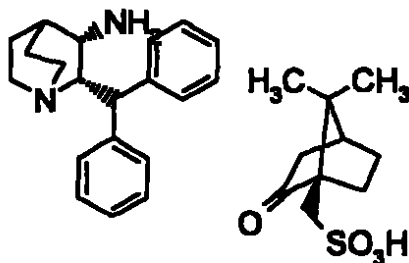
En una realización preferida el procedimiento comprende además reducir un compuesto IXa



IXa

proporcionando el compuesto de la Fórmula Ib así formado

- 5 En una realización preferida el procedimiento comprende además hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula VII

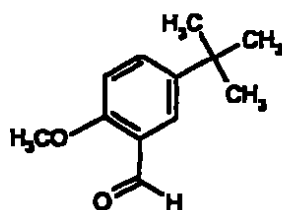


VII

con un compuesto de la Fórmula VIII

66
67

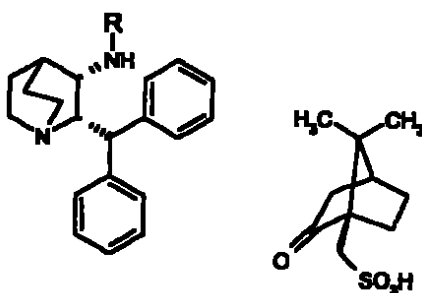
12



VIII

proporcionando el compuesto de la Fórmula IXa así formado

En una realización preferida el procedimiento comprende además desproteger un compuesto de la Fórmula VIa



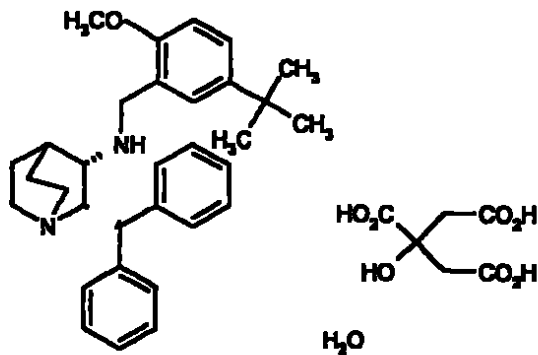
VIa

5

en el que R es un grupo protector que se selecciona de bencilo 4-metoxibencilo 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo proporcionando el compuesto de la Fórmula VII así formado

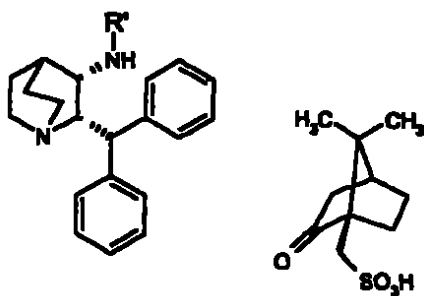
En una realización prefenda, el procedimiento comprende además tratar
10 el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico formando un compuesto de la Fórmula Ia

67
68



Ia – Citrato monohidratado

En un cuarto aspecto la invención se refiere a un compuesto de la
5 Fórmula VIa



VIa

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1 Patrón por difracción de cristales finos por rayos X (PXRD) del
10 compuesto de la Fórmula Ia

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

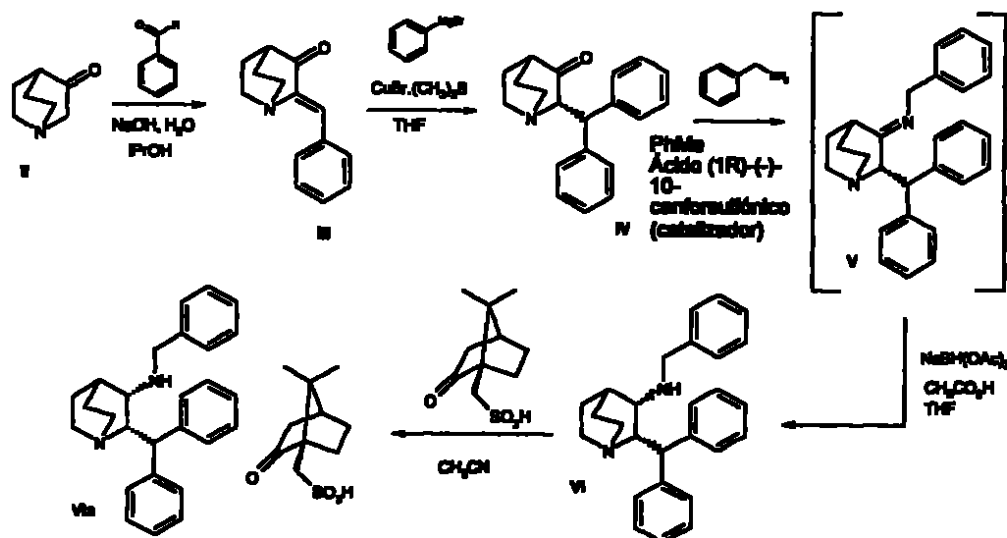
En general el compuesto de la Fórmula I puede prepararse por procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en la técnica química

68
69

en particular en vista de la descripción contenida en la presente memoria. Ciertos procedimientos para la fabricación del compuesto de la Fórmula I de esta invención se ilustran en los siguientes esquemas de reacción. Otros procedimientos se describen en la sección experimental. Algunos de los compuestos iniciales para las reacciones que se describen en los esquemas y ejemplos se preparan tal como se ilustra en la Preparación A y en la Preparación B. Todos los demás compuestos iniciales pueden obtenerse en fuentes comerciales generales tales como Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri, o pueden prepararse usando procedimientos conocidos en la bibliografía química.

Los siguientes Esquemas de reacción ilustran una preparación posible del compuesto de la presente invención. Un experto en la técnica reconocería que también pueden utilizarse otros grupos protectores distintos del bencilo para preparar variaciones de grupos protectores del compuesto de la Fórmula VIa. Por ejemplo, otros grupos protectores posibles son 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo.

Los esquemas de la Preparación A y la Preparación B representan preparaciones alternativas del compuesto inicial compuesto de la Fórmula VIa que después se usa en los Esquemas I y II en los que se usa bencilo como grupo protector.

PREPARACION A

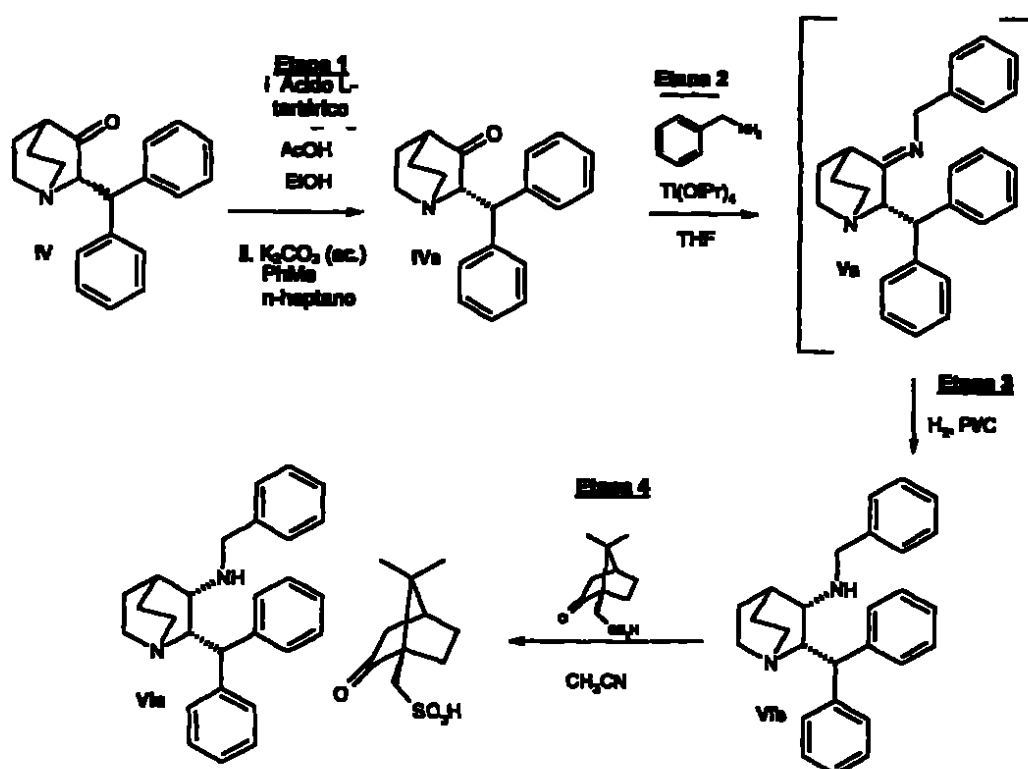
En la Preparación **A** anterior se detalla una síntesis posible del compuesto de la Fórmula **VIa**. Esta ruta logró la pureza óptica del compuesto de la Fórmula **VIa** mediante cristalización selectiva del compuesto deseado (forma *cis* 2S 3S) en forma de la sal del ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico a partir de una mezcla racémica del Compuesto **VI**. Sin embargo en el procedimiento de síntesis del compuesto de la Fórmula **VIa** por esta ruta se produjeron hasta el 15% del enantiómero *cis* no deseado (forma *cis* 2R 3R típicamente 5-6%) y hasta el 2% de los diastereoisómeros *trans* no deseados (formas *trans* 2R 3S y *trans* 2S 3R típicamente se observó un 1-3%).

Con esta estrategia particular para obtener el compuesto de la Fórmula **VIa** sin embargo es necesario potenciar y mejorar tanto la pureza óptica como la diastereoisomérica para lograr la cantidad deseada del compuesto de la Fórmula **I** antes de someterlo a la ruta de síntesis que se representa en el Esquema **I**.

70
71

En la Preparación B se representa una síntesis alternativa del compuesto de la Fórmula V y finalmente el compuesto de la Fórmula VIa. La Preparación B es la materia de la solicitud de patente de Estados Unidos no provisional nº 10/679961 presentada el 6 de octubre de 2003. El texto de la solicitud mencionada anteriormente se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad. Tal como se describe anteriormente, una persona de experiencia ordinaria en la técnica reconocería que pueden usarse grupos protectores diferentes del bencilo para preparar variaciones del compuesto de la Fórmula VIa. Estas variaciones están dentro del alcance de la presente invención.

PREPARACIÓN B



En la Etapa 1 de la Preparación B, la purificación óptica se realiza

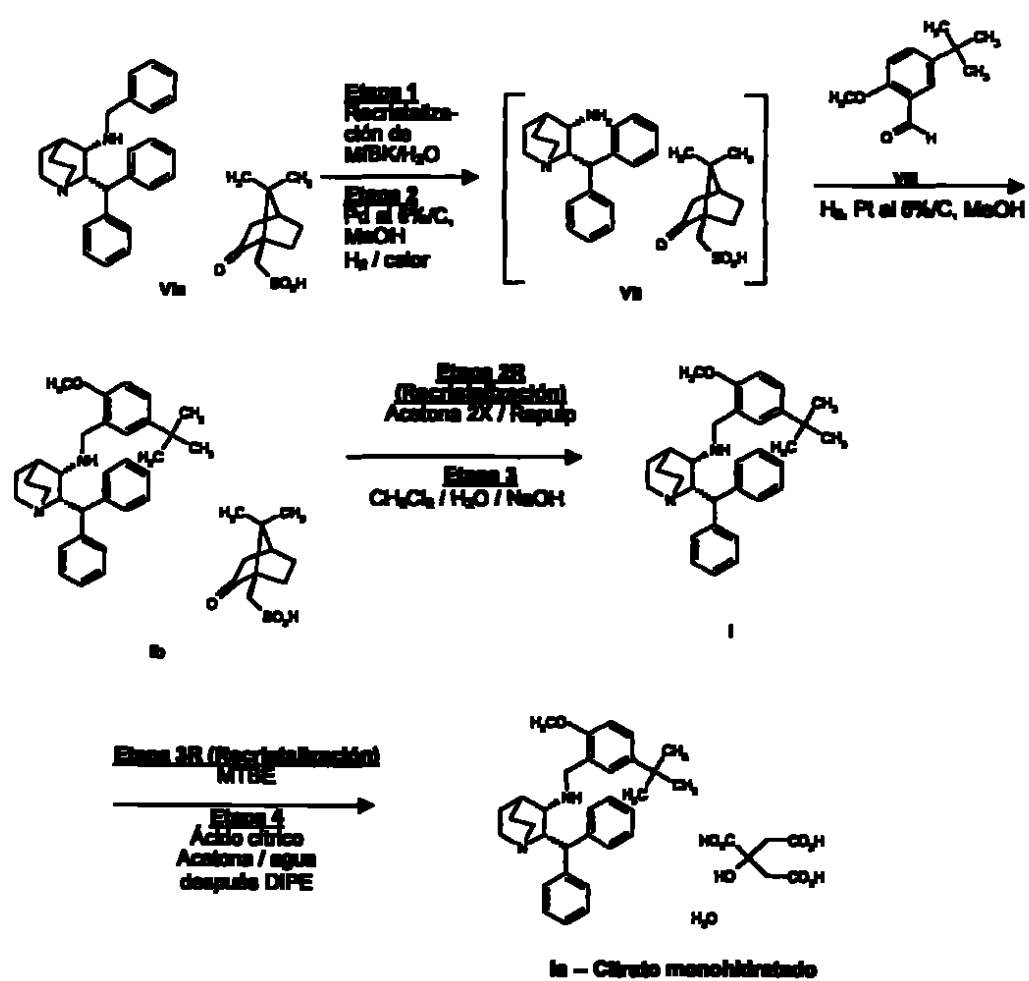
71
72

primero sobre la cetona racémica de la Fórmula IV resolviéndose ésta dinámicamente en forma de la sal del ácido L-tartárico en la que el enantiómero (2*R*) se racemiza en las condiciones de reacción proporcionando al final el enantiómero (2*S*) deseado con un rendimiento superior al 50%. El compuesto
5 de la Fórmula VIa ópticamente puro (ee de hasta el 98%) se hizo reaccionar después con bencilamina en condiciones de formación de bases de Schiff proporcionando el intermedio de imina el compuesto de la Fórmula Va que se redujo catalíticamente de forma enantioselectiva hacia el compuesto cis de la Fórmula VIb. El compuesto de la Fórmula VIa se produce con una pureza
10 óptica (enantiomérica) mayor cuando el compuesto VIb se convierte en la sal (1*R*)-(-)-canforsulfonato eliminando la necesidad de recrystallizar el compuesto VIa para potenciar la pureza estereoquímica cuando se sintetiza por la ruta que se describe en la Preparación B.

El siguiente Esquema de reacción I ilustra un ejemplo de la preparación
15 del compuesto de la Fórmula Ia a partir del compuesto de la Fórmula VIa tal como se prepara mediante la Preparación A.

72
73

ESQUEMA I



El compuesto de la Fórmula Via necesitó purificación adicional para minimizar la presencia del enantiómero no deseado (cis 2R-3R) para usar en la fabricación del compuesto de la Fórmula I. En consecuencia, en la Etapa 1 del Esquema I, se realizaron dos recristalizaciones sucesivas del compuesto de la Fórmula Via en 4-metil-2-pentatona ("MIBK").

El compuesto Via (50 g) se suspendió en 10 volúmenes (500 ml) de disolución de agua al 10% v/v/MIBK y se calentó a aproximadamente 88-90°C hasta aproximadamente 2 horas. La disolución se enfrió y el producto se aisló

73
74

por filtración. El producto humedecido en disolvente se volvió a suspender en 10 volúmenes de MIBK acuoso y se calentó de nuevo a aproximadamente 88-90°C durante hasta dos horas. Después la disolución se enfrió a aproximadamente 20-25°C y el producto se aisló por filtración. se lavó con 0.5 volúmenes de MIBK y después se desecó proporcionando el Compuesto VIa con pureza enantiomérica elevada (menos del 0.2% del enantiómero no deseado) típicamente con un rendimiento del 83-85%.

En la Etapa 2 del Esquema I el compuesto de la Fórmula VIa se desprotegió catalíticamente. en este caso se desbenciló con un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3) en un disolvente tal como metanol o isopropanol (propan-2-ol IPA) proporcionando el compuesto de la Fórmula VII in situ. En esta síntesis particular no fue necesario aislar el compuesto VII intermedio. En su lugar el compuesto VII se hizo reaccionar con el compuesto VIII e hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3) proporcionando el compuesto Ib.

El compuesto Ib se recrystalizó usando acetona como disolvente proporcionando el compuesto Ib purificado. Después se preparó el compuesto I a partir del compuesto Ib basificando usando hidróxido sódico acuoso y extrayendo en diclorometano seguido de recrystalización de terc-butilmetiléter. Después el compuesto I se suspendió en una mezcla de acetona y agua y se añadió ácido cítrico seguido de éter diisopropílico. El sólido resultante se

El siguiente Esquema de reacción II ilustra una preparación alternativa del citrato monohidratado del compuesto de la Fórmula I a partir del compuesto de la Fórmula VIa con rendimiento mejorado desde aproximadamente 68% a aproximadamente 76%. Además el Esquema de reacción II está mejorado porque los compuestos intermedios (entre corchetes) no tienen que aislarse antes de pasar a la siguiente etapa de síntesis.

Etapa A
Pd/C
IPA, H₂O
H₂
calor

Etapa B
1) Tolueno, H₂O NaOH
2) concentrar tolueno mediante destilación, desplazar con propan-2-ol / H₂O
Etapa BX (Opcional)
Recristalización
opcional de propan-2-ol

Etapa C
Ácido cítrico
Acetona / agua
después taro-butilmetiléter

Etapa CX (Opcional)
Recristalización opcional de acetona / agua
después taro-butilmetiléter

75
76

En la Etapa A del Esquema II se hidrogenó una mezcla del compuesto de la Fórmula VIa en el que R¹ es un grupo protector tal como bencilo 4-metoxibencilo 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo en un disolvente alcohólico tal como metanol etanol o n-propanol pero preferiblemente propan-2-ol
5 opcionalmente también en presencia de agua con un catalizador de paladio sobre carbono a temperatura (típicamente 75-80°C) y presión elevadas (típicamente 50 psig de hidrógeno) Un experto en la técnica apreciará que pueden ser adecuados otros catalizadores tales como paladio sobre carbono hidróxido de paladio sobre carbono platino sobre carbono paladio sobre
10 carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al₂O₃)

Una vez se hubo completado la formación del intermedio compuesto VII (aproximadamente 1 hora) se añadió a la reacción el compuesto de la Fórmula VIII típicamente en forma de una disolución en el disolvente alcohólico respectivo tal como metanol etanol etc. (preferiblemente en propan-2-ol
15 (isopropanol IPA)) sin aislar el compuesto de la Fórmula VII y la mezcla se agitó opcionalmente a temperatura elevada de aproximadamente 30°C a aproximadamente 120°C en atmósfera de nitrógeno Una vez se hubo formado suficiente compuesto intermedio IXa la atmósfera de nitrógeno se sustituyó por hidrógeno Después la reacción se agitó ocasionalmente a temperatura elevada
20 (aproximadamente 30-120°C) y a presión elevada (típicamente 50 psig) hasta que se completó la formación del compuesto Ib (típicamente 18 horas) Después la mezcla de reacción se enfrió (aproximadamente 20-25°C) y se descargó el hidrógeno El catalizador de paladio sobre carbono se eliminó por filtración y la disolución resultante del compuesto Ib se llevó directamente a la
25 Etapa B

26
27

En la Etapa B del esquema de reacción II la disolución del compuesto Ib típicamente en una mezcla de propan-2-ol y agua se concentró por destilación seguida de la adición de tolueno. Después la mezcla se concentró de nuevo por destilación añadiendo tolueno adicional y agua según necesidad durante la destilación hasta que se hubo eliminado suficiente isopropanol de la mezcla y se obtuvo un volumen de disolución apropiado (típicamente 2-4 volúmenes por kg de compuesto Ib). Se añadieron agua y tolueno según necesidad (típicamente aproximadamente 3.5 volúmenes de agua y aproximadamente 5 volúmenes de tolueno). Un experto en la técnica apreciaría que podrían utilizarse otros disolventes distintos del tolueno tales como cloruro de metileno, acetato de etilo, acetato de isopropilo o terc-butilmetiléter. El pH se ajustó a un punto apropiado (aproximadamente 11.5 a 13.5) mediante la adición de hidróxido sódico acuoso y si era necesario ácido clorhídrico acuoso agitando.

Una vez se hubo obtenido un pH adecuado la fase acuosa se eliminó por separación. La fase orgánica que contenía producto se concentró después mediante destilación. Se añadió una mezcla de propan-2-ol y agua y la mezcla se concentró de nuevo por destilación. La adición de agua y propan-2-ol y la concentración subsiguiente por destilación se repitió según necesidad hasta que se hubo eliminado suficiente tolueno (típicamente menos del 3% p/p de tolueno según el análisis por CG) de la mezcla y se hubo obtenido un volumen de disolución apropiado (aproximadamente 4 volúmenes con respecto al compuesto Ib) dando como resultado una composición del disolvente en la suspensión de granulación final típicamente con más del 80% p/p de propan-2-ol, menos del 20% p/p de agua y menos del 3% p/p de tolueno.

Una vez se hubo eliminado suficiente tolueno la mezcla se enfrió hasta que se produjo la cristalización (típicamente 70-75°C) La suspensión resultante se enfrió más (típicamente a 20-25°C) y se granuló durante un periodo de tiempo antes de opcionalmente enfriar más a aproximadamente 0-5°C y se agitó durante un periodo de tiempo El sólido se recolectó por filtración y la torta de filtrado se lavó con propan-2-ol y se desecó a vacío a temperatura elevada (típicamente 45-55°C) proporcionando el compuesto de la Fórmula I en forma de un sólido cristalino Un experto en la técnica apreciaría que podrían utilizarse otros disolventes distintos del propan-2-ol tales como metanol etanol n-propanol acetonitrilo acetato de isopropilo alcohol de terc-amilo y 4-metil-2-pentanona

Tal como se describe en la Etapa opcional BX del esquema de reacción que típicamente no es necesaria el compuesto I puede purificarse más El compuesto I se suspendió en propan-2-ol y la mezcla se calentó a reflujo proporcionando una disolución La mezcla se calentó después a temperatura elevada por debajo de la temperatura de reflujo (aproximadamente 70-75°C) durante 1 hora tiempo durante el cual típicamente aparece la cristalización La suspensión resultante se mantuvo a esta temperatura durante un periodo de aproximadamente 1 a 2 horas y después se enfrió (a aproximadamente 20-25°C) Después de agitar a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo (típicamente 1-18 horas) el sólido se recolectó por filtración La torta de filtrado se lavó con propan-2-ol y después se desecó a vacío a temperatura elevada (aproximadamente 45-55°C) proporcionando un compuesto I purificado en forma de un sólido cristalino Un experto en la técnica apreciaría que podrían utilizarse otros disolventes distintos del propan-2-ol tales como

28
79

metanol etanol n-propanol acetonitrilo acetato de isopropilo alcohol de terc-amilo y 4-metil-2-pentanona

En la Etapa C del esquema de reacción se combinaron el compuesto I (1 equivalente molar) y ácido cítrico deshidratado (típicamente 1 1 equivalentes
5 molares) en una mezcla de acetona (típicamente aproximadamente 8-10 volúmenes) y agua (típicamente aproximadamente 0.4 volúmenes) y la disolución resultante se filtró. Después se añadió más acetona (típicamente aproximadamente 2 volúmenes) para lavar el instrumental de transferencia. Al filtrado se añadió un disolvente de éter filtrado tal como metil-terc-butiléter (terc-butimetiléter MTBE) o éter isopropílico ("IPE") (típicamente aproximadamente
10 volúmenes) opcionalmente a temperatura elevada (30-45°C). Una vez se produjo la cristalización lo que opcionalmente puede iniciarse mediante la adición de algunos cristales de siembra la mezcla se granuló durante un período de tiempo (típicamente 18 horas) típicamente a 20-25°C pero
15 opcionalmente a temperatura elevada (30-45°C) durante parte de este tiempo. Después el sólido se recolectó por filtración. La torta de filtrado se lavó con el disolvente de éter filtrado respectivo y después se desecó a una temperatura inferior a 60°C (temperatura ambiente si se usa éter isopropílico) a vacío opcionalmente sin aire o en corriente de nitrógeno proporcionando el
20 compuesto Ia el citrato monohidratado en forma de un sólido cristalino. Opcionalmente el producto puede molerse o tamizarse después.

En la Etapa opcional CX, la pureza del compuesto Ia puede mejorarse disolviendo Ia en una mezcla de acetona (típicamente 7 volúmenes) y agua (típicamente 0.3 volúmenes) a temperatura elevada (aproximadamente 35-
25 50°C). Después la mezcla se enfrió (a aproximadamente 20-35°C) y

29
86

opcionalmente se filtró. Después se añadió un disolvente de éter filtrado tal como *terc-butilmetiléter* a la mezcla resultante opcionalmente a temperatura elevada (aproximadamente 30-40°C). Una vez se produjo la cristalización lo que opcionalmente puede iniciarse mediante la adición de algunos cristales de siembra la mezcla se granuló durante un periodo de tiempo (típicamente 18 horas) típicamente a 20-25°C pero opcionalmente a temperatura elevada (30-45°C) durante parte de este tiempo. Después el sólido se recolectó por filtración. La torta de filtrado se lavó con el disolvente de éter filtrado respectivo y después se desecó a una temperatura inferior a 60°C (temperatura ambiente si se usa éter isopropílico) a vacío opcionalmente sin aire o en corriente de nitrógeno proporcionando el compuesto la el citrato monohidratado en forma de un sólido cristalino. Opcionalmente el producto puede molerse o tamizarse después.

Pueden utilizarse otras sales farmacéuticamente aceptables distintas del citrato. Por ejemplo las sales malato maleato mesilato lactato y clorhidrato o sus equivalentes pueden prepararse *in situ* añadiendo una cantidad equimolar del ácido apropiado a las disoluciones de base libre del compuesto I.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

Recristalización del compuesto de la Fórmula VIa (Esquema I).

A un matraz de base redonda de 3 l equipado con un agitador mecánico condensador de reflujo termómetro y baño de aceite con termostato se añadió el compuesto VIa (200 gramos) metil-Isobutylcetona ("MIBK") (1900 ML) y 100 ml de agua. La suspensión se calentó gradualmente a reflujo agitando aproximadamente 30 minutos y se mantuvo a 88-90°C durante aproximadamente 15-30 minutos hasta que se logró una disolución

80
81

completa (El azeótropo de MIBK/agua hierve a aproximadamente 88°C) En esta etapa, la mezcla era bifásica con una pequeña cantidad de agua sin disolver

La mezcla se enfrió lentamente mientras se agitaba a temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C) aproximadamente en 2 horas El producto comenzó a precipitar a aproximadamente 60°C La suspensión se granuló a 20-25°C durante aproximadamente 2-3 horas pero también podría mantenerse a 20°C hasta la mañana siguiente y el precipitado se filtró y se lavó con aproximadamente 100 ml de MIBK.

10 La torta húmeda (aproximadamente 220-230 gramos) se recrystalizó tal como se describe anteriormente usando 1700 ml de MIBK y 91 ml de agua La suspensión se granuló de nuevo durante al menos 3 horas o hasta la mañana siguiente a 20-25°C El producto se filtró y se lavó con MIBK (100 ml) El compuesto Via purificado se desecó en una secadora de bandejas a 50°C hasta que se obtuvo un peso constante (aproximadamente 18 horas) proporcionando un sólido purificado cristalino blanco el compuesto Via Rendimiento del 85% Pureza quiral enantiómero (2R-cis) al 0.3-0.5%

20 Preparación de (1R)-10-canforsulfonato de (2S,3S)-2-bencidni-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina, compuesto de la Fórmula Ib, en forma de disolución en propan-2-ol/agua (Etapa A, Esquema II).

A una mezcla de (1R)-10-canforsulfonato de (2S,3S)-2-bencidni-N-bencilquinuclidin-3-amina (compuesto de la Fórmula Via 18.0 kg 29.3 moles) y agua (18.0 kg) en propan-2-ol (57.9 kg) se añadió paladio al 5% sobre carbono humedecido con agua al 50% (2.88 kg) y la mezcla resultante se hidrogenó con una presión de hidrógeno de 50 psi a 75-80°C durante 4 horas Después la

81
82

mezcla se enfrió a 15-20°C y la atmósfera de hidrógeno se substituyó por nitrógeno (5 psi) Después a esta mezcla se añadió una disolución de 5-*terc*-butil-2-metoxibenzaldehído (6 47 kg 33 7 moles) en propan-2-ol (6 47 kg) El instrumental de adición se lavó después con propan-2-ol (4 24 kg) y esto se
5 añadió después a la mezcla de reacción que después se agitó a 75-80°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno La mezcla resultante después se enfrió a 30-40°C y la atmósfera de nitrógeno fue sustituida por hidrógeno (50 psi) Después la mezcla se hidrogenó con una presión de hidrógeno de 50 psi a 75-80°C durante 3 5 horas después de lo cual la reacción se enfrió a 25-30°C y
10 la presión de hidrógeno se redujo a 10 psi durante 10 horas por comodidad Después se volvió a presunzar la reacción con hidrógeno (50 psi) y se calentó a 75-80°C durante 11 5 horas después de lo cual la reacción se enfrió otra vez a 25-30°C y la presión de hidrógeno se redujo a 10 psi durante 10 horas por comodidad Después se volvió a presunzar la reacción con hidrógeno (50 psi) y
15 se calentó a 75-80°C durante 3 horas de forma que el tiempo total de reacción a 75-80°C fue de 18 horas Después se enfrió la reacción a 15-20°C y la atmósfera de hidrógeno se substituyó por nitrógeno Después la suspensión resultante se filtró para eliminar el catalizador y la torta de filtrado se lavó con propan-2-ol (19 8 kg) El filtrado y los lavados combinados que comprendían
20 una disolución de (1*R*)-10-canforsulfonato de (2*S* 3*S*)-2-bencidni-*N*-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina (compuesto de la Fórmula Ib) en propan-2-ol/agua se llevaron tal cual a la etapa siguiente denominada Etapa B

Preparación _____ de _____ (2*S*,3*S*)-2-bencidni-*N*-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina, compuesto de la Fórmula I, (Etapa B,
25 Esquema II)

82
83

Se combinaron tres disoluciones de (1*R*)-10-canforsulfonato de (2*S*,3*S*)-2-bencidril-*N*-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina (compuesto de la Fórmula Ib) en propan-2-ol/agua cada una preparada a partir de (1*R*)-10-canforsulfonato de (2*S*,3*S*)-2-bencidril-*N*-bencilquinuclidin-3-amina (compuesto de la fórmula VIa 18 kg 29.3 moles) y 5-*terc*-butil-2-metoxibenzaldehído (6.47 kg 33.7 moles) usando el procedimiento de la Etapa A (Esquema II) tal como se ha descrito anteriormente proporcionando un volumen aproximado total de 430 l de disolución. Después esto se concentró a un volumen de aproximadamente 160 l mediante destilación a vacío. Después se añadió tolueno (266 kg) y la mezcla resultante se concentró mediante destilación a presión atmosférica hasta que el volumen fue de aproximadamente 160 l. Después se añadieron agua (216 kg) y tolueno (250 kg) y la mezcla se enfrió después a 20-25°C. El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 12.5-12.9 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso agitando. Después se eliminó la fase acuosa y la fase orgánica se concentró a un volumen de aproximadamente 160 l mediante destilación a vacío. Después se añadieron agua (30.8 kg) y propan-2-ol (218 kg) y la mezcla resultante se concentró después a un volumen de aproximadamente 160 l mediante destilación a presión atmosférica. En este punto la mezcla se mantuvo a 25-35°C durante 18 horas por comodidad. Después se añadieron agua (33.8 kg) y propan-2-ol (218 kg) y la mezcla resultante se concentró después a un volumen de aproximadamente 160 l mediante destilación a presión atmosférica. Después se añadieron agua (21 kg) y propan-2-ol (141 kg) y la mezcla resultante se concentró después a un volumen de aproximadamente 160 l mediante destilación a presión atmosférica. Mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción por encima de

83
84

75°C se añadió lentamente propan-2-ol (97 kg) y la mezcla resultante se enfrió después a 70°C durante 15 horas tiempo durante el cual se produjo la cristalización. La suspensión resultante se enfrió después a 20-25°C durante 5 horas y se agitó a esta temperatura durante 11 horas. Después el sólido se recolectó por filtración y la torta de filtrado se lavó dos veces con propan-2-ol (17 kg y 34 kg). El sólido resultante se desecó después a vacío a 50°C proporcionando el compuesto del título (35.3 kg) en forma de un sólido incoloro. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 30°C) δ 7.33 (2H br d), 7.27-7.10 (8H m), 7.10-7.01 (1H m), 6.92 (1H d), 6.65 (1H d), 4.51 (1H d), 3.73-3.52 (5H m), 3.26-3.09 (2H m), 2.77 (1H dd), 2.82-2.73 (2H m), 2.59 (1H br t), 2.15-2.06 (1H m), 2.01-1.87 (1H m), 1.73-1.60 (1H m), 1.60-1.43 (1H m), 1.32-1.19 (10H m). EMRL (ionización química a presión atmosférica positiva) m/z [MH⁺] 469.

Purificación opcional de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina, compuesto de la Fórmula I, (Etapas BX, Esquema II)

Una suspensión de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-terc-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina (compuesto de la Fórmula I, 70 g) en propan-2-ol (350 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora proporcionando una disolución. La mezcla resultante se enfrió después a 70-75°C durante 2 horas tiempo durante el cual se produjo la cristalización y la suspensión resultante se enfrió después a 20-25°C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla se enfrió después a 0-3°C durante 0.5 horas y el sólido después se recolectó por filtración. La torta de filtrado se lavó después dos veces con propan-2-ol (70 ml cada vez) y el sólido resultante se desecó a vacío a 50°C proporcionando el

84
85

compuesto del título (67.7 g) en forma de un sólido incoloro

Preparación de citrato monohidratado de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina, compuesto de la Fórmula Ia. (Etapa C, Esquema II)

- 5 Una disolución de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina (33.95 kg, 72.4 moles) y ácido cítrico anhidro (15.3 kg, 79.7 moles) en una mezcla de acetona (215 kg) y agua (13.6 kg) se calentó a 38-42°C. La mezcla resultante se transfirió después a otro reactor mediante un filtro en línea. El instrumental de transferencia y el filtro se lavaron
- 10 con acetona (54 kg) y estos lavados filtrados se añadieron a la solución. La mezcla resultante se enfrió a 20-25°C y se añadió *terc*-butilmetiléter filtrado (252 kg) en porciones durante aproximadamente 35 minutos. La suspensión resultante se granuló a 20-25°C durante aproximadamente 20 horas. Después el sólido se recolectó por filtración y la torta de filtrado resultante se lavó dos
- 15 veces con *terc*-butilmetiléter filtrado (50 kg cada vez). El sólido resultante se desecó después a 35°C a vacío con agitación proporcionando el compuesto del título (44.4 kg) en forma de un sólido incoloro. Después el producto se molió.
- 20 RMN de ¹H (500 MHz, metanol d₄, 30°C) δ 7.46 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.37 (4H, m), 7.31 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.24 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.75 (1H, dd), 4.71 (1H, d), 3.76 (1H, m), 3.57 (1H, d), 3.55 (3H, s), 3.37 (1H, m), 3.31 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.24 (1H, d), 3.10 (1H, t), 2.83 (2H, d), 2.75 (2H, d), 2.51 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.29 (9H, s). RMN de ¹³C (125.7 MHz, metanol d₄, 30°C) δ 179.4, 175.0, 156.8, 144.0, 141.5, 141.4, 131.1, 130.6, 129.4, 128.7, 128.3, 128.2, 127.2, 126.4, 111.0,
- 25 74.0, 64.7, 56.1, 54.2, 50.4, 48.5, 48.3, 44.9, 43.8, 34.8, 32.9, 25.3, 22.2, 18.1

85
86

EMRL (EM+) m/z [MH⁺] 469

El compuesto de la Fórmula la sólido preparado mediante este procedimiento mostraba las siguientes características de difracción de cristales finos por rayos X

5 Tabla I. Tabla de posición de los picos del compuesto de la Fórmula la

°2θ	% de intensidad	°2θ	% de intensidad	°2θ	% de intensidad
6 68	36 80	20 57	20 00	28 34	18 00
8 81	8 40	20 86	37 10	26 62	25 30
11 51	41 90	21 18	12 30	27 36	16 20
11 90	55 40	21 64	20 20	37 97	5 80
13 23	21 70	22 30	12 00	28 47	8 20
13 89	100 00	22 51	28 90	28 81	6 50
14 47	26 40	22 96	18 80	30 57	7 70
15 29	21 40	23 21	22 50	31 00	9 40
15 61	17 60	24 01	5 90	31 42	21 70
16 65	42 40	24 18	8 60	31 79	6 50
17 54	53 90	25 09	15 80	32 33	5 90
17 81	19 80	25 32	9 50	32 74	6 70
18 22	7 00	25 69	5 30	33 32	5 50
19 30	15 50	26 03	11 40	35 19	6 40
20 18	79 90	26 19	14 30		

Datos de la adquisición del patrón de difracción de cristales finos por rayos X

El patrón de difracción de cristales finos por rayos X se determinó

86
87

usando un difractómetro de cristales finos por rayos X SIEMENS D5000 provisto de un cambiador de muestras automático un goniómetro zeta-zeta aperturas de divergencia de haces automáticas un monocromador secundario y un escintilómetro La muestra se preparó para el análisis prensando los
5 cristales finos en una cavidad de 12 mm de diámetro y 0.25 mm de fondo que se había cortado en una oblea de silicona de montaje de muestras La muestra se rotaba mientras se irradiaba con rayos X de cobre K-alfa₁ (longitud de onda = 1.5406 ángstrom) con el tubo de rayos X funcionando a 40 kV/40 mA. Los análisis se realizaron con el goniómetro funcionando en modo de barrido por
10 pasos ajustado a 5 segundos por paso de 0.02° en un intervalo zeta de 2° a 40°

Purificación opcional de citrato monohidratado de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina, compuesto de la Fórmula Ia. (Etapa CX, Esquema II)

15 Una mezcla de citrato monohidratado de (2S,3S)-2-bencidril-N-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina (38.47 kg 56.7 moles) y agua filtrada (11.5 kg) en acetona filtrada (213 kg) se calentó a 38-42°C proporcionando una disolución que después se enfrió a 33-37°C A esta disolución después se añadió *terc*-butilmetiléter filtrado (201 kg) durante un periodo de
20 aproximadamente 35 minutos mientras se mantenía la temperatura a 33-37°C La suspensión resultante se enfrió después a 20-25°C y después se granuló a esta temperatura durante aproximadamente 19 horas El sólido después se recolectó por filtración en una desecadora con filtro agitada y la torta de filtrado se lavó dos veces con *terc*-butilmetiléter filtrado (58 kg cada vez) El sólido
25 resultante se desecó después a 35°C a vacío con agitación proporcionando el

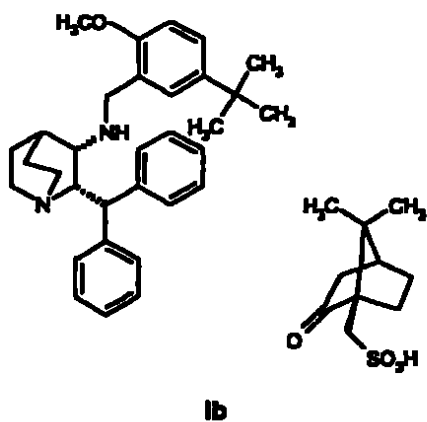
87
88

compuesto del título (32.9 kg) en forma de un sólido incoloro. Después el producto se molió.

88
89

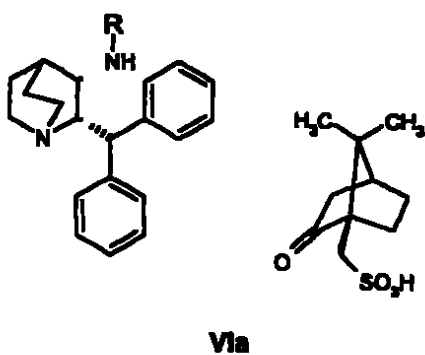
REALIZACIONES PREFERIDAS

- 1 Un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula Ib

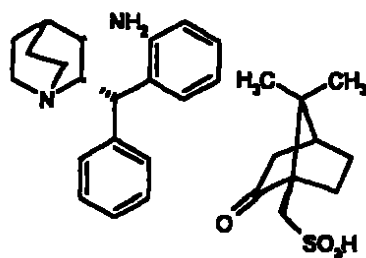


- 5 que comprende

(a) desproteger un compuesto de la Fórmula VIa,

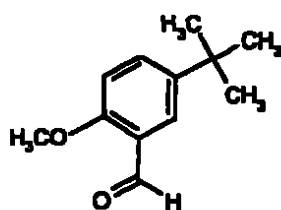


en el que R es un grupo protector proporcionando un compuesto de la Fórmula VII



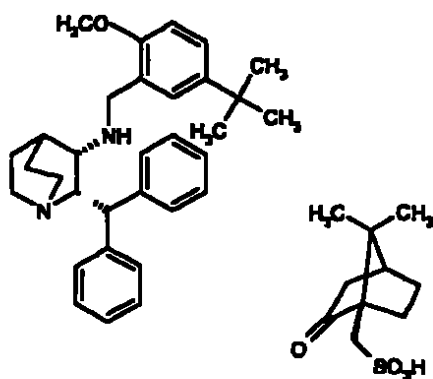
VII

(b) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII así formado con un compuesto de la Fórmula VIII



VIII

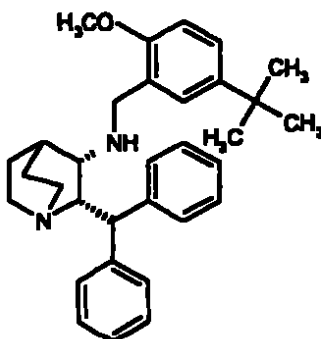
5 y realizar una aminación reductora proporcionando un compuesto de la Fórmula Ib



Ib

~~90~~
91

2 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 1 que comprende además eliminar la sal canforsulfonato del compuesto de la Fórmula Ib proporcionando un compuesto de la Fórmula I



I

5

3 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 2 en el que el grupo protector es bencilo 4-metoxibencilo 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo

10 4 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 3 en el que la desprotección se realiza mediante hidrogenolisis catalítica con hidrógeno

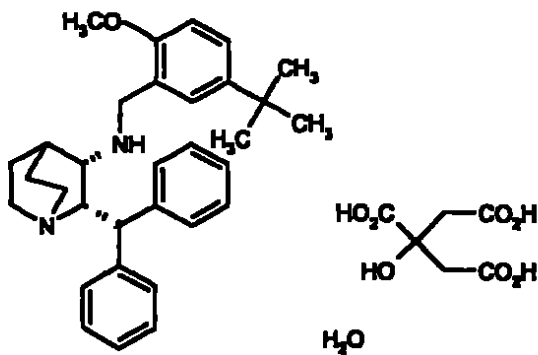
5 El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 4 en el que el catalizador es paladio sobre carbono platino sobre carbono paladio sobre
15 carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al₂O₃)

6 El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 5 en el que la aminación reductora se realiza mediante la formación de una imina seguida de

91
92

hidrogenación catalítica

- 7 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 6 en el que el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbono platino sobre carbono
- 5 paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al₂O₃)
- 8 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 7 que comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico formando el compuesto de la Fórmula Ia



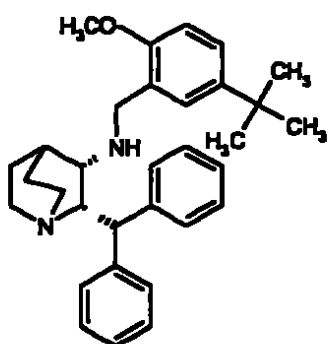
10

Ia – Citrato monohidratado

- 9 Un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula I

92
93

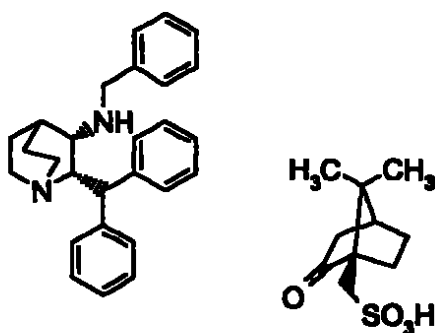
38



I

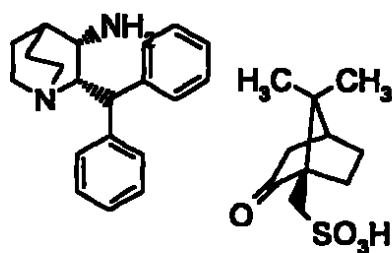
que comprende

(a) desbencilar un compuesto de la Fórmula VIa



VIa

5 proporcionando un compuesto de la Fórmula VII



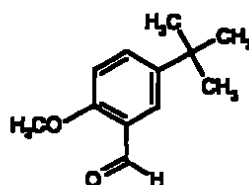
VII

(b) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII así formado con un

~~93~~
94

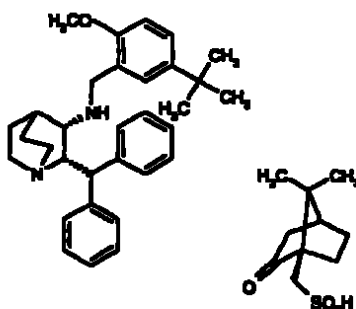
39

compuesto de la Fórmula VIII



VIII

y realizar una aminación reductora proporcionando un compuesto de la Fórmula Ib,



Ib

y

(c) eliminar la sal canforsulfonato del compuesto de la Fórmula Ib proporcionando el compuesto de la Fórmula I

10 10 El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 9 en el que la desbencilación se realiza por hidrogenación catalítica

11 El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 10 en el que el catalizador es paladio sobre carbono platino sobre carbono paladio sobre
15 carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3)

12 El procedimiento de acuerdo con las realizaciones preferidas 9 10 u 11

99
95

que comprende además una aminación reductora de la etapa (b) que se realiza mediante hidrogenación catalítica

13 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 12 en el que el
5 catalizador es paladio sobre carbono platino sobre carbono paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3)

14 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 13 que comprende además aislar el compuesto de la Fórmula I

10

15 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 14 en el que el compuesto de la Fórmula I se aísla mediante intercambio de iones conjugados ácidos o basificación seguida de cristalización selectiva

15 16 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 15 en el que la cristalización se completa en un disolvente que se selecciona de agua alcoholes éteres hidrocarburos o sus mezclas

17 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 16 en el que el
20 disolvente es isopropanol tolueno o agua o sus mezclas

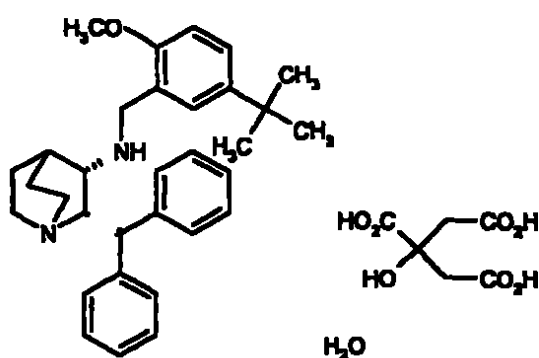
18 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 15 en el que la basificación se realiza mediante la adición de un reactivo inorgánico u orgánico

25 19 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 18 en el que el

95
96

reactivo es hidróxido sódico carbonato sódico o bicarbonato sódico

- 20 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 9 que comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico
- 5 formando el compuesto de la Fórmula Ia



Ia – Citrato monohidratado

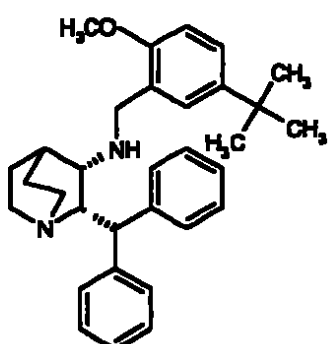
- 21 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 20 que
- 10 comprende además la adición de acetona y agua
- 22 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 21 que comprende además
- a) filtrar la disolución y
- b) añadir un disolvente de éter filtrado
- 15 proporcionando un compuesto de la Fórmula Ia
- 23 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 22 que comprende además la etapa adicional (c) de granular el compuesto de la Fórmula Ia

96
97

- 24 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 22 en el que el disolvente de éter es terc-butilmetiléter
- 5 25 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 22 que comprende además aplicar calor a una temperatura elevada durante de la etapa (b)
- 26 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 22 que
10 comprende además la adición de cristales de siembra de un compuesto de la Fórmula I durante o después de la etapa (b)
- 27 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 25 en el que la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C
15
- 28 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 23 que comprende además granular el compuesto de la Fórmula I a una temperatura elevada
- 20 29 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 28 en el que la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C
- 30 Un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula I

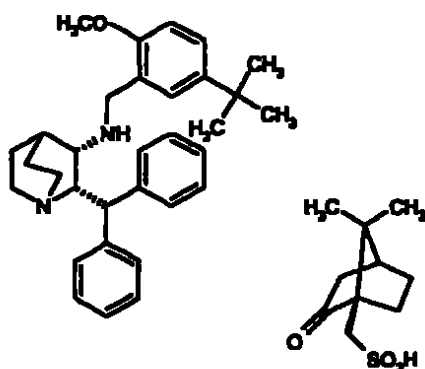
97
98

43



I

que comprende eliminar la sal canforsulfonato de un compuesto de la Fórmula Ib,



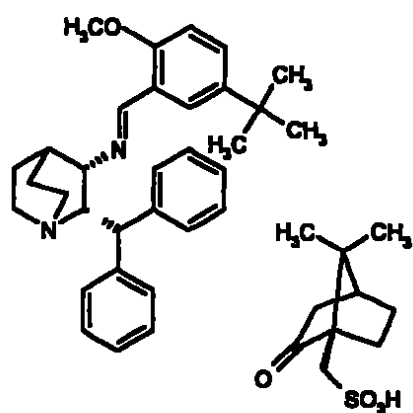
Ib

5 proporcionando el compuesto de la Fórmula I

31 El procedimiento de acuerdo con la realización prefenda 30 que comprende además reducir un compuesto de la Fórmula IXa

~~98~~
99

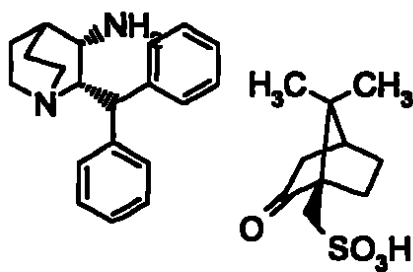
44



IXa

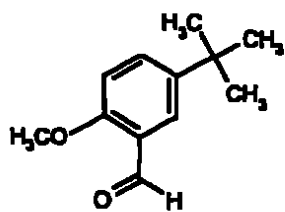
proporcionando el compuesto de la Fórmula Ib así formado

- 32 El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 31 que
5 comprende además hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula VII



VII

con un compuesto de la Fórmula VIII

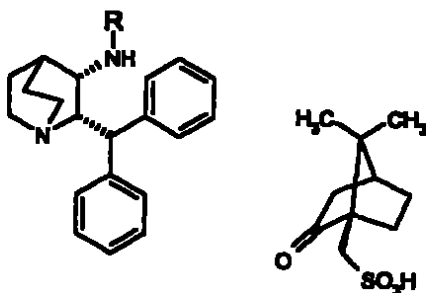


VIII

99
106

proporcionando el compuesto de la Fórmula IXa así formado

33 El procedimiento de acuerdo con la realización preferida 32 que comprende además desproteger un compuesto de la Fórmula VIa

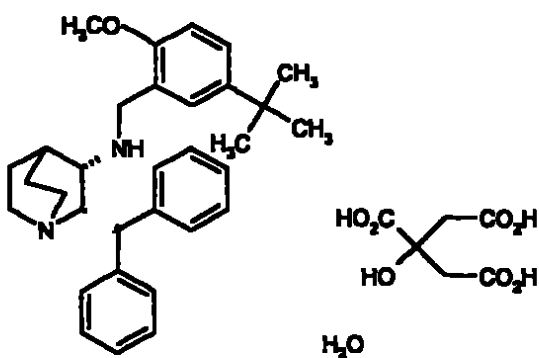


5

VIa

en el que R es un grupo protector que se selecciona de bencilo 4-metoxibencilo 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo proporcionando el compuesto de la Fórmula VII así formado

10 34 El procedimiento de acuerdo con las realizaciones preferidas 30 31 32 y 33 que comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico formando un compuesto de la Fórmula Ia

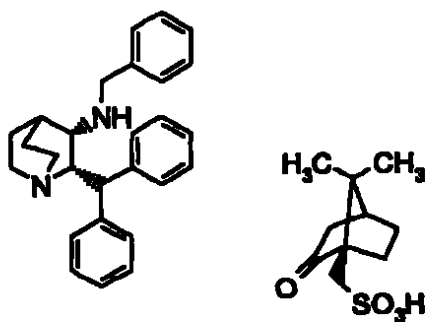


Ia – Citrato monohidratado

~~100~~
101

46

35 Un compuesto de la Fórmula VIa



VIa

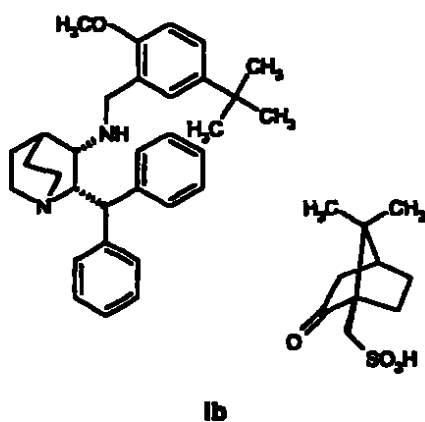
101
102

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REVINDICACIONES

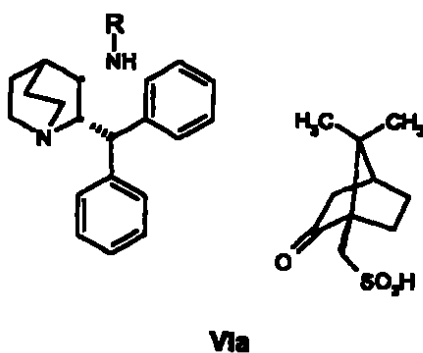
5

1 Un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula Ib



que comprende

(a) desproteger un compuesto de la Fórmula Via



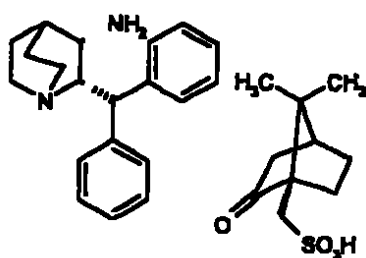
10

Via

en el que R es un grupo protector proporcionando un compuesto de la Fórmula VII

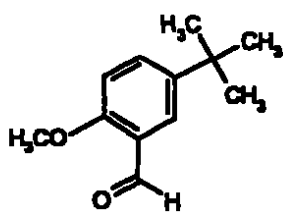
102
103

48



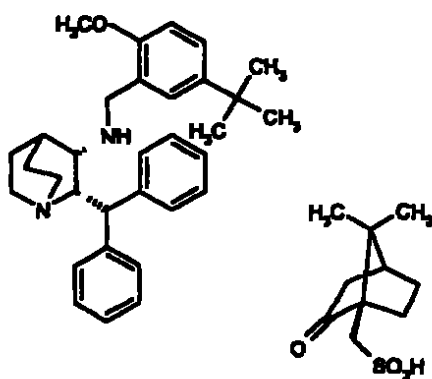
VII

(b) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII así formado con un compuesto de la Fórmula VIII



VIII

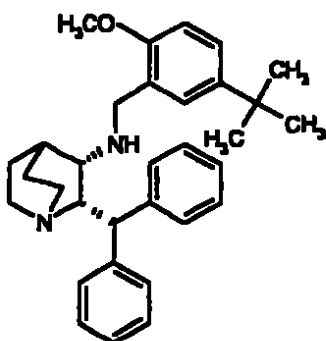
5 y realizar una aminación reductora proporcionando un compuesto de la Fórmula Ib



Ib

~~103~~
104

2 El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además eliminar la sal canforsulfonato del compuesto de la Fórmula Ib proporcionando un compuesto de la Fórmula I



I

5

3 El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que el grupo protector es bencilo 4-metoxibencilo 2,4-dimetoxibencilo o trifenilmetilo

10 4 El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 en el que la desprotección se realiza mediante hidrogenólisis catalítica con hidrógeno

5 El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 en el que el catalizador es paladio sobre carbono platino sobre carbono paladio sobre
15 carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3)

6 El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que la aminación reductora se realiza mediante la formación de una imina

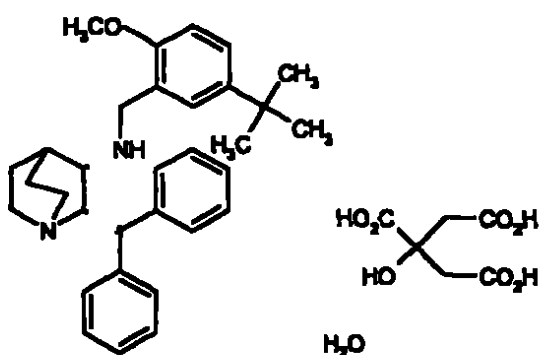
104
105

seguida de hidrogenación catalítica

7 El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en el que el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbono platino sobre carbono
5 paladio sobre carbonato cálcico o paladio sobre alúmina (Al_2O_3)

8 El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 que comprende además aislar el compuesto de la Fórmula I

10 9 El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 que comprende además tratar el compuesto de la Fórmula I con ácido cítrico formando el compuesto de la Fórmula Ia



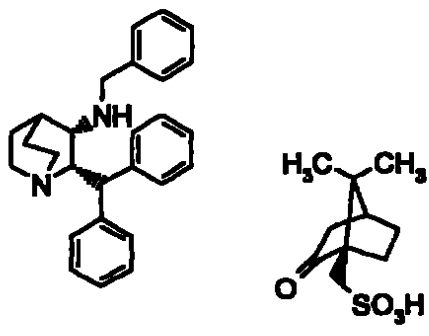
Ia – Citrato monohidratado

15

10 Un compuesto de la Fórmula VIa

~~105~~
106

51

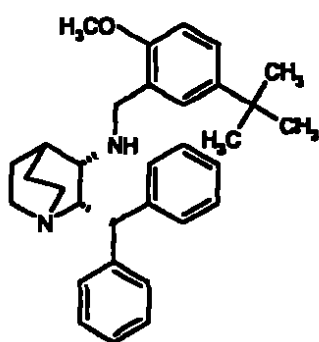


Via

206
107

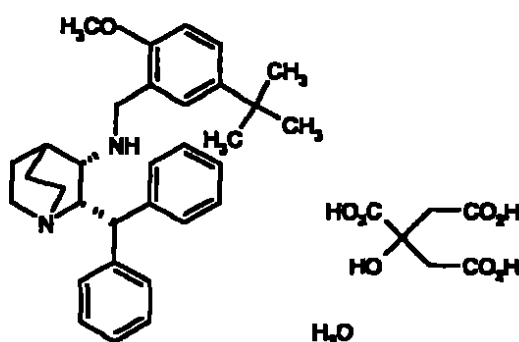
RESUMEN

Esta invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de de (2S 3S)-2-bencidril-N-(5-*terc*-butil-2-metoxibencil)quinuclidin-3-amina (en lo sucesivo "compuesto de la Fórmula I) y sus sales farmacéuticamente aceptables En particular la invención se refiere a una síntesis mejorada de la sal citrato monohidratada del compuesto de la Fórmula Ia



10

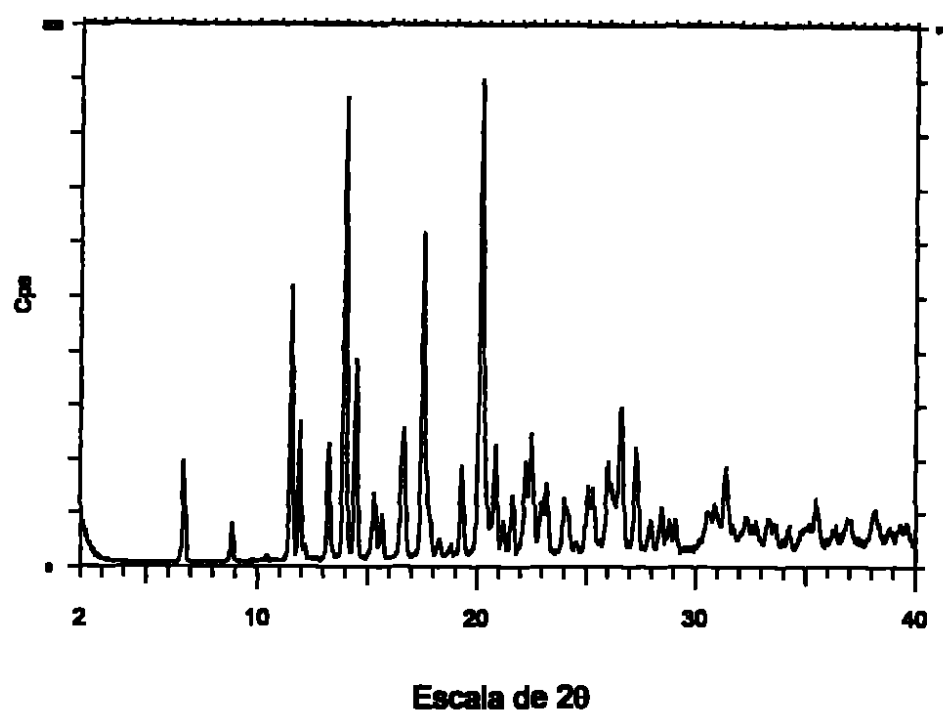
I



Ia - Citrato monohidratado

~~107~~
108

Figura 1 Patrón por PXRD de un compuesto de la Fórmula Ia



109

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De AUTORIDAD DE REVISIÓN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para
WOOD, David, J
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT 13 9NJ
Gran Bretaña

Sello de Recibido 3 de enero de 2006, Departamento de Patentes
Europeo

Fecha de expedición 23 12 2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario PC25833A
Solicitud Internacional No PCT/IB2005/000221
Fecha de presentación internacional 26 01 2005
Fecha de prioridad 02 02 2004
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC et al

- 1 Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos
- 2 Se transmite una copia del presente informe y, si procede de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas
- 3 Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas

4 RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301)

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida se incluya la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para mas amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que preve que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) solo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado si la invención es patentable o no (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar por ejemplo a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional
Oficina de Patentes Europea
D 80298 – Munich
Tel +49 89 2399 - 0, Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 – 4465

Funcionario Autorizado Hebert, W
Tel + 49 89 2399-2152

108
111

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario PC25833A
Solicitud Internacional No PCT/IB2005/000221
Fecha de presentación internacional 26 01 2005
Fecha de prioridad 02 02 2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación
nacional e IPC C07D 453/02
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC et al

- 1 El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36
- 2 Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada
- 3 Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden
 - a ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ___ hojas, descritas a continuación
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70 16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT)
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario
 - b ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802)

4 El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|---|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinion sobre la novedad la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invencion |
| ☒ | Recuadro V | Declaracion motivada segun el Articulo 35(2) sobre la novedad la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaracion |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda 21 03 2005
Fecha de elaboración de este reporte 23 12 2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel +49 89 2399 - 0, Tx 523656 epmu d
Fax +49-89 2399 – 4465

Funcionario Autorizado Härtinger S
Tel + 49 89 2399

109
112

110
113

Recuadro I Base de este informe

1 Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se deposito, salvo indicación en contra señalada a continuacion

- ☐ Este informe esta basado en una traduccion del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traduccion proporcionada a los fines de
- ☐ busqueda internacional (segun Reglas 12 3 y 23 1 (b))
 - ☐ publicacion de la solicitud internacional (segun Regla 12 4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55 2 y/o 55 3)

2 Por lo que respecta a los elementos* de la solicitud internacional, esta opinion se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento segun el Articulo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*

Descripción, Páginas

1 - 33 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 10 tal como se presentaron inicialmente

Dibujos, hojas

1/1 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3 ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelacion de

- ☐ la descripción páginas
- ☐ las reivindicaciones Nos
- ☐ los dibujos, hojas/fig
- ☐ la lista de secuencias (especificar)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar)

4 ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más alla de la divulgación de la invención tal como fue

presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70 2(c))

111
114

- ☐ la descripcion paginas
- ☐ las reivindicaciones Nos
- ☐ los dibujos, hojas/fig
- ☐ la lista de secuencias (especificar)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar)

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas paginas pueden llevar el sello de "sustituida"

**Recuadro No V Declaración razonada según el Artículo 35 (2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1 Declaracion

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones 1-10
	No	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si	Reivindicaciones 1-10
	No	Reivindicaciones
Aplicacion Industrial (AI)	Si	Reivindicaciones 1-10
	No	Reivindicaciones

2 Citas y explicaciones (Regla 70 7)

ver hoja separada

Recuadro No VI Ciertos documentos citados

1 Ciertos documentos publicados (Regla 70 10)

y/o

2 Divulgaciones no escritas (Regla 70 9)

Ver hoja adjunta

Solicitud internacional No PCT/IB2005/000221

Punto V

1 La solicitud se relaciona con el proceso para preparación de ácido canfersulfónico (CSA) sal de 1 (2S 3S)-2-benzhidro-N-(5-ter-butil-2 metoxibencil)quinuclidin-3-amino teniendo la fórmula Ib El proceso hace uso de intermedios en la forma de sal de CSA del cual el intermedio preferido es así mismo reivindicado

El arte previo relevante es representado por los siguientes documentos

D1 WO 97/03984 A (PFIZER INC TICKNER DEREK L MELTZ MORGAN) 6 de febrero de 1997 (1997 02 06)

D2 US B1-6-222 038 (ITO FUMITAKA ET AL) 24 de Abril de 2001 (2001 04 24)

D3 WARAWA E J ET AL Quinuclidine chemistry 4 Diuretic properties of cis 3-amino 2 benzhydrylquinuclidine JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Junio de 1975 vol 18 No 6 Junio de 1975 (1975-06) páginas 587 593 XP002327149 ISSN 0022 2623

D4 US B1-6 255 320 (QUALLICH GEORGE JOSEPH ET AL) 3 de Julio de 2001 (2001 07 03)

El citado arte previo hace uso de las cantidades catalíticas de CSA para alcanzar la aminación de 3-quetoquinuclidina CSA también han sido usado para la resolución racémica para productos finales Mientras los intermedios cis enantioméricamente puros conocidos son usados en el arte ninguno de los documentos citados divulga sales CSA de quinuclidina las cuales fueron sacadas a través de múltiples pasos de procedimientos de síntesis Como

113
116

consecuencia el proceso reivindicado e intermedio (VIa) parece ser nuevo en esencia del Artículo 33(2) del PCT

El arte previo más anterior esta representado por D1 D2 y D3 D1 enseña el uso de CSA para la resolución racémica de 2 bencidril-N (5 iso-propil 2 metoxibencil)quinuclidina 3 amina El paso de dicha resolución solo ocurre al final de un procedimiento de múltiples pasos y no involucra la transformación de intermedios CSA Mientras que el uso de intermedios enantioméricos tales como 2 bencidril-N bencil) quinuclidina 3-amino y 2 bencidril-quinuclidina-3-amino son sugeridos para la producción final de productos 2S 3S-cis (e.g. página 8 de D1) el uso de intermedios en la forma sal no es enseñado De la misma forma que los documentos D2 y D3 enseñan que enantioméricamente los cis intermedios puros pueden ser sacados por procedimientos análogos multi pasos por que los enantiomeros han sido obtenidos por cromatografía o por formación con ácidos quirales en el paso final de la síntesis Una persona experta que busca encontrar una alternativa al proceso para la síntesis de un producto conocido (I) fue por lo tanto dejado sin guía cuando se resuelve un problema a través del uso de los presentes intermedios de quinuclidina CSA (VIa) y (VII) Los procesos reivindicados de los intermedios los cuales son de solución para propósitos esenciales son por lo tanto considerados para ser el resultado de modificaciones no obvias del arte previo La materia reivindicada aparece por lo tanto para conocer el requerimiento del Artículo 33(3) del PCT

Punto VI

1 La solicitud de patente internacional D5 (= WO 2004/035575 A PFIZER PRODUCTOS INC DSM PHARMACEUTICALS INC NUGENT THOMAS C SE 2004 04-29) ha sido publicado entre la prioridad y la fecha de presentación de la presente solicitud Los intermedios libres de amino y los productos finales de la sal CSA divulgado aquí por lo tanto no forma parte del estado del arte como se definió en el PCT Como consecuencia el D5 ha sido desatendido para próximas consideraciones

PATENT COOPERATION TREATY

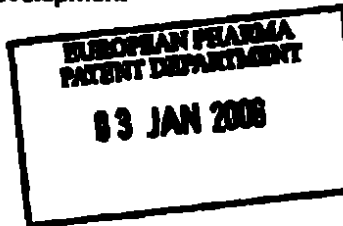
117 ~~144~~
174

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

WOOD David, J
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 23.12.2005

Applicant's or agent's file reference
PC25833A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/B2005/000221

International filing date (day/month/year)
28.01.2005

Priority date (day/month/year)
02.02.2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes if any established on the international application.
- 2 A copy of the report and its annexes if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- 3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/501)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5) which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether in that State the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate for example to exemptions from patentability requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 0 Tx: 523656 opmu d
Fax: +49 89 2369 4485

Authorized Officer

Hebert, W
Tel. +49 89 2369-2152



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25833A		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/15	
International application No PCT/IB2005/00221		International filing date (day/month/year) 26 01 2005	Priority date (day/month/year) 02 02 2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D453/02			
Applicant PFIZER PRODUCTS INC et al			
1 This report is the international preliminary examination report established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2 This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet 3 This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows. ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4 This report contains indications relating to the following items. ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 21.03.2005		Date of completion of this report 23 12 2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80333 Munich Tel. +49 89 2369 0 Tlx 523056 epmu d Fax: +49 89 2369 4485		Authorized Officer Härtinger S Telephone No. +49 89 2369- 	

119 116

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY**

International application No
PCT/IB2005/000221

Box No. I Basis of the report

- 1 With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
- 2 With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-53 as originally filed

Claims, Numbers

1 10 as originally filed

Drawings, Sheets

1/1 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded"

120 127

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2005/000221

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1 10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1 10
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1 10
	No: Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70.7)

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1 Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2 Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

12 718

Re Item V

- 1 The application relates to a process for preparing camphersulfonic acid (CSA) salt of 1-(2S 3S)-2 Benzhydryl-N-(5-ter-butyl-2-methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine having the formula Ib. The process makes use of intermediates in the CSA salt form, of which the preferred intermediate Via is likewise claimed.

The relevant prior art is represented by the following documents.

- D1 WO 97/03984 A (PFIZER INC. TICKNER, DEREK, L, MELTZ, MORGAN) 6 February 1997 (1997-02-06)
D2 US-B1-6 222 038 (ITO FUMITAKA ET AL) 24 April 2001 (2001-04-24)
D3. WARAWA E J ET AL. "Quinuclidine chemistry 4 Diuretic properties of *cis*-3-amino-2-benzhydrylquinuclidine " JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY JUN 1975, vol. 18 no. 6, June 1975 (1975-06) pages 587-593, XP002327149 ISSN: 0022-2623
D4 US-B1-6 255 320 (QUALLICH GEORGE JOSEPH ET AL) 3 July 2001 (2001-07-03)

The cited prior art makes use of CSA in catalytic amounts to achieve the amination of 3-ketoquinuclidine. CSA has also been used for the resolution of racemic end-products. While enantiomerically pure *cis*-intermediates of the type presently used are known in the art, none of the cited documents discloses CSA quinuclidine salts, which were pulled through a multi-step synthesis procedure. By consequence, the claimed processes and intermediate (Via) appear to be novel in the sense of Art 33(2) PCT.

The most pertinent prior art is represented by D1, D2 and D3. D1 teaches the use of CSA for the resolution of racemic 2-Benzhydryl-N-(5-iso-propyl-2-methoxybenzyl)quinuclidin-3-amine. The said resolution step only occurs at the end of the multi-step procedure and does not involve the transformation of CSA intermediates. While the use of enantiomeric intermediates, such as 2-Benzhydryl-N-benzyl)quinuclidin-3-amine and 2-Benzhydryl quinuclidin-3-amine, are suggested for the production of 2S 3S-*cis* end products (eg. page 8 of D1) the use of intermediates in salt form is not taught. Similarly, the documents D2 and D3 teach that

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

122 149
International application No.

PCT/IB2005/000221

enantiomerically pure cis-intermediates may be pulled through analogous multi-step procedures, whereby the enantiomers have been obtained by chromatography or by formation with chiral acids at the final synthesis step. The skilled person, who was looking to find an alternative process for the synthesis of known product (I), was therefore left without guidance, when solving the problem by the use of the present CSA quinuclidine intermediates (VIa) and (VII). The claimed processes and the intermediates, which are essential for proposed solution, are therefore considered to be the result of not obvious modifications of the prior art. The claimed subject matter appears therefore to meet the requirement of Art. 33(3) PCT.

Re Item VI

- 1 The International patent application D5 (= WO 2004/035575 A, PFIZER PRODUCTS INC. DSM PHARMACEUTICALS, INC.; NUGENT, THOMAS, C. SE 2004-04-29) has been published between the priority and filing date of the present application. The free amino intermediates and the CSA salt of final products disclosed therein do therefore not form part of the state of the art as defined in the PCT. By consequence, D5 has been disregarded from further considerations.

OLARTE RAISBECK

820
061142
123


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-073025-00000-0000
Fec 2006-07-28 12:47:21 Dep 2020 NUECREACIONES
Tm 11 PATENTE/II
Evo 370 FASENACIONAL/II
Ad 411 PRESENTACION Folio: 110

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

02-09-06

SOLICITUD DE

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre PFIZER PRODUCTS INC

Dirección Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E U A

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución Delaware, Estados
Unidos de América

Teléfono _____ Fax _____
E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C ☐ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre CARLOS R. OLARTE

Dirección World Trade Center Torre A,
Calle 100 No 8A-37 Piso 10

Teléfono 601 7700 Fax 601-7799
E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74,295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre VER PAGINA ADJUNTA

Dirección VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/IB2005/000221

Fecha Enero 26, 2005

Publicación Internacional No WO 2005/075473

Fecha Agosto 18, 2005

4

Título (54) PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(2S,3S)-2-
BENCIDRIL-N-(5-TERC-BUTIL-2-METOXIBENCIL)QUINUCLIDIN-3-AMINA

Clasificación Internacional (51) C07D 453/02

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 2, 2004

(31) Numero de Solicitud

60/541 323

5

Comprobante de pago No 06 - 54 706

Fecha Julio 18, 2006

124 121 3

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/000221

PATRICIA ANN BASFORD
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad Britanica

RONALD JAMES POST
Eastern Point Road,
Groton Connecticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

JULIAN DUNCAN SMITH
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad Britanica

GERALDINE PATRICIA TABER
Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

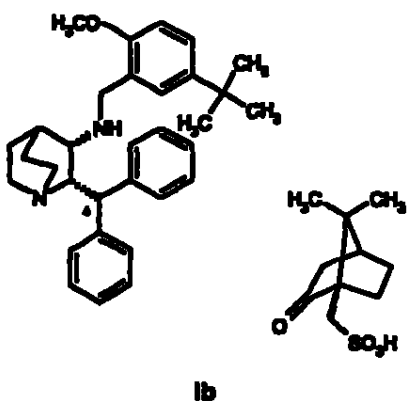
Reivindicaciones

11390

3. Anticuerpo agonista anti-trkC que comprende una CDRs de cadena pesada que comprende 28Rs de cadena pesada que comprende:
 - (a) una CDR1 de la fórmula $GYTETSYXaaXaaH$ (SEQ ID NO:16) en donde Xaa en la posición 8 es R o W; y Xaa en la posición 9 es I, L, R o M; y
 - (b) una CDR2 de la fórmula $EIYPSTXaaRTNNQNEKXaaS$ (SEQ ID NO:17) en donde Xaa en la posición 7 es A, E, S, o G y Xaa en la posición 16 es K o E; y
 - (c) Una CDR3 de la fórmula $KYKYVQXaaXaaRSWYFDV$ (SEQ ID NO:18) en donde Xaa en la posición 7 es T o S; en donde Xaa en la posición 8 es R, Q, K, S; Y, o Y y
 en donde el anticuerpo anti-trkC no es un anticuerpo que comprende una CDRs de cadena pesada que comprende una región CDR1 de SEQ ID NO:22, una región CDR2 de SEQ ID NO:23, y una región CDR3 de SEQ ID NO:24; S es N o S Xaa en la posición 14 es L o M, Xaa en la posición 15 es A, T o N.
4. El anticuerpo agonista anti-trkC de la reivindicación 3, en donde el anticuerpo agonista anti-trkC además comprende una región variable de cadena liviana.
 - (i) una CDR3 de la fórmula $QQSKXaaVPRT$ (SEQ ID NO:21),
 - (ii) Un anticuerpo agonista anti-trkC que comprende una CDRs de cadena liviana que comprende el anticuerpo no es un anticuerpo que comprende (a) una CDRs de cadena pesada de la fórmula $RASESXaaDXaaYGISXaaXaa$ (SEQ ID NO:19) en donde Xaa en la posición 5 es I o V, Xaa en la posición 8 es N o S, Xaa en la posición 14 es L o M; y Xaa en la posición 15 es A, T o N, y una región CDR2 de SEQ ID NO:26, y una región de SEQ ID NO:27; y
 - (b) Una CDR2 de la fórmula $AASNXXaaGS$ (SEQ ID NO:20), EN DONDE Xaa en la posición 5 es R, L o Q, Q, y Xaa en la posición 14 es cualquier de la
 - (c) Una CDR3 de la fórmula $QQSKXaaVPRT$ (SEQ ID NO:21), EN DONDE Xaa en la posición 5 es T, A, S, o E,
 en donde el anticuerpo agonista anti-trkC es un anticuerpo que no comprende una CDRs de cadena pesada que comprende una región CDR1 de SEQ ID NO:25, una región CDR2 de SEQ ID NO:26, y una región CDR3 de SEQ ID NO:27.
5. El anticuerpo agonista anti-trkC de la reivindicación 4, en donde el anticuerpo agonista anti-trkC además comprende una región variable de cadena pesada.

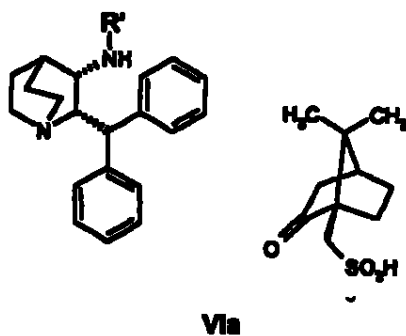
REALIZACIONES PREFERIDAS

- ## 1 Un procedimiento para preparar el compuesto de la Fórmula Ib

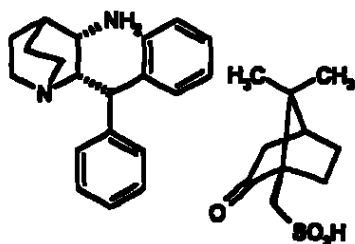


- 5** **que comprende.**

(a) desproteger un compuesto de la Fórmula VIa,

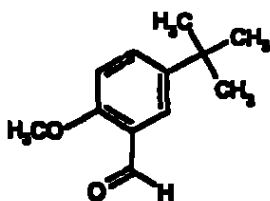


en el que R es un grupo protector, proporcionando un compuesto de la Fórmula VII,



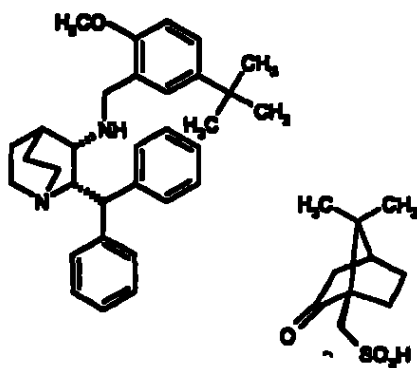
VII

(b) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII así formado con un compuesto de la Fórmula VIII,



VIII

5 y realizar una aminación reductora proporcionando un compuesto de la Fórmula Ib,



Ib



127 124

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 08-073025-00000-0000

Fec 2008-07-26 12:47:21 Dep 2020 NUECREACIONES

Tra 11 PATENTERYU

Evo 370 FASENACIONALII

Act 411 PRESENTACION

Folios: 119

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A

PCT

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No 27 00 Piso 5 7 y 10

Conmutador 3 82 08 40

Fax 350 52 20

E mail info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D C Colombia

125
128

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

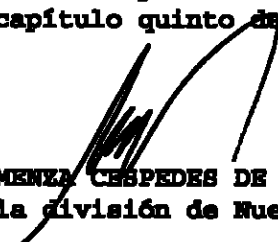
REFERENCIA	Radicación No	6 73025
	Solicitud internacional	IB2005/000221
	Fecha inicio fase nacional	02/09/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	11101

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 Única No 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 SET 2006 aalvarado