

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-58646

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PROCESO DE FABRICACION DE SALICILAMIDAS N-SUSTITUIDAS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K31/165 // A61K31/166 /A61P29/02

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 8 de Junio de 2007

P2007/000086

SS



No. 07-058646-00000-0000

Fecha: 2007-06-08 16:57:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000086

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-456 BaselNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: BERNHARD RISSDirección: Rue du Dr. Mangeney 44, F-68330 Huningue, Francia;Nacionalidad o Domicilio: FRANCIA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/013452Fecha Diciembre 14, 2005Publicación Internacional No. WO 2006/063819Fecha Junio 22, 2006

6

Título (54) PROCESO DE FABRICACION DE SALICILAMIDAS N-SUSTITUIDAS.Clasificación Internacional (51) A61K31/165 // A61K31/166.A61P29/02

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Diciembre 16, 2004

(31) Número de Solicitud

0427600.2

9

Comprobante de pago No. 07- 45.387Fecha 5 de Junio de 2007

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. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-076.505.

☒

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

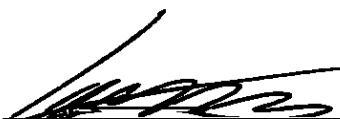
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-058646- -00000-0000
Fecha: 2007-06-08 16:57:50 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folia: 70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 45,387
FECHA : JUNIO 5 DE 2007

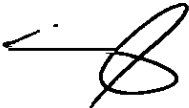
***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67535363	05/06/2007	6,757,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

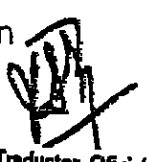
RESPONSABLE :  _____

Nota del traductor:

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

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


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

5
4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

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

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

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

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

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

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



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 378 - 1993 (Ministerio)

Certificación:

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

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

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



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahín
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned;

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Arthur Conz

Pascal Traub

Attestation

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

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

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

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

M. Staehelin *Notar*

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

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

Leg. Prot. Nr. 975 / 2006

APONTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1951)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Heidi Fischer

3. in his/her function as Secretary

4. and certified by the seal of the State Chancery

Certified 20.10.2000

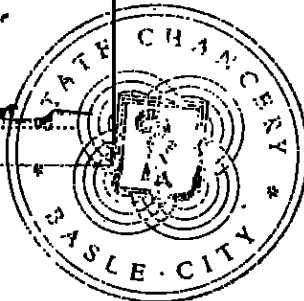
5. in Basel (Date) 6. on 20.10.2000

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

8. no. 18.5054

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

Heidi Fischer



CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. Bernhard RISS, Rue du Dr. Mangeney 44, 68330 Huningue, Francia, ciudadano de Francia.

Por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y los Estados Unidos de América, y a NOVARTIS PHARMA GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Viena, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria, (Novartis AG y Novartis Pharma GMBH, llamados de ahora en adelante colectivamente los "CESIONARIOS")

En y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

PROCESO DE FABRICACION DE COMPUESTOS ORGANICOS

Presentada* en el RO/EP el 14 de diciembre de 2005, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP2005/1013452, (2) dicha solicitud de patente(s) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes de La Gran Bretaña, solicitud de patente presentada el 16 de diciembre de 2004 y de acuerdo con la solicitud número 0427600.2, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes (incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables), así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 27 de septiembre de 2005.
(Fdo) Bernhard RISS. (Firma Ilegible). L.S.

ACEPTACION DE CESION

Con referencia a la cesión a NOVARTIS AG de una invención titulada "PROCESO DE FABRICACION DE COMPUESTOS ORGANICOS", firmada por BERNHARD RISS; con la presente se certifica que NOVARTIS AG acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por: (Fdo) BILJANA COLOVIC

(Fdo) RETO HALBEISEN

Director de archivo Extranjero

Experto Administrativo

Fecha: 29 de septiembre de 2005

12

CERTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de la firma del Sr. Bernhard Riss, ciudadano Frances, domiciliado en Huningue, Francia.

Adicionalmente certifico por medio del presente la autenticidad de la firma de la señora Biljana Colovic, ciudadana de Serbia, Montenegro, domiciliada en Basilea, Suiza, y del señor Reto Halbeisen, ciudadana de Wahlen/BL, Suiza, domiciliada en Laufen, Suiza, ambos actuando en nombre de **NOVARTIS AG**, en Basilea, Suiza, y los dos como los titulares del apoderado, con sus firmas conjuntas.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 03 de octubre de 2005.

(Firma) Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea

Leg. Prot.Nr.: 782/2005

ES FIEL COPIA DEL DOCUMENTO ORIGINAL

BASILEA, SUIZA, a los 11 (once) días del mes de mayo de 2007.

(Firma) Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea

Leg. Prot.Nr.: 861/2007

13

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: DR. M. STAEHELIN
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN BASILEA
6. EL 14 DE MAYO DE 2007
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. NO.5587/8361
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO
10. FIRMA: HELENA SCHAFFNER (ILEGIBLE)

ASSIGNMENT

14

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

1. Bernhard RISS, Rue du Dr. Mangeney 44, 68330 Huningue, France, citizen of France

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "ASSIGNEES") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

MANUFACTURE PROCESS OF ORGANIC COMPOUNDS

filed* in the RO/ ~~EP~~ on
 on 14.12.2005, and accorded International Patent Application Number PCT/ 1EP 2005/1013452, (2) said patent application(s), (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the Great Britain, patent application filed on December 12, 2004 and accorded Application Number 0427600.2, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted; as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made. 16,

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Bernhard RISS

Notary Public

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled

“MANUFACTURE PROCESS OF ORGANIC COMPOUNDS” signed by Bernhard RISS; this will
certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By 
Biljana Colovic
Head of Foreign Filing


Reto Halbeisen
Administrative Expert

Date: 29.05.25

Attestation

17

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signature of **Mr. Bernhard Riss**, French citizen, residing in Huningue, France.

Further I certify that the above signatures are the genuine signatures of **Mrs. Biljana Colovic**, citizen of Serbia & Montenegro, residing in Basel, Switzerland, and **Mr. Reto Halbeisen**, citizen of Wahlen/BL, Switzerland, residing in Laufen, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL this 3rd (third) day of October 2005 (twothousandandfive).

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr.: 782 /2005

For true photocopy of the original document

BASEL, Switzerland, this 11th (eleventh) day of May 2007 (two thousand and seven).

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 861 /2007

APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document

2. is signed by Dr. iur. M. Staehelin

3. in his/her function as off. Notar

4. and certified by the seal of the Gen. anw. f.

5. in Basel (Bâle)

6. on 14. Mai 2007

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

8. no. 5587/8361

9. Seal stamp:

10. Signature: Relinda Schattner

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 June 2006 (22.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/063819 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/013452

(22) International Filing Date:
14 December 2005 (14.12.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04276(X).2 16 December 2004 (16.12.2004) GB

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

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): RISS, Bernhard
[FR/FR]; Rue du Dr. Mangeney 44, F-68330 Huningue
(FR).

(74) Agent: DRESSEI, Jürgen; Novartis AG, Corporate In-
tellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

(54) Title: MANUFACTURE PROCESS OF ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to a method of preparing N-substituted salicylamides or derivatives thereof
and their derivatives, e.g. their salts. In particular, the present invention relates to a method of preparing (N-(5-chlorosalicy-
loyl)-8-aminocaprylic acid (5-CNAC) and its corresponding disodium monohydrate.

WO 2006/063819 A2

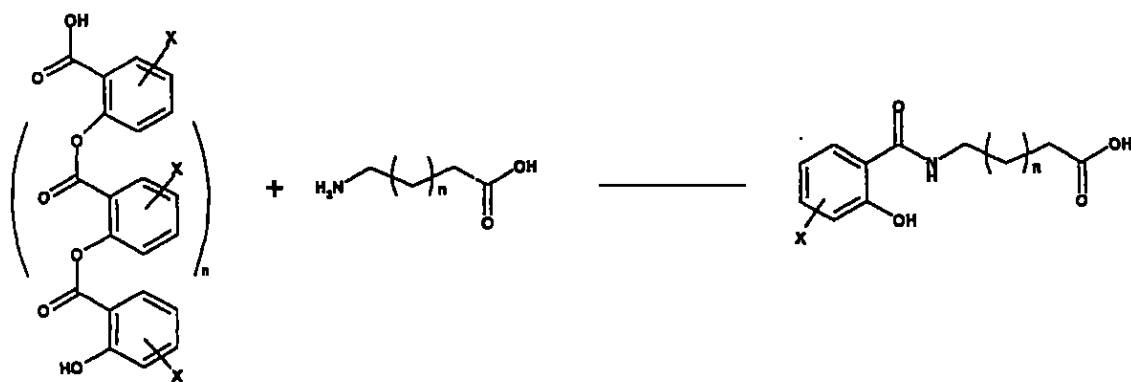
Manufacture Process of Organic Compounds

The present invention relates to a method of preparing N-substituted salicylamides or derivatives thereof and their derivatives, e.g. their salts. In particular, the present invention relates to a method of preparing (N-(5-chlorosalicyloyl)-8-aminocaprylic acid (5-CNAC) and its corresponding disodium monohydrate.

The N-substituted salicylamides as prepared by the method of the present invention are suitable for use in compositions for delivering active agents via oral or other routes of administration to mammals.

BACKGROUND TO INVENTION

Processes for preparing N-substituted salicylamides are known such as that shown in Scheme 1.



Scheme 1

The oligosalicylate is obtained from the corresponding salicylic acid upon treatment with acetic anhydride. Coupling of the amino acid is promoted with a base, preferably potassium carbonate in a suitable solvent (like dioxane). Yields are generally in the order of 50 %.

An exemplary compound synthesised by this prior art process is 5-CNAC, which is commonly used as a delivery agent for therapeutic agents and is used in pharmaceutical compositions.

21

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention provides, amongst other things, a method for making N-substituted salicylamides in which a salicylic acid or a salicylic acid whose carboxy group is derivatised, for example an ester or a derivative comprising a peptide coupling agent, in any event unprotected at its phenolic hydroxy group, is reacted with an amine under basic conditions, i.e. conditions in which at least a proportion of the phenolic hydroxy group is deprotonated, in an aprotic solvent, e.g. DMF (dimethylformamide). The carboxy group of the starting salicylic acid is typically esterified or otherwise derivatised, e.g. activated.

The invention further provides a method for making a salt of an N-substituted salicylamide, where an N-substituted salicylamide is contacted with a base, e.g. an alkali metal base, for example by contacting the salicylamide with a basic aqueous solution containing an alkali metal (or other) cation. Normally the aqueous solution comprises an acetone/water mixture.

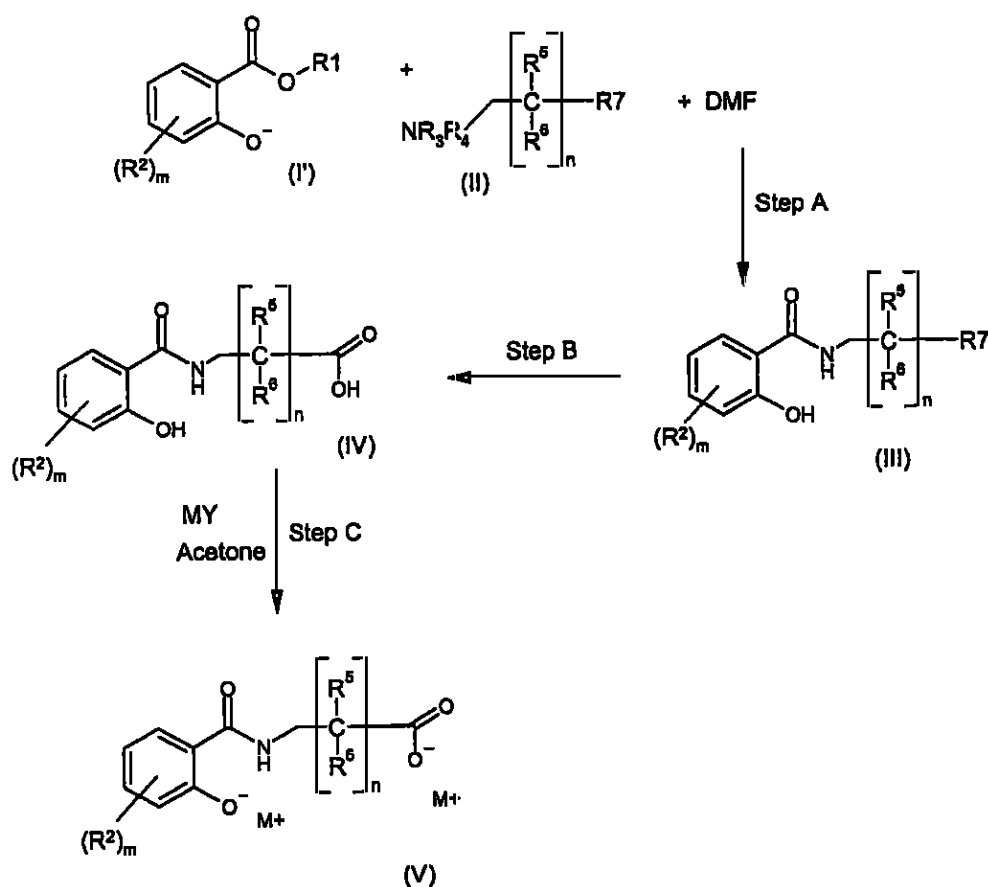
In particular, the present invention relates to a method of preparing (N-(5-chlorosalicyloyl)-8-aminocaprylic acid (5-CNAC) and its salts, notably its corresponding disodium monohydrate. The method comprises reacting methyl-5-chloro-salicylate with amino-octanoic acid (or derivative thereof, for example amino-octane-nitrile) under basic conditions in an aprotic solvent, e.g. dimethylformamide. The basic conditions may be created by pre-reacting the methyl-5-chloro-salicylate with a base such as, for example, an alcoholate, e.g. NaOMe, or by including the base in the reaction mixture. The disodium monohydrate salt may be formed by reacting the 5-CNAC with NaOH in an acetone/water mixture.

The N-substituted salicylamides, especially 5-CNAC, as prepared by the method of the present invention are suitable for use in compositions for delivering active agents via oral or other routes of administration to mammals. The method may therefore further comprise incorporating the salicylamide, whether as free acid, ester or salt, into a pharmaceutical composition containing also an active agent. The composition typically contains a pharmaceutically acceptable diluent or excipient as well as an active agent.

22

DETAILED DESCRIPTION OF THE PRESENT INVENTION

The present invention relates in embodiments to a method of preparing N-substituted salicylamides or derivatives thereof and their salts from the corresponding unprotected salicylic acid ester as shown in Scheme 2. The phenolic hydroxy group is unprotected. The carboxy group of the acid may be in the form of the free acid, but usually it is derivatised, e.g. esterified or activated as illustrated in Scheme 2:



where M is an alkali metal.

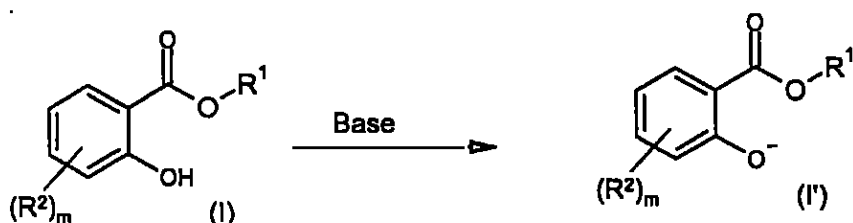
Scheme 2

The species of formula (I') may be formed by deprotonation of compounds of formula (I) below by reaction with a base. The base may be an alcoholate, for example an alkali metal alcoholate, such as, e.g. alkoxide. Species of formula (I') may be formed

23

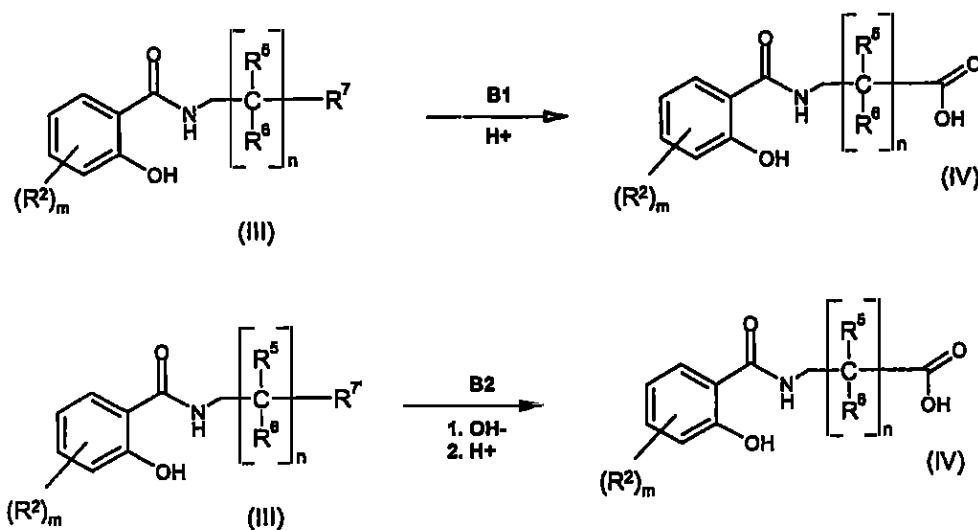
prior to step A, or may be formed in situ during step A by including a base in the salicylate/amino acid/DMF reaction mixture.

The source of species of formula (I') may therefore be a preformed salt, for example in the case that the base is an alkali metal alcoholate, then the compound of formula (I') may be in the form of the alkali metal salt; for example if NaOMe were used, then the compound of formula (I') may be in the form, fully or partially, of the sodium salt. In an alternative set of compounds, compounds of formula (I') may be in the form of other salts, such as an ammonium salt. The deprotonation step is exemplified in Scheme 4:



Scheme 4

Step B may be a single step reaction, involving acid work up of a compound in which R^7 is a carboxyl group. In other cases, R^7 must be converted into a carboxyl group, for example by hydrolysis of a nitrile group; in this instance, step B comprises the conversion reaction and, if appropriate, a subsequent work up to the acid. Thus, embodiments are shown in reaction schemes B1 and B2:



Scheme 3

where R^7 is not carboxy.

2A

Scheme B1 illustrates a class of reactions where compound (III) can be converted to compound (IV) by treating it with acid, as in the case where R^7 comprises carboxyl groups in the form of a salt.

Scheme B2 illustrates a class of reactions where R^7 is converted to a carboxy group by base hydrolysis, as for example in the case of a nitrile group. After the hydrolysis is performed, the base is contacted with an acid to convert the carboxy groups into the acid form.

The reaction steps A, B and C, although shown in sequence, may be carried out independently of one another, especially step C.

In the above schemes, the symbols have the following meanings:

n is from 1 to 8, preferably n is 6;

m is from 1 to 4, preferably m is 1;

R^1 is an ester-forming group, e.g. a linear or branched alkyl containing 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, halogen, or other carboxy activating group such as, for example, hydroxysuccinamidyl, hydroxysuccinimidyl or pentafluorophenyl or any peptide coupling reagent such as, for example, carbonyl diimidazol, dicyclohexyl carbodiimide, phosphoric anhydride; and

the or each R^2 may be independently selected from $-OH$, NR^3R^4 , halogen, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 haloalkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkoxy, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkenyl; and

the or each R^5 and each R^6 are independently selected from hydrogen, $-OH$, NR^3R^4 , halogen, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkoxy, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkenyl and each R^5 and each R^6 are not required to be the same; and

R^3 and R^4 are each independently selected from hydrogen, $-OH$, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 haloalkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkoxy, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkenyl.

25

Halogen, a preferred R^2 group, may be selected from chloro, fluoro, bromo and iodo. Most preferred as R^2 is chloro.

In a preferred embodiment every R^5 and every R^6 is hydrogen.

Preferably R^1 is alkyl and comprises 1, 2, 3 or 4 carbon atoms and particularly comprises 1 or 2 carbon atoms. In an exemplary embodiment, R^1 is methyl.

Most preferably NR^3R^4 is NH_2 .

Most preferably, m is 1 and R^2 is Cl. Particularly preferably R^2 is located at position 5.

R^7 is a carboxy group ($-COOH$) or moiety convertible to a carboxy group, for example an amide or nitrile. Preferably, R^7 is a protected carboxy group or equivalent, i.e. a moiety which will be substantially inert to reaction with $-NR^3R^4$ groups during step A but convertible thereafter to a carboxy group. Nitrile is preferred.

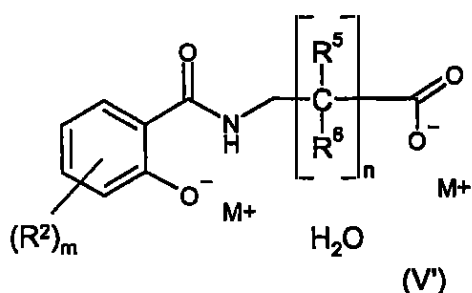
When R^7 is a nitrile, step B is preferably step B2. When R^7 is a carboxy group, Step B is preferably step B1.

M is an alkali metal and may be K or Li. Most preferably, the alkali metal M is Na (and therefore M^+ is Na^+). Y is a basic counterion, e.g. carbonate or hydroxide. Particularly preferably MY is NaOH.

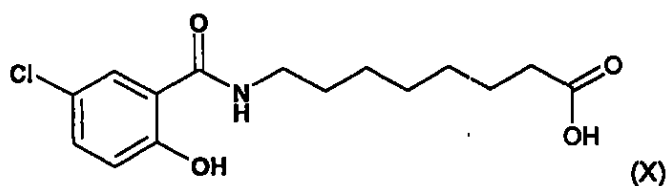
In compounds (I), (III) and (IV), the phenolic hydroxy group may be in the form of a salt, for example a sodium salt.

Compounds of the formula (IV) or (V) may contain trace amounts of DMF. Preferably, the compounds contain less than 1% DMF e.g. less than 0.1%, such as less than 0.05% DMF. The amount of DMF present is suitably measured by headspace gas chromatography.

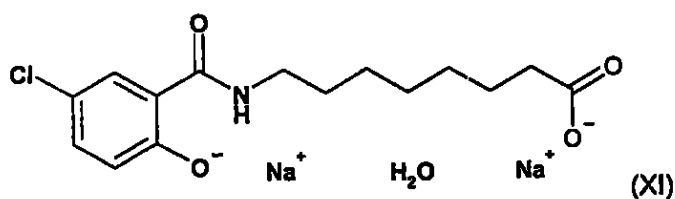
Compounds of the formula (V) may be hydrates, for example mono-, di-, tri-, tetra-, penta- or hexa- hydrates. In particular, compounds of formula V are monohydrates:



A particularly preferred compound of formula (IV) has the structure:



A particularly preferred compound of formula (V) is:



The invention includes the preparation of anhydrides. Included also is the transformation of the acid (IV) or salt (V) to alternative solvates, alternative salts and/or to ester or other prodrug forms.

The process of the present invention may be conducted under the following exemplary conditions:

Step A

React compounds I and II under basic conditions in DMF. The basic conditions, which will cause at least a proportion of the OH groups to be O⁻, may be created by pre-reacting the compound of formula (I) with a strong base (e.g. NaOMe or another alcoholate), or by including a strong base in the reaction mixture. Typically, the reaction is carried out at an elevated temperature of, e.g., at least 90°C and often no

27

more than 125°C (e.g. from 95°C to 110°C) and in practice the mixture is stirred. The duration of the reaction may be from, for example, about 6 to 12 hours.

Step B

B1

If the product of step A comprises a salt, it is subjected to acid work-up, for example as follows: at a temperature of, for example from about 30°C to about 55°C for example 40°C to 50°C, the product is treated with acid, e.g. hydrochloric acid (25-50% m/m, e.g. 30-40% m/m). The resultant acid is isolated. If the resulting product forms a suspension, the mixture may be cooled, for example, to about 5-0°C and the solid collected by e.g. filtration. If the resulting product is in solution (or partially in solution) the product solution may be extracted, by e.g. ethylacetate, the solvent evaporated to dryness. The product (IV) may be recrystallised in e.g. hot ethanol/water.

B2

If R⁷ of compound (II) is not a carboxy group, it is then, following step A, converted to a carboxy group. For example, a nitrile may be reacted with a base, e.g. NaOH. In some methods, a nitrile and NaOH or another strong base in e.g. aqueous solution are refluxed, suitably for up to 3 hours, to form the corresponding sodium carboxylate. Following the disappearance of the e.g. nitrile group, the solution may then be treated with a strong acid, for example concentrated sulphuric acid at a temperature of e.g. from about 30°C to about 55°C, for example 40°C to 50°C. The product is then isolated, e.g. extracted with an organic solvent for example an alkyl ester, e.g. ethylacetate. Suitably, the solvent is then evaporated to dryness and the product (IV) recrystallised in, e.g., hot ethanol/water

Step C

Step C is itself inventive. Compound (IV), acetone and water are combined. The acetone:water ratio may be from about 5:1 v/v to about 15:1 v/v, e.g. about 10:1 to 11:1. A base is added to the mixture suitably at a slightly elevated temperature, e.g. about 40°C to 60°C, for example 45°C to 55°C. Further acetone may be added, for example as an acetone/water mixture, (e.g. from 2:1 v/v to 4:1 v/v, such as 3:1 v/v), suitably keeping the temperature at a moderately elevated level (e.g. 45°C-55°C). The salt is then isolated. One procedure is as follows: If the temperature is above 50°C, it is reduced to 50°C or less (e.g. 40°C to 50°C such as 45°C to 48°C) and seed

crystals are added to induce crystallisation, before further reducing the temperature (e.g. to 0°C to 5°C) to finish the crystallisation step prior to isolating the crystals. Stirring is suitably continued throughout. The crystals may be dried under vacuum 50-60 mbar at 50-55°C for at least 24 hours.

The processes of this invention where carried out in the presence of a strong base, may be carried out in the presence of alkali metal or alkaline earth metal hydroxides, hydrides, amides, alkanolates, phenolates, acetates, carbonates, dialkylamides or alkylsilyl-amides; alkylamines, alkylenediamines, optionally N-alkylated, optionally unsaturated, cyclo-alkylamines, basic heterocycles, ammonium hydroxides, as well as carbocyclic amines.

Alkyl-alkali metals may be selected from, for example, methyl lithium, n-butyllithium, or tertbutyllithium optionally activated with tetramethylethylene diamine (TMEDA).

Alkali metal hydrides, may be selected from, for example, sodium hydride and calcium hydride.

Alkali metal amides may be selected from, for example, lithium amide or lithium diisopropylamide (LDA), lithium diethylamide, lithium isopropylcyclohexylamide or potassium bis(trimethylsilyl)amide.

Alkali metal alcoholates or alkali metal alcoholates may be selected from, for example, primary, secondary or tertiary aliphatic alcohols containing 1 to 10 carbon atoms, e.g. sodium, potassium or lithium methylate, sodium, potassium or lithium ethylate, sodium, potassium or lithium n-propylate, sodium potassium or lithium isopropylate, sodium, potassium or lithium n-butylate, sodium, potassium or lithium sec-butylate, sodium, potassium or lithium tert-butylate, sodium potassium or lithium 2-methyl-2-butylate, sodium, potassium or lithium 2-methyl-2-pentylate, sodium, potassium or lithium 3-methyl-3-pentylate, sodium potassium or lithium 3-ethyl-3-pentylate.

Alkaline earth metal phenolates may be selected from, for example, alkaline metal o-alkyl substituted phenolates, alkali metal phenolates or alkali metal o-alkyl substituted phenolates, e.g. sodium or potassium o-cresolate.

29

Amine-based organic bases may be selected from, for example, 2,4,6-Trimethylpyridine; 2-tert-Butyl-1,1,3,3-tetramethyl-guanidine; 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU); 2,3,4,6,7,8,9,10-Octahydropyrimidol[1,2-a]azepine; 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN); diazabicyclooctane (DABCO); 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octane (TED); N,N-Dicyclohexylmethylamine; N,N-Diethylaniline; N,N-Diisopropyl-2-ethylbutylamine; N,N-Diisopropylmethylamine; N,N-Diisopropyl-3-pentylamine; N,N-Dimethylaniline; 2,6-DI-tert-butyl-4-methylpyridine; N,N-Diisopropylethylamine; 2,6-Dimethylpyridine; 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-ene (MTBD); 3,3,6,9,9-Pentamethyl-2,10-diazabicyclo(4.4.0)dec-1-ene (PMDBD); 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidine (PMP); Triethylamine; 1,1,3,3-Tetramethylguanidine (TMG); N,N,N',N'-Tetramethyl-1,8-naphthalenediamine; 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine (TMP); 1,5,7-Triazabicyclo(4.4.0)dec-5-ene; 1,3,4,6,7,8-Hexahydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidine (TBD); Tributylamine; 2,4,6-Tri-tert-butylpyridine; Tris(trimethylsilyl)amine; and alkyl-ammonium hydroxides.

However, a mixture of the above bases may also be employed.

Those which may be mentioned by way of example are sodium hydroxide, hydride, amide, methanolate, acetate, carbonate, potassium tert.-butanolate, hydroxide, carbonate, hydride, lithium diisopropylamide, potassium bis(trimethylsilyl)-amide, calcium hydride, triethylamine, diisopropylethylamine, triethylenediamine, cyclohexylamine, N-cyclohexyl-N,N-dimethyl-amine, N,N-diethylaniline, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, quinuclidine, N-methyl-morpholine, benzyltrimethylammonium hydroxide, as well as 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene (DBU).

In the processes of this invention the preferred bases are alkali metal alcoholates, the alkali metal preferably being sodium or potassium and the alcoholate being preferably derived from a primary alcohol. Particularly preferred strong bases are therefore e.g. sodium or potassium methylate, ethylate or n-propylate. The alkali metal alcoholates may also be prepared in situ by reacting the appropriate alcohol with the alkali metal. A particularly preferred alcoholate is sodium methylate.

The aprotic solvents suitable for use in this invention may include, but are not limited to, the following: nitrile and nitro compounds (e.g., acetonitrile, benzonitrile, nitromethane), amide and cyclic amide compounds (e.g., N,N-dimethylformamide, N-methylformamide, N,N-diethylformamide, N-ethylformamide, N,N-dimethylacetamide,

N-methyl-2-pyrrolidone, hexamethylphosphoramide), ester, cyclic ester, and ether compounds (e.g., tetrahydrofuran, propylene carbonate, ethylene carbonate, gamma-butyrolactone, ethyl acetate, dimethylether), oxide and sulfo compounds (e.g., dimethylsulfoxide, acetone, sulfolane, dimethylsulfone).

Preferably, the aprotic solvent is an amide selected from N,N-dimethylformamide, N-methylformamide, N,N-diethylformamide, N-ethylformamide, N,N-dimethylacetamide. Most preferably, the solvent is N,N-dimethylformamide.

Any of the products of the process of the invention, i.e. any products of the formula III, IV or V may contain trace amounts of DMF, e.g. less than 1% DMF. Preferably, the compounds contain less than 1000ppm DMF, e.g. less than 500ppm DMF.

The new method is superior to the prior art with regard to its convenience and the high yield of the salicyoyl amino acid obtained (generally > 90 %).

A second aspect of the present invention relates to the use of the N-substituted salicylamides and derivatives thereof, in particular 5-CNAC, and their corresponding salts, in particular their disodium monohydrate salts, as prepared by the method of the present invention, for delivering active agents, such as biologically or chemically active agents, to a target.

A third aspect of the present invention relates to pharmaceutical compositions of the N-substituted salicylamides and derivatives thereof and salts thereof as prepared by the method of the present invention. In particular the present invention relates to pharmaceutical compositions comprising 5-CNAC as prepared by the method of the present invention.

A fourth aspect of the present invention relates to a pharmaceutical formulation of the N-substituted salicylamides and derivatives thereof and salts thereof as prepared by the method of the present invention. In particular the present invention relates to pharmaceutical formulations comprising 5-CNAC as prepared by the method of the present invention.

In a fifth aspect of the present invention, there is provided a method for converting an acid of formula (IV) into a base addition salt thereof, comprising combining the acid

31

and the base in an acetone/water mixture and causing or allowing the salt to precipitate.

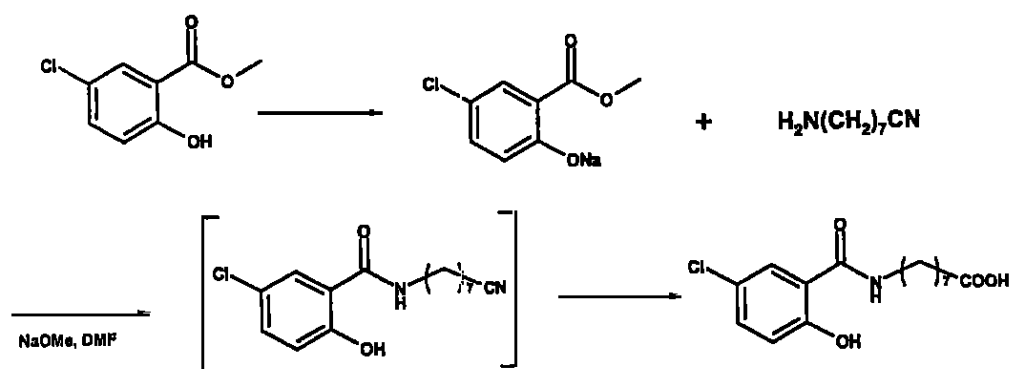
Included are processes which comprise converting a compound of formula (IV) or a compound of formula (V) into a pharmaceutical formulation having at least one active ingredient.

Throughout the description and claims of this specification, the words "comprise" and "contain" and variations of the words, for example "comprising" and "comprises", means "including but not limited to", and is not intended to (and does not) exclude other moieties, additives, components, integers or steps.

The disclosure hereinafter exemplified the present invention in terms of the synthesis of 5-CNAC (VI). However, it will be appreciated that the discussion of the invention in these terms is not intended to limit the scope of the invention, which is intended to extend to the N-substituted salicylamides of general formula IV. The discussion of the synthesis in terms of 5-CNAC merely represents a preferred embodiment of the present invention.

Example 1

Preparation of *N*-(5-chlorosalicyloyl)-8-aminocaprylic acid from amino-octane-nitrile

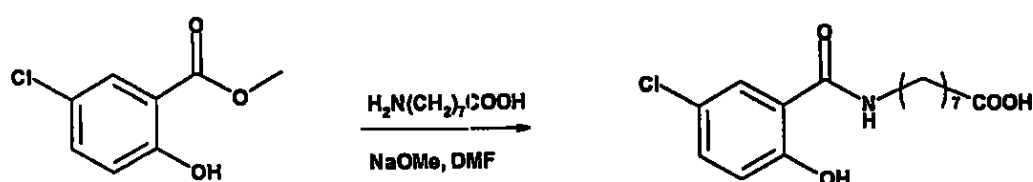


A round bottomed flask, equipped with a magnetic stirrer, is charged under nitrogen with the sodium salt of methyl-5-chloro-salicylate (20.8 g, 100 mmole), prepared from methyl-5-chloro-salicylate and sodium methylate in toluene, 8-aminooctane-nitrile (14.8 g, 105 mmole) and dimethylformamide (150 mL). The solution is heated to 100-

110°C and stirred over night. The next morning a process steering control showed less than 1.5 % of starting material. The clear slightly brown solution was therefore concentrated to dryness (rotavapor) to yield a waxy solid (44.4 g). The latter was treated with sodium hydroxide (20 g in 180 ml water) and stirred under reflux over approximately three hours. Again, a process steering control showed the disappearance of the nitrile intermediate. The solution was then treated at 50°C with about 20 g of conc. Sulphuric acid. Then ethyl acetate (150 ml) is added and the emulsion acidified with further 33 g of sulphuric acid (pH 1.7). Then, the aqueous phase is removed, and the remaining organic phase washed twice with water (50 ml each). The organic phase was then concentrated to dryness (rotavap) to yield 42 g of a solid residue, with was dissolved in hot ethanol/water (112 ml ethanol 95 %, 168 ml water). At 65°C the clear solution was saturated with 56 ml water, inducing the desired product to crystallise. The suspension was then cooled to 0°C and stirred for an hour. Finally, the solid was collected by filtration and dried under vacuum to yield a pure compound (26.4 g, 85 % of the theory).

Example 2

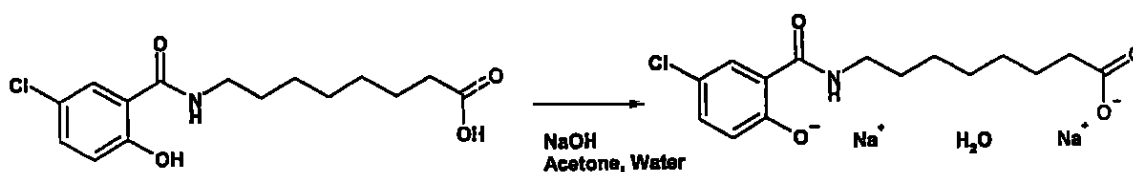
Preparation of *N*-(5-chlorosalicyloyl)-8-aminocaprylic acid from amino-octanoic acid



A round bottomed flask, equipped with a magnetic stirrer, is charged under nitrogen with methyl-5-chloro-salicylate (18.7 g, 100 mmole), 8-amino-octanoic acid (15.2 g, 95 mmole) and dimethylformamide (60 mL). To the suspension is added a solution of sodium methylate (35.1 g a 30 % m/m). The suspension was then heated to 95-100°C, whereas methanol distilled off. After 24 h stirring, a control showed 98 % conversion. Therefore, water was added (160 ml), followed at 40°C by hydrochloric acid (22 ml, 37 % m/m) to drop the pH to a value of 2.2. The suspension formed was then cooled to 0°C, and the solid collected by filtration, to yield after drying the compound (28 g, 88 % of theory).

Example 3

Preparation of the di-sodium salt, monohydrate of *N*-5-(chlorosalicyloyl)-8-aminocaprylic acid

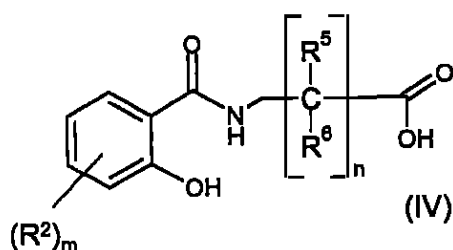


N-5-(chlorosalicyloyl)-8-aminocaprylic acid (3.5 kg, 11.15 mol), acetone (9450 ml) and water (875 ml, purified) were placed in a 50 litre vessel under a nitrogen atmosphere and stirred at 45-55°C (jacket 60°C) until a clear solution was formed (20 to 30 minutes). Sodium hydroxide (297 g, 30 % w/w, 22.3 mol) was added in such a way as to maintain the temperature at 45-55°C, followed by a solution of acetone/water 3:1 v/v (1050 ml). The hot (50°C) solution was passed then over a polishing filter and the filtrate transferred to an other clean vessel heated to 45 to 55°C. The transfer line was rinsed with hot (45-55°C) acetone/water 3:1 v/v (1050 ml), and then acetone (about 10.5 litre) was added in such a way to keep the temperature around 45-55°C (jacket 55°C). Then, the temperature was lowered to 45-48°C and seed crystals (4 g) were added. The mixture was stirred for about 20-30 minute to obtain a fine suspension and induce crystallization, then more acetone (28 l) were added over one hour in such a way as to maintain a temperature of 45-50°C (jacket 55°C). Afterwards, a slow stirring was prolonged for one hour at 45-50°C, then the temperature was lowered to 0-5°C over a period of two hours. Stirring was continued at 0-5°C for an hour, then crystals were collected by centrifugation, washed with cold acetone/water 95:5 v/v (7 l) and dried under vacuum 50-60 mbar at 50-55°C for at least 24 hours to yield 4.19 kg of 5-CNAC di-sodium monohydrate (95 % yield).

29

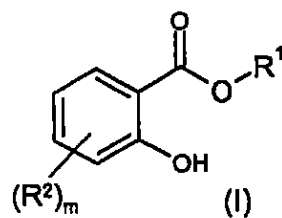
CLAIMS

1. A method for preparing an N-substituted salicylamide in which a salicylic acid or salicylic acid derivative, for example an ester or a derivative comprising a peptide coupling agent, unprotected at its phenolic hydroxy group, is reacted with an amine under basic conditions, i.e. conditions in which at least a proportion of the phenolic hydroxy group is deprotonated, in an aprotic solvent.
2. A method for preparing a compound of general formula IV:

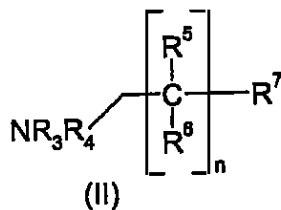


the method comprising

- (i) reacting a compound of formula I

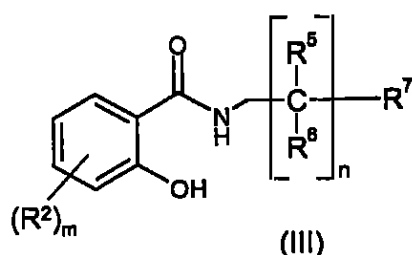


with a compound of formula II



under conditions in which at least a portion of the phenolic hydroxy group is present in deprotonated form, in an aprotic solvent, to form a compound of formula III

25



(ii) if necessary converting R^7 to a carboxy group

(iii) optionally, if necessary, treating the product of step (i) or, as the case may be, step (ii) with acid to form the compound of formula IV

and where

n is from 1 to 8;

m is from 1 to 4;

R^1 is an ester-forming group, e.g. linear or branched alkyl containing 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, halogen, or other carboxy activating group or any peptide coupling reagent such as carbonyl diimidazol, dicyclohexyl carbodiimide, phosphoric anhydride;

each R^2 may be independently selected from $-OH$, NR^3R^4 , halogen, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 haloalkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkoxy, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkenyl;

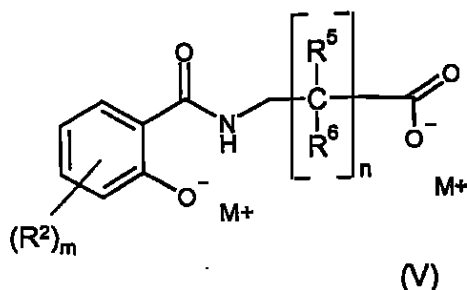
each R^5 and each R^6 are independently selected from Hydrogen, $-OH$, NR^3R^4 , halogen, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkoxy, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkenyl and each R^5 and each R^6 are not required to be the same;

R^3 and R^4 are each independently selected from hydrogen, $-OH$, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 haloalkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkoxy, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkenyl; and

R^7 is a carboxylic acid or any moiety convertible to a carboxy group, for example an amide or nitrile.

36

3. The method according to claim 2, further comprising the step of reacting the compound of formula IV with MY to provide the compound of formula V:

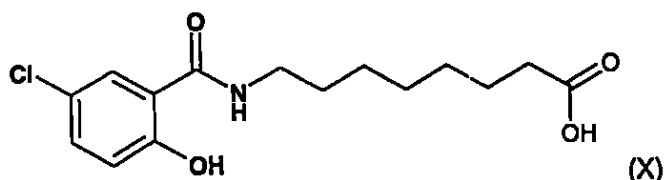


where M is an alkali metal and Y is a basic counter anion.

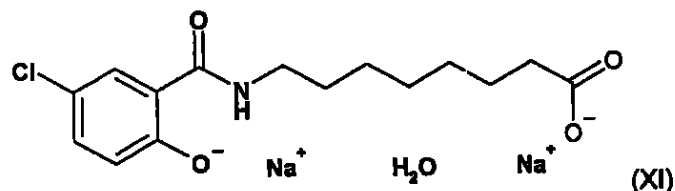
4. A method according to claim 3, wherein the metal M is Na.
5. A method according to claim 3 or 4, wherein Y is OH.
6. A method of any one of claims 3 to 5, wherein the compound (V) is a hydrate.
7. A method according to any one of claims 2 to 6 wherein MY is NaOH.
8. A method according to any one of claims 2 to 7 wherein NR^3R^4 is NH_2 .
9. A method according to any one of claims 2 to 8 wherein R^2 is Cl.
10. A method according to any one of claims 2 to 9, wherein R^2 is located at position 5.
11. A method according to any one of claims 2 to 10, wherein m is 1.
12. A method according to any one of claims 2 to 11 wherein n is 6.
13. A method according to any one of claims 2 to 12 wherein each R^5 and every R^6 is hydrogen.
14. A method according to any one of claims 2 to 13 wherein R1 is an carboxy activating group selected from hydroxysuccinamidyl, hydroxysuccinimidyl or pentafluorophenyl.

27

15. A method according to any one of claims 2 to 14 wherein is a peptide coupling reagent selected from carbonyl diimidazol, dicyclohexyl carbodiimide, phosphoric anhydride.
16. A method according to any one of claims 2 to 15 compound wherein R¹ is an alkyl group selected from methyl, ethyl, propyl, isopropyl and tert-butyl.
17. A method according to claim 2 wherein the compound of formula IV is the compound (X):



18. A method according to claim 3 wherein the compound of formula V is the compound (XI):



19. The method of any preceding claim further comprising making a compound of formula (IV), (V), (X) or (XI) into pharmaceutical formulation, the pharmaceutical formulation additionally having at least one active ingredient.
20. A compound of the formula (IV), (V), (X) or (XI) containing a trace amount of an aprotic solvent.
21. The compound N-(5-chlorosalicyloyl)-8-aminocaprylic acid (5-CNAC) containing an aprotic solvent.
22. The compound N-(5-chlorosalicyloyl)-8-aminocaprylic acid (5-CNAC) disodium monohydrate containing an aprotic solvent.



23. The use of the compound of the formulae (IV), (V), (X) or (XI) obtained by the method of any preceding claim for the delivering of active agents, such as biologically or chemically active agents, to a target.
24. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formulae (IV), (V), (X) or (XI) obtained by the method of any preceding claim.
25. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 20.
26. A method substantially as hereinbefore described with reference to the Examples.

PROCESO DE FABRICACION DE SALICILAMIDAS
N-SUSTITUIDAS

Campo de la Invención

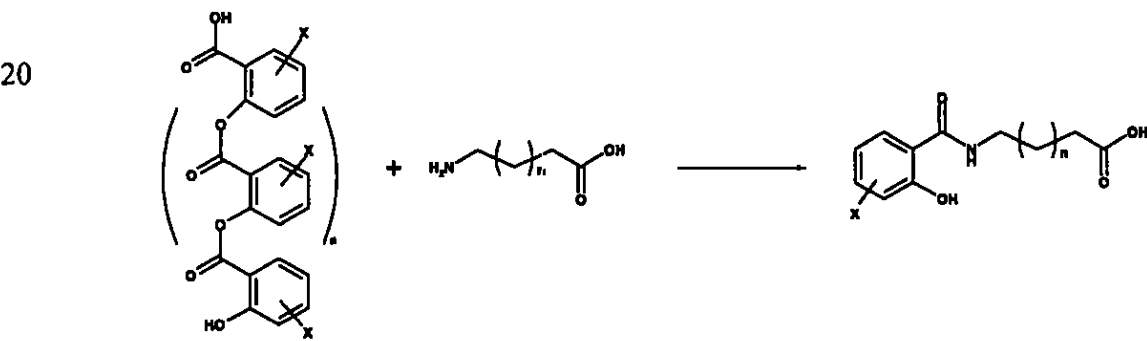
5 La presente invención se refiere a un método para preparar salicilamidas N-sustituidas o derivados de las mismas y sus derivados, por ejemplo, sus sales. En particular, la presente invención se refiere a un método para preparar ácido (N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC) y su monohidrato
10 disódico correspondiente.

Las salicilamidas N-sustituidas, según preparadas por el método de la presente invención, son adecuadas para usarse en composiciones para el suministro de agentes activos a través de ruta oral u otras rutas de administración a mamíferos.

15 **Antecedentes de la Invención**

Se conocen procedimientos para preparar salicilamidas N-sustituidas, tal como se muestra en el Esquema de reacción 1.

ESQUEMA DE REACCION 1



25 El oligosalicilato es obtenido a partir de ácido salicílico

correspondiente después del tratamiento con anhídrido acético. El acoplamiento del aminoácido es promovido con una base, preferiblemente carbonato de potasio, en un solvente adecuado (como el dioxano). Los rendimientos son generalmente del orden
5 de 50%.

Un compuesto ilustrativo sintetizado por es procedimiento de la técnica anterior es 5-CNAC, que se usa comúnmente como un agente suministro para agentes terapéuticos y se usa en composiciones farmacéuticas.

10 **Breve Descripción de la Invención**

La invención proporciona, entre otras cosas, un método para hacer salicilamidas N-sustituídas, en donde un ácido salicílico o un ácido salicílico cuyo grupo carboxi está derivatizado, por ejemplo, un éster o un derivado que comprende un agente de acoplamiento
15 de péptido, en cualquier evento no protegido en su grupo hidroxifenólico, se hace reaccionar con una amina bajo condiciones básicas, es decir, condiciones en las cuales por lo menos una proporción del grupo hidroxifenólico está desprotonada, en un solvente aprótico, por ejemplo, DMF (dimetilformamida). El grupo
20 carboxi del ácido salicílico de inicio típicamente está esterificado o de otra manera derivatizado, por ejemplo, activado.

La invención además proporciona un método para hacer una sal de una salicilamida N-sustituída, en donde una salicilamida N-sustituída se pone en contacto con una base, por ejemplo, una
25 base de metal alcalino, por ejemplo, poniendo en contacto la

salicilamida con una solución básica acuosa que contiene un catión de metal alcalino (u otro). Normalmente, la solución acuosa comprende una mezcla de acetona/agua.

En particular, la presente invención se refiere a un método
5 para preparar ácido (N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC) y sus sales, notablemente su monohidrato disódico correspondiente. El método comprende hacer reaccionar 5-cloro-salicilato de metilo con ácido amino-octanoico (o derivado del mismo, por ejemplo, amino-octano-nitrilo) bajo condiciones básicas
10 en un solvente aprótico, por ejemplo, dimetilformamida. Las condiciones básicas pueden ser creadas al hacer pre-reaccionar el 5-cloro-salicilato de metilo con una base tal como, por ejemplo, un alcoholato, por ejemplo NaOMe, o incluyendo la base en la mezcla de reacción. La sal de monohidrato disódico se puede formar
15 haciendo reaccionar el 5-CNAC con NaOH en una mezcla de acetona/agua.

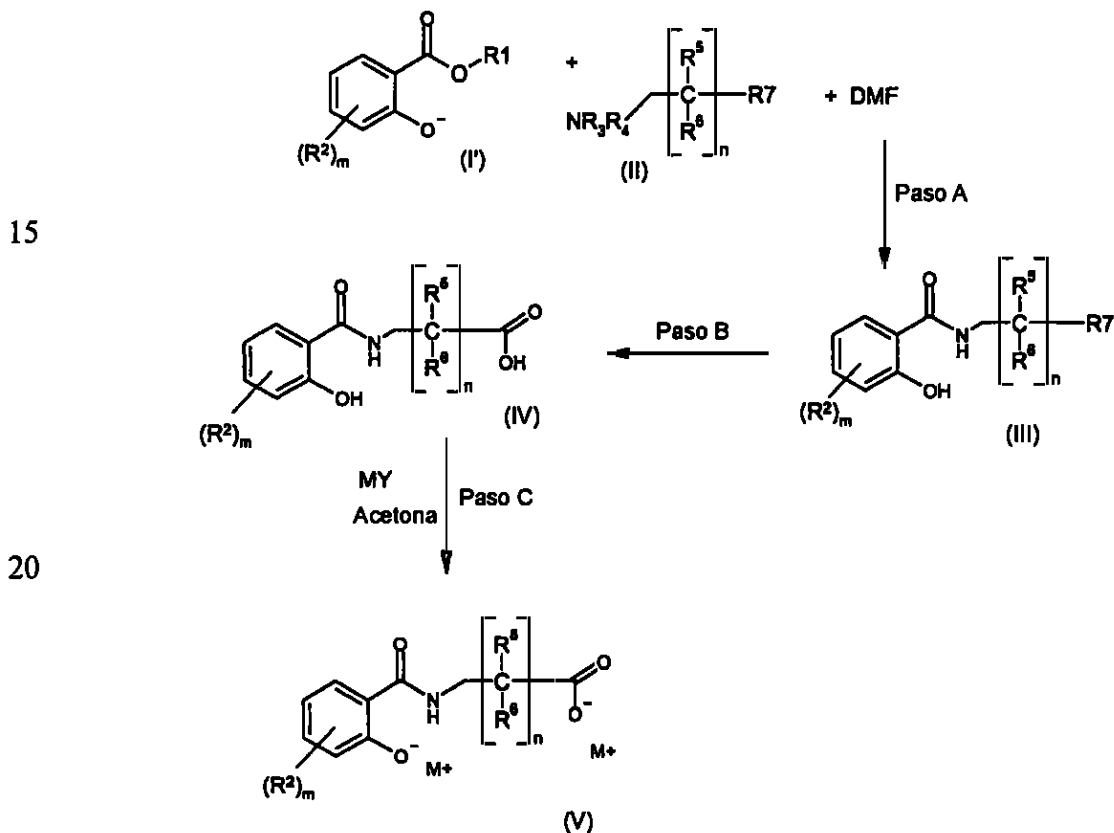
Las salicilamidas N-sustituidas, en especial 5-CNAC, como se preparan a través del método de la presente invención, son adecuadas para usarse en composiciones para suministrar agentes
20 activos a través de una ruta oral u otras rutas de administración a mamíferos. El método, por lo tanto, además puede comprender la incorporación de la salicilamida, ya sea como ácido libre, éster o sal, a una composición farmacéutica que contiene también un agente activo. La composición típicamente contiene un diluyente o
25 excipiente farmacéuticamente aceptable así como un agente

activo.

Descripción Detallada de la Presente Invención

La presente invención se refiere a modalidades de un método para preparar salicilamidas N-sustituidas o sus derivados y sus sales a partir del éster de ácido salicílico no protegido correspondiente como se muestra en el Esquema de reacción 2. El grupo hidroxifenólico está no protegido. El grupo carboxi del ácido puede estar en la forma del ácido libre, pero usualmente está derivatizado, por ejemplo, esterificado o activado como se ilustra en el Esquema de reacción 2:

ESQUEMA DE REACCION 2

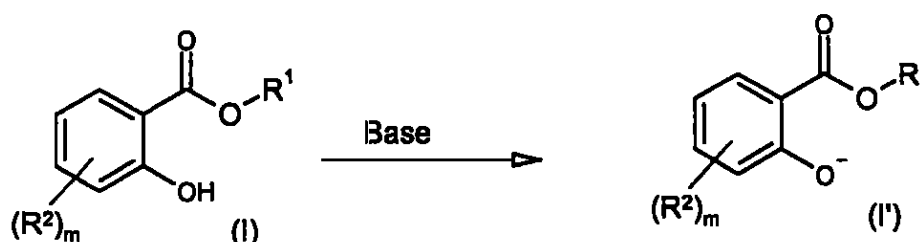


25 en donde M es un metal alcalino.

Las especies de la fórmula (I') pueden ser formadas a través de la desprotonación de compuestos de la fórmula (I) a continuación a través de la reacción con una base. La base puede ser un alcoholato, por ejemplo, un alcoholato de metal alcalino, tal como, por ejemplo, alcóxido. Se pueden formar especies de la fórmula (I') antes del paso A, o se pueden formar in situ durante el paso A, incluyendo una base en la mezcla de reacción de salicilato/aminoácido/DMF.

La fuente de las especies de la fórmula (I'), por lo tanto, puede ser una sal preformada, por ejemplo, en el caso en que la base sea un alcoholato de metal alcalino, entonces el compuesto de la fórmula (I') puede estar en la forma de la sal de metal alcalino; por ejemplo, si se usara NaOMe, entonces el compuesto de la fórmula (I') puede estar en la forma de, total o parcialmente, la sal de sodio. En un grupo alternativo de compuestos, los compuestos de la fórmula (I') pueden estar en la forma de otras sales, tal como una sal de amonio. El paso de desprotonación se ilustra en el Esquema de reacción 4:

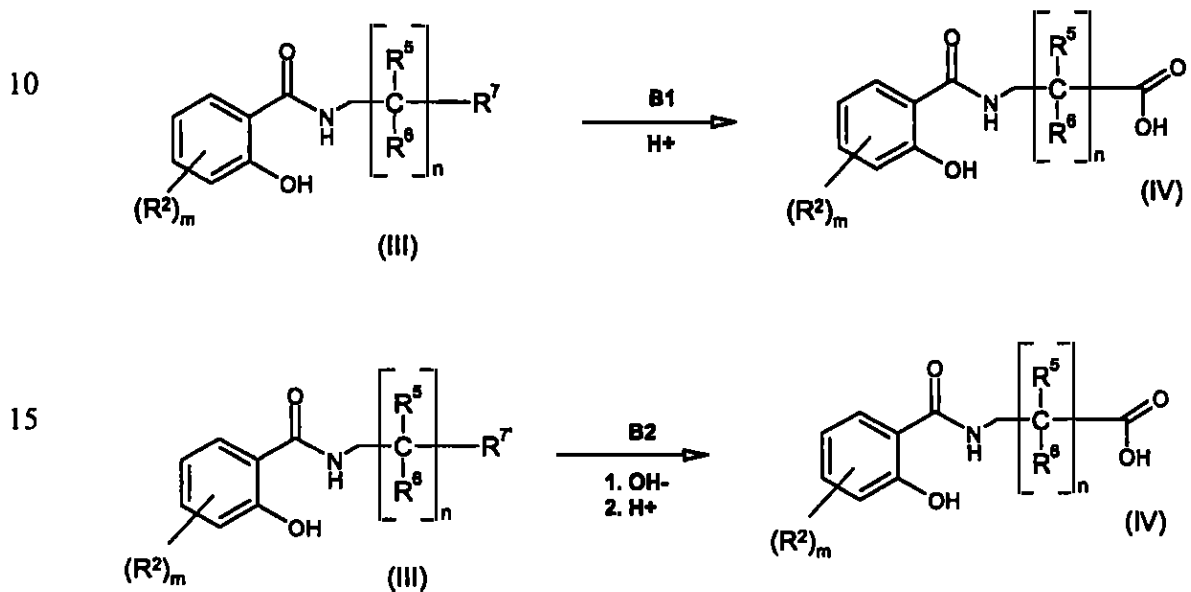
ESQUEMA DE REACCION 4



El paso B puede ser una reacción de un solo paso, que

involucra el procesamiento de ácido de un compuesto, en donde R^7 es un grupo carboxilo. En otros casos, R^7 debe ser convertido a un grupo carboxi, por ejemplo, a través de hidrólisis de un grupo nitrilo; en este caso, el paso B comprende la reacción de conversión y, si es apropiado, un procesamiento subsecuente para el ácido. De esta manera, se muestran modalidades en los esquemas de reacción B1 y B2:

ESQUEMA DE REACCION 3



en donde R^7 no es carboxi.

20 El esquema de reacción B1 ilustra una clase de reacciones, en donde el compuesto (III) puede ser convertido al compuesto (IV) tratándolo con un ácido, como en el caso en donde R^7 comprende grupos carboxilo en la forma de una sal.

25 El esquema de reacción B2 ilustra una clase de reacciones, en donde R^7 se convierte a un grupo carboxi a través de hidrólisis,

25
45

por ejemplo, con el caso de un grupo nitrilo. Después de realizar la hidrólisis, la base se pone en contacto con un ácido para convertir los grupos carboxi a la forma de ácido.

Los pasos de reacción A, B y C, aunque se muestran en
5 secuencia, pueden ser realizados independientemente uno del otro, en especial el paso C.

En los esquemas de reacción anteriores, los símbolos tienen los siguientes significados:

n es de 1 a 8, de preferencia n es 6;

10 m es de 1 a 4, de preferencia m es 1;

R¹ es un grupo formador de éster, por ejemplo, un alquilo lineal o ramificado que contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, halógeno, u otro grupo de activación carboxi tal como, por ejemplo, hidroxisuccinamidilo, hidroxisuccinimidilo o
15 pentafluorofenilo o cualquier reactivo de acoplamiento de péptido tal como, por ejemplo, carbonil diimidazol, dicitclohexil carbodiimida, anhídrido fosfórico; y

la o cada R² puede ser independientemente seleccionada de -OH, NR³R⁴, halógeno, alquilo de C₁, C₂, C₃ o C₄, haloalquilo de
20 C₁, C₂, C₃ o C₄, alcoxi de C₁, C₂, C₃ o C₄, alquenilo de C₁, C₂, C₃ o C₄; y

la o cada R⁵ y cada R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, -OH, NR³R⁴, halógeno, alquilo de C₁, C₂, C₃ o C₄, alcoxi de C₁, C₂, C₃ o C₄, alquenilo de C₁, C₂, C₃ o C₄ y cada R⁵ y cada
25 R⁶ no se requiere que sean iguales; y

R^3 y R^4 cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, alquilo de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alquenilo de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 .

El halógeno, un grupo preferido R^2 , se puede seleccionar de
5 cloro, fluoro, bromo y yodo. Muy preferido como R^2 es cloro.

En una modalidad preferida cada R^5 y cada R^6 es hidrógeno.

Preferiblemente, R^1 es alquilo y comprende 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono y en particular comprende 1 ó 2 átomos de carbono. En una modalidad ilustrativa, R^1 es metilo.

10 Muy preferiblemente, NR^3R^4 es NH_2 .

Muy preferiblemente, m es 1 y R^2 es Cl. Particularmente, de preferencia R^2 está localizado en el posición 5.

R^7 es un grupo carboxi (-COOH) o porción que se puede convertir a un grupo carboxi, por ejemplo, una amida o nitrilo. De
15 preferencia, R^7 es un grupo carboxi o equivalente, es decir, una porción que será sustancialmente inerte a la reacción con grupos - NR^3R^4 durante el paso A pero se puede convertir después a un grupo carboxi. Se prefiere el nitrilo.

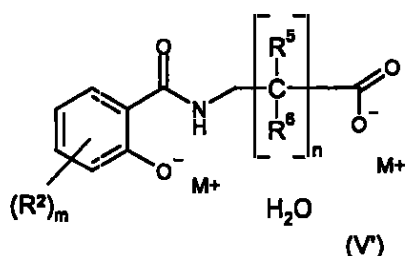
Cuando R^7 es un nitrilo, el paso B es preferiblemente el paso
20 B2. Cuando R^7 es un grupo carboxi, el paso B es preferiblemente el paso B1.

M es un metal alcalino y puede ser K o Li. Muy preferiblemente, el metal alcalino M es Na (y, por lo tanto, M^+ es Na^+). Y es un contraion básico, por ejemplo, carbonato o
25 hidróxido. Particularmente, de preferencia MY es NaOH.

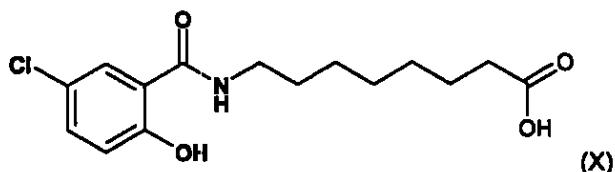
En los compuestos (I), (III) y (IV), el grupo hidroxifenólico puede estar en la forma de una sal, por ejemplo, una sal de sodio.

Los compuestos de la fórmula (IV) o (V) pueden contener cantidades huella de DMF. De preferencia, los compuestos
5 contienen menos de 1% de DMF, por ejemplo, menos de 0.1%, tal como menos de 0.05% de DMF. La cantidad de DMF presente se mide adecuadamente a través de cromatografía de gas de espacio.

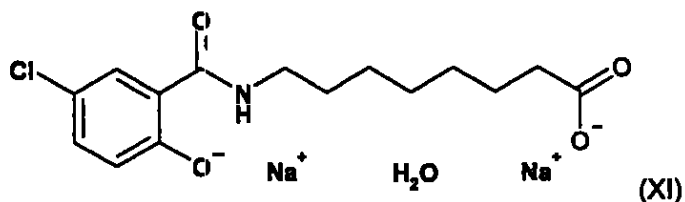
Los compuestos de la fórmula (V) pueden ser hidratos, por ejemplo, mono-, di-, tri-, tetra-, penta- o hexa-hidratos. En
10 particular, los compuestos de la fórmula V son monohidratos:



15 Un compuesto particularmente preferido de la fórmula (IV) tiene la estructura:



20 Un compuesto particularmente preferido de la fórmula (V) es:



25 La invención incluye la preparación de anhídridos. También

se incluye la transformación del ácido (IV) o sal (V) a solvatos alternativos, sales alternativas y/o a éster u otras formas de profármaco.

El procedimiento de la presente invención puede ser
5 conducido bajo las siguientes condiciones ilustrativas:

Paso A

Hacer reaccionar los compuestos I y II bajo condiciones básicas en DMF. Las condiciones básicas, que harán que al menos una proporción de los grupos OH sea ^-O , pueden ser creadas
10 haciendo pre-reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con una base fuerte (por ejemplo, NaOMe u otro alcoholato), o incluyendo una base fuerte en la mezcla de reacción. Típicamente, la reacción se realiza a una temperatura elevada de, por ejemplo, por lo menos 90°C y por lo regular no más de 125°C (por ejemplo, de
15 95°C a 110°C) y, en la práctica, la mezcla se agita. La duración de la reacción puede ser de, por ejemplo, aproximadamente 6 a 12 horas.

Paso B

B1

20 Si el producto del paso A comprende una sal, ésta se somete a procesamiento de ácido, por ejemplo, como sigue: a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 30°C a aproximadamente 55°C, por ejemplo de 40°C a 50°C, el producto se trata con ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico (25-50% m/m,
25 por ejemplo, 30-40 m/m). El ácido resultante se aísla. Si el

producto resultante forma una suspensión, la mezcla puede ser enfriada, por ejemplo, a aproximadamente 5-0°C y el sólido se recoge a través de, por ejemplo, filtración. Si el producto resultante está en solución (o parcialmente en solución) la solución del producto puede ser extraída, por ejemplo a través de acetato de etilo, el solvente se evapora a sequedad. El producto (IV) puede se recristalizado en, por ejemplo, etanol caliente/agua.

B2

Si R⁷ del compuesto (II) no es un grupo carboxi, siguiendo el paso A, entonces es convertido a un grupo carboxi. Por ejemplo, un nitrilo puede hacerse reaccionar con una base, por ejemplo, NaOH. En algunos métodos, se llevan a reflujo un nitrilo y NaOH u otra base fuerte en, por ejemplo, una solución acuosa, convenientemente durante hasta 3 horas, para formar el carboxilato de sodio correspondiente. Después de la desaparición, por ejemplo, del grupo nitrilo, la solución entonces puede ser tratada con un ácido fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 30°C a aproximadamente 55°C, por ejemplo, de 40°C a 50°C. El producto después es aislado, por ejemplo, extraído con un solvente orgánico, por ejemplo, un alquil éster, por ejemplo, acetato de etilo. Convenientemente, el solvente después se evapora a sequedad y el reducto (IV) se recristaliza en, por ejemplo, etanol caliente/agua.

25 Paso C

El paso C por sí mismo es inventivo. Se combinan el compuesto (IV), acetona y agua. La relación de acetona:agua puede ser de aproximadamente 5:1 v/v a aproximadamente 15:1 v/v, por ejemplo, de aproximadamente 10:1 a 11:1. Se agrega una base a la mezcla convenientemente a una temperatura ligeramente elevada, por ejemplo, de aproximadamente 40°C a 60°C, por ejemplo de 45°C a 55°C. Se puede agregar más acetona, por ejemplo, como una mezcla de acetona/agua, (por ejemplo, de 2:1 v/v a 4:1 v/v, tal como 3:1 v/v), convenientemente manteniendo la temperatura a un nivel moderadamente elevado (por ejemplo, 45°C-55°C). Después se aísla la sal. Un procedimiento es como sigue: si la temperatura está por arriba de 50°C, se reduce a 50°C o menos (por ejemplo, de 40°C a 50°C, tal como de 45°C a 48°C) y se agregan cristales de semilla para inducir la cristalización, antes de reducir más la temperatura (por ejemplo de 0°C a 5°C) para terminar el paso de cristalización antes de aislar los cristales. La agitación se continúa convenientemente. Los cristales pueden ser secados bajo vacío a 50-60 mbares a 50-55°C durante al menos 24 horas.

Los procedimientos de esta invención que se realizaron en presencia de una base fuerte, pueden ser realizados en presencia de hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, hidruros, amidas, alcanatoatos, fenolatos, acetatos, carbonatos, dialquilamidas o alquilsilil-amidas; alquilamidas, alquilenodiaminas, opcionalmente N-alquilados, opcionalmente

insaturados, ciclo-alquilamina, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio, así como aminas carbocíclicas.

Los metales alquil-alcálinos se pueden seleccionar de, por ejemplo, litio metílico, litio n-butilico, o litio ter-butilico
5 opcionalmente activado con tetrametiletileno diamina (TMEDA).

Los hidruros de metal alcalino se pueden seleccionar de, por ejemplo, hidruro de sodio e hidruro de calcio.

Las amidas de metal alcalino se pueden seleccionar de, por ejemplo, amida de litio o diisopropilamida de litio (LDA),
10 dietilamida de litio, isopropilciclohexilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de potasio.

Los alcoholatos de metal alcalino o los alcoholatos de metal alcalino se pueden seleccionar de, por ejemplo, alcoholes alifáticos primarios, secundarios o terciarios que contienen de 1 a
15 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilato de sodio, de potasio o de litio, etilato de sodio, de potasio o de litio, n-propilato de sodio, de potasio o de litio, isopropilato de sodio, de potasio o de litio, n-butilato de sodio, de potasio o de litio, sec-butilato de sodio, de potasio o de litio, ter-butilato de sodio, de potasio o de litio, 2-
20 metil-2-butilato de sodio, de potasio o de litio, 2-metil-2-pentilato de sodio, de potasio o de litio, 3-metil-3-pentilato de sodio, de potasio o de litio, 3-etil-3-pentilato de sodio, de potasio o de litio.

Los fenolatos de metal alcalinotérreo se pueden seleccionar de, por ejemplo, fenolatos o-alkil sustituidos de metal alcalino,
25 fenolatos de metal alcalino o fenolatos o-alkil sustituidos de

metal alcalino, por ejemplo o-cresolato de sodio o de potasio.

Las bases orgánicas a base de amina se pueden seleccionar de, por ejemplo, 2,4,6-trimetilpiridina; 2-ter-butil-1,1,3,3-tetrametil-guanidina; 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU);
 5 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina; 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); diazabicyclooctano (DABCO); 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (TED); N,N-diciclohexilmetilamina; N,N-dietilanilina; N,N-diisopropil-2-etilbutilamina; N,N-diisopropilmetilamina; N,N-diisopropil-3-pentilamina; N,N-
 10 dimetilanilina; 2,6-di-ter-butil-4-metilpiridina; N,N-diisopropiletilamina; 2,6-dimetilpiridina; 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD); 3,3,6,9,9-pentametil-2,10-diazabicyclo(4.4.0)dec-1-eno (PMDBD); 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (PMP); trietilamina; 1,1,3,3-
 15 tetrametilguanidina (TMG); N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftalenodiamina; 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP); 1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno, 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (TBD); tributilamina; 2,4,6-tri-ter-butilpiridina; tris(trimetilsilil)amina; e hidróxidos de alquil-amonio.

20 Sin embargo, también se puede emplear una mezcla de las bases anteriores.

Aquellos que pueden ser mencionados a manera de ejemplo son hidróxido, hidruro, amida, metanolato, acetato, carbonato de sodio, ter-butanolato, hidróxido, carbonato, hidruro de potasio,
 25 diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)-amida de potasio, hidruro

de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilenodiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilamina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metil-morfolina, hidróxido de benciltrimetilamonio, así como 1,5-
5 diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU).

En los procedimientos de esta invención, las bases preferidas con alcoholatos de metal alcalino, el metal alcalino siendo preferiblemente sodio o potasio y el alcoholato siendo preferiblemente derivado de un alcohol primario. Las bases fuertes
10 particularmente preferidas son, por lo tanto, por ejemplo, metilato, etilato o n-propilato de sodio o de potasio. Los alcoholatos de metal alcalino también se pueden preparar in situ haciendo reaccionar el alcohol apropiado con un metal alcalino. Un alcoholato particularmente preferido es metilato de sodio.

15 Los solventes apróticos adecuados para usarse en esta invención pueden incluir, pero no se limitan a, los siguientes: compuestos nitrilo y nitro (por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo, nitrometano), compuestos amida y amida cíclica (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N-metilformamida, N,N-dietilformamida, N-
20 etilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, hexametilfosforamida), compuestos éster, éster cíclico, y éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, carbonato de propileno, carbonato de etileno, gama-butirolactona, acetato de etilo, éter dimetílico), compuestos óxido y sulfo (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo,
25 acetona, sulfolano, dimetilsulfona).

Preferiblemente, el solvente aprótico es una amida seleccionada de N,N-dimetilformamida, N-metilformamida, N,N-diethylformamida, N-etilformamida, N,N-dimetilacetamida. Muy preferiblemente, el solvente es N,N-dimetilformamida.

5 Cualquiera de los productos del procedimiento de la invención, es decir cualquiera de los productos de la fórmula III, IV, o V pueden contener cantidades huella de DMF, por ejemplo, menos de 1% de DMF. De preferencia, los compuestos contienen menos de 1000 ppm de DMF, por ejemplo menos de 500 ppm de
10 DMF.

El nuevo método es superior a la técnica anterior con respecto a su conveniencia y el alto rendimiento del aminoácido de salicioilo (en general > 90%).

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al
15 uso de las salicilamidas N-sustituidas y sus derivados, en particular 5-CNAC, y sus sales correspondientes, en particular sus sales de monohidrato disódico, como se prepara a través del método de la presente invención, para suministrar agentes activos, tales como agentes biológica o químicamente activos, a un
20 objetivo.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de las N-salicilamidas N-sustituidas y sus derivados y sus sales según se prepara a través del método de la presente invención. En particular, la presente invención se
25 refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden 5-CNAC

según se prepara a través del método de la presente invención.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de las salicilamidas N-sustituidas y sus derivados y sus sales según se prepara a través del método de la presente invención. En particular, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden 5-CNAC según se preparar a través del método de la presente invención.

En un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para convertir un ácido de la fórmula (IV) a una sal de adición de base del mismo, que comprende combinar el ácido y la base en una mezcla de acetona/agua y hacer o permitir que la sal se precipite.

Se incluyen procedimientos que comprenden convertir un compuesto de la fórmula (IV) o un compuesto de la fórmula (V) a una formulación farmacéutica teniendo por lo menos un ingrediente activo.

A través de la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, las palabras "comprende" y "contiene" y variaciones de las palabras, por ejemplo, "que comprende" y "comprende", significa "que incluye, pero no se limita a", y no pretende (y no) excluir otras porciones, aditivos, componentes, enteros o pasos.

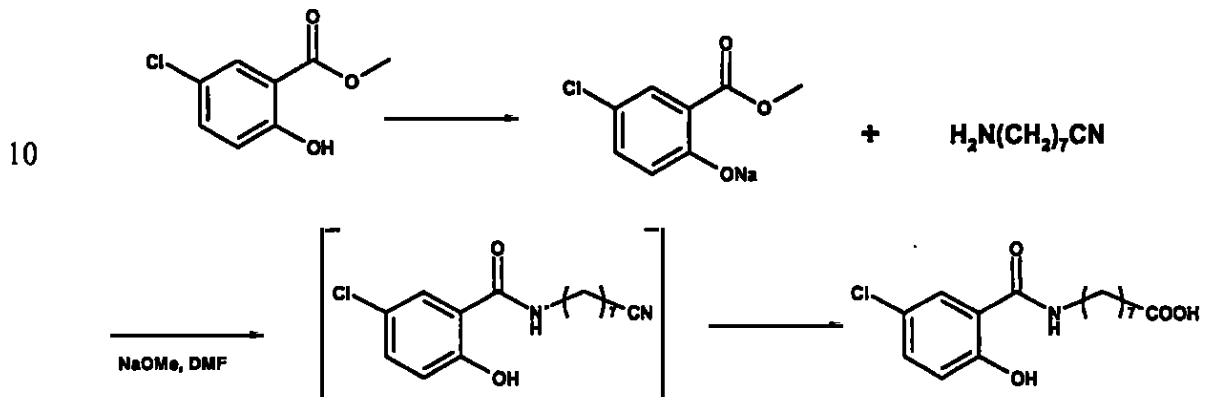
La descripción hasta ahora ilustró la presente invención en términos de la síntesis de 5-CNAC (VI). Sin embargo, se apreciará que la discusión de la invención en estos términos no pretende

limitar el alcance de la invención, la cual pretende extenderse a las salicilamidas N-sustituidas de la fórmula general IV. La discusión de la síntesis en términos de 5-CNAC meramente representa una modalidad preferida de la presente invención.

5

EJEMPLO 1

Preparación de Acido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprilico a partir de amino-octano-nitrilo



15 Un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético, se cargó bajo nitrógeno con la sal de sodio del metil-5-cloro-salicilato (20.8 g, 100 mmoles), preparada a partir de metil-5-cloro-salicilato y metilato de sodio en tolueno, 8-amino-octano-nitrilo (14.8 g, 105 mmoles) y 150 ml de dimetilformamida. La

20 solución se calentó a $100\pm 10^\circ\text{C}$ y se agitó durante la noche. A la mañana siguiente, un control de dirección de procedimiento mostró menos del 1.5% del material de inicio. La solución transparente ligeramente café, por lo tanto, se concentró a sequedad (rotavapor) para producir un sólido ceroso (44.4 g). Este último se

25 trató con hidróxido de sodio (20 g en 180 ml de agua) y se agitó

bajo reflujo durante aproximadamente tres horas. Otra vez, un control de dirección de procedimiento mostró la desaparición del intermediario nitrilo. La solución después se trató a 50°C con aproximadamente 20 g de ácido sulfúrico concentrado. Después se

5 agregaron 150 ml de acetato de etilo y la emulsión se acidificó con otros 33 g de ácido sulfúrico (pH 1.7). Después, la fase acuosa se removió, y la fase orgánica restante se lavó dos veces con 50 ml de agua cada vez. La fase orgánica después se concentró a sequedad (rotavapor) para producir 42 g de un residuo sólido, que

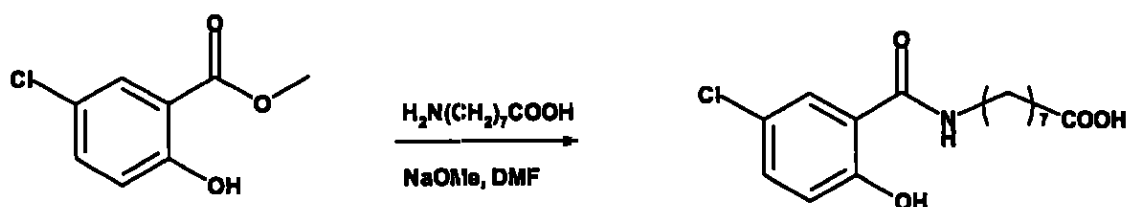
10 se disolvió en etanol caliente/agua (112 ml, etanol al 95%, 168 ml de agua). A 65°C la solución transparente se saturó con 56 ml de agua, induciendo el producto deseado a la cristalización. La suspensión después se enfrió a 0°C y se agitó durante una hora. Finalmente, el sólido se recogió a través de filtración y se secó

15 bajo vacío para producir un compuesto puro (26.4 g, 85% de la teoría).

EJEMPLO 2

Preparación de Acido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico a partir de ácido amino-octanoico

20



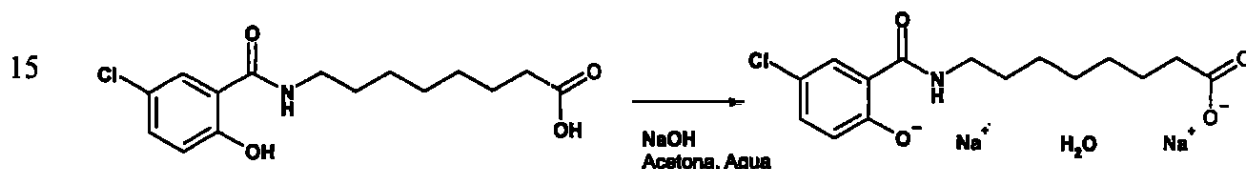
Un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador

25 magnético, se cargó bajo nitrógeno con metil-5-cloro-salicilato

(18.7 g, 100 mmoles), ácido 8-amino-octanoico (15.2 g, 95 mmoles) y 60 ml de dimetilformamida. A la suspensión se le agregó una solución de metilato de sodio (35.1 g, 30% m/m). La suspensión después se calentó a 95-100°C, mientras el metanol se destilaba. Después de 24 horas de agitación, un control mostró una conversión del 98%. Por lo tanto, se agregaron 60 ml de agua, seguido a 40°C por ácido clorhídrico (22 ml, 37% m/m) para dejar caer el pH a un valor de 2.2. La suspensión formada después se enfrió a 0°C, y el sólido se recogió a través de filtración, para producir, después del secado, el compuesto (28 g, 88% de teoría).

EJEMPLO 3

Preparación de la sal disódica, monohidrato de ácido N-5-(clorosaliciloil)-8-aminocaprílico



Se colocaron ácido N-5-(clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (3.5 kg, 11.15 moles), acetona (9450 ml) y agua (875 ml, purificada) en un recipiente de 50 litros bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitaron a 45-55°C (camisa a 60°C) hasta que se formó una solución clara (20 a 30 minutos). Se agregó hidróxido de sodio (297 g, 30% p/p, 22.3 moles) de tal manera que se mantuvo la temperatura a 45-55°C, seguido por una solución de acetona/agua 3:1 v/v (1050 ml). La solución caliente (50°C) se hizo pasar

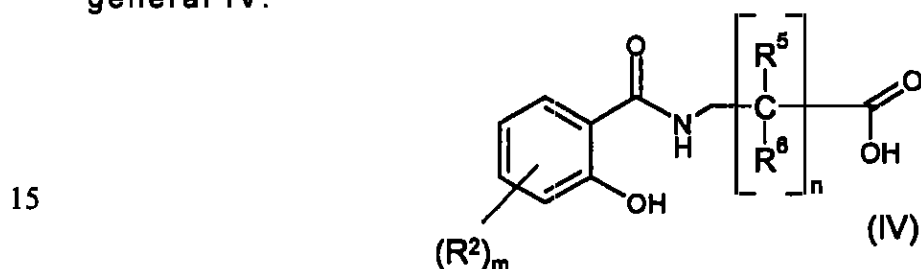
59

después sobre un filtro pulidor y el filtrado se transfirió a otro recipiente limpio de 45 a 55°C. La línea de transferencia se enjuagó con acetona caliente (45-55°C)/agua 3:1 v/v (1050 ml), y después se agregó acetona (aproximadamente 10.5 litros) de tal manera que se mantuvo la temperatura a aproximadamente 45-55°C (camisa a 55°C). Después, la temperatura se redujo a 45-48°C y se agregaron cristales de semilla (4 g). La mezcla se agitó durante aproximadamente 20-30 minutos para obtener una suspensión fina e inducir la cristalización, después se agregó más acetona (28 litros) durante 1 hora de tal manera que se mantuvo una temperatura de 45-55°C (camisa a 55°C). Después, se prolongó una lenta agitación durante una hora a 45-50°C, después la temperatura se redujo a 0-5°C durante un período de dos horas. La agitación se continuó a 0-5°C durante una hora, después se recogieron los cristales a través de centrifugación, se lavaron con acetona fría/agua 95:5 v/v (7 litros) y se secaron al vacío, 50-60 mbares, a 50-55°C durante al menos 24 horas para producir 4.19 kg del monohidrato disódico de 5-CNAC (95% de rendimiento).

REIVINDICACIONES

1.- Un método para preparar una salicilamida N-sustituida en donde un ácido salicílico o derivado de ácido salicílico, por ejemplo, un éster o un derivado que comprende un agente de acoplamiento de péptido, no protegido en su grupo hidroxifenólico, se hace reaccionar con una amina bajo condiciones básicas, es decir, condiciones en las cuales por lo menos una proporción del grupo hidroxifenólico está desprotonado, en un solvente aprótico.

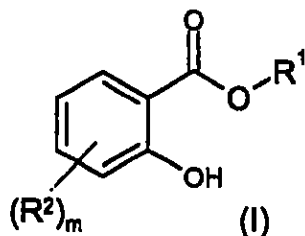
2.- Un método para preparar un compuesto de la fórmula general IV:



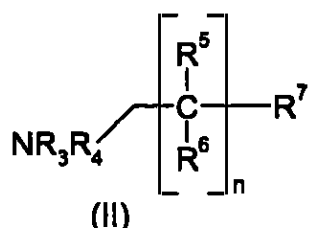
el método comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:

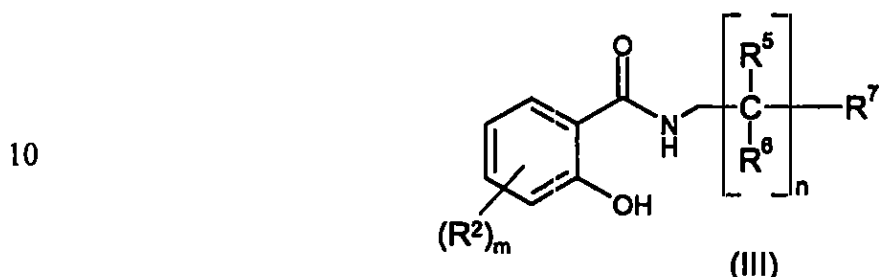
20



25 con un compuesto de la fórmula II:



5 bajo condiciones en las cuales por lo menos una porción del grupo hidroxifenólico está presente en una forma desprotonada, en un solvente aprótico, para formar un compuesto de la fórmula III:



(ii) si es necesario convertir R^7 a un grupo carboxi,

(iii) opcionalmente, si es necesario, tratar el producto del
 15 paso (i) o, según sea el caso, el paso (ii) con ácido para formar el compuesto de la fórmula IV,
 y en donde

n es de 1 a 8;

m es de 1 a 4;

20 R^1 es un grupo formador de éster, por ejemplo, alquilo lineal o ramificado que contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, halógeno, u otro grupo de activación carboxi, o cualquier reactivo de acoplamiento de péptido tal como carbonil diimidazol, dicitclohexil carbodiimida, anhídrido fosfórico;

25 cada R^2 puede ser independientemente seleccionado de -OH,

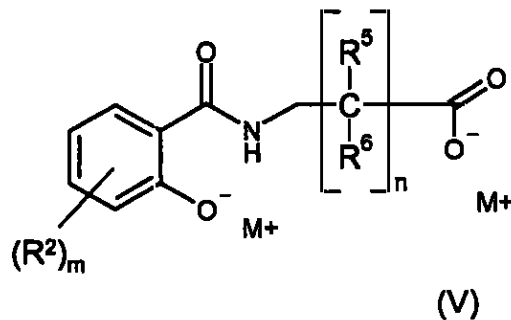
NR^3R^4 , halógeno, alquilo de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alquenilo de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 ;

cada R^5 y cada R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, $-\text{OH}$, NR^3R^4 , halógeno, alquilo de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alquenilo de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 y cada R^5 y cada R^6 no se requiere que sean iguales;

R^3 y R^4 cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, $-\text{OH}$, alquilo de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , haloalquilo de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alcoxi de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 , alquenilo de C_1 , C_2 , C_3 o C_4 ; y

R^7 es un ácido carboxílico o cualquier porción que se puede convertir a un grupo carboxi, por ejemplo, una amida o nitrilo.

3.- El método de acuerdo con la reivindicación 2, que además comprende el paso de hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IV con MY para proporcionar el compuesto de la fórmula V:



en donde M es un metal alcalino e Y es un contraion básico.

4.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el metal M es Na.

5.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4, en donde Y es OH.

6.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el compuesto (V) es un hidrato.

7.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde MY es NaOH.

5 8.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en donde NR^3R^4 en NH_2 .

9.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde R^2 es Cl.

10 10.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en donde R^2 está localizado en la posición 5.

11.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en donde m es 1.

15 12.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en donde n es 6.

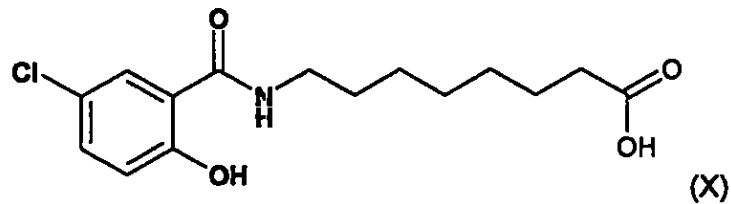
13.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde cada R^5 y cada R^6 es hidrógeno.

20 14.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en donde R_1 es un grupo de activación carboxi seleccionado de hidroxisuccinamidilo, hidroxisuccinimidilo o pentafluorofenilo.

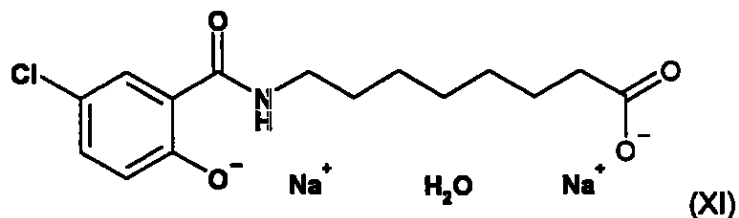
25 15.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, en donde es un reactivo de acoplamiento de péptido seleccionado de carbonil diimidazol, dicitclohexil carbodiimida, anhídrido fosfórico.

16.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, en donde R¹ es un grupo alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo y ter-butilo.

17.- Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la fórmula IV es el compuesto (X):



18.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto de la fórmula V es el compuesto (XI):



19.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que además comprende hacer un compuesto de la fórmula (IV), (V), (X) o (XI) en una composición farmacéutica, la composición farmacéutica además teniendo por lo menos un ingrediente activo.

20.- Un compuesto de la fórmula (IV), (V), (X) o (XI) que contiene una cantidad huella de un solvente aprótico.

21.- El compuesto ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC) que contiene un solvente aprótico.

22.- El compuesto ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-

aminocaprílico (5-CNAC), monohidrato disódico, que contiene un solvente aprótico.

23.- El uso del compuesto de las fórmulas (IV), (V), (X), o (XI) obtenido a través del método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el suministro de agentes
5 activos, tales como agentes biológica o químicamente activos, a un objetivo.

24.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (IV), (V), (X) o (XI) obtenido a través
10 del método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

25.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 20.

26.- Un método sustancialmente como se describió antes con referencia a los Ejemplos.

15

20

25

66
66**RESUMEN**

La presente invención se refiere a un método para preparar salicilamidas N-sustituidas o derivados de las mismas y sus
5 derivados, por ejemplo, sus sales. En particular, la presente invención se refiere a un método para preparar ácido (N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5- CNAC) y su monohidrato disódico correspondiente.

10

15

20

25

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 June 2006 (22.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/063819 A3

(51) International Patent Classification:

C07C 231/02 (2006.01) C07C 231/12 (2006.01)
C07C 235/52 (2006.01) A61K 31/197 (2006.01)

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/013452

(22) International Filing Date:

14 December 2005 (14.12.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0427600.2 16 December 2004 (16.12.2004) GB

(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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Published:

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): RISS, Bernhard [FR/FR]; Rue du Dr. Mangeney 44, F-68330 Huningue (FR).

(88) Date of publication of the International search report:
14 September 2006

(74) Agent: DRESSEL, Jürgen; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

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.

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

(54) Title: MANUFACTURE PROCESS OF N-SUBSTITUTED SALICYLAMIDES

(57) Abstract: The present invention relates to a method of preparing N-substituted salicylamides or derivatives thereof and their derivatives, e.g. their salts. In particular, the present invention relates to a method of preparing (N-(5-chlorosalicyloyl)-8-aminocaprylic acid (5-CNAC) and its corresponding disodium monohydrate.

WO 2006/063819 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT



International application No
PCT/EP2005/013452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C231/02 C07C235/52 C07C231/12 A61K31/197

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEONE-BAY A ET AL: "SYNTHESIS AND EVALUATION OF COMPOUNDS THAT FACILITATE THE GASTROINTESTINAL ABSORPTION OF HEPARIN" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 41, no. 7, 26 March 1998 (1998-03-26), pages 1163-1171, XP001018961 ISSN: 0022-2623 page 1164; example 41; table 1 page 1165, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, paragraph 1 see steps d,e in scheme 2 and steps c-f in scheme 3 page 1166 - page 1167; figures 1-4 page 1167 - page 1168 see conclusion ----- -/--	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Δ* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2006

Date of mailing of the international search report

04/07/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bedel, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/013452

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 773 647 A (LEONE-BAY ET AL) 30 June 1998 (1998-06-30) column 1; example 1 column 9; example 35 column 15; examples 56,62 column 17; example 67 column 21; examples 86,87 column 25; example 102 column 27; examples 109,110,114-116 column 29; examples 122,123 column 33; example 136 column 35; example 141 column 43; examples 176,177 column 47; example 191 column 49, line 5 - column 50, line 2 column 55, line 24 - line 55; claims column 58, line 4 - column 59, line 14 -----	20-26
X	WO 00/59863 A (EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC; BAY, WILLIAM, E; AGARWAL, RAJESH, K; CHAU) 12 October 2000 (2000-10-12) claims; examples -----	20-26
X	US 2004/242478 A1 (AZRIA MOISE ET AL) 2 December 2004 (2004-12-02) claims; examples -----	20-26
X	EP 0 576 941 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO., LTD) 5 January 1994 (1994-01-05) claims 5,6 -----	20,23-26
A	the whole document	1-19
X	WO 03/015822 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; AZRIA, MOISE; BATEMAN, SIMON, DAVID) 27 February 2003 (2003-02-27) the whole document -----	20-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members



International application No

PCT/EP2005/013452

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5773647	A	30-06-1998	NONE	
WO 0059863	A	12-10-2000	AT 288415 T AU 4216700 A CA 2369591 A1 DE 60017888 D1 DE 60017888 T2 EP 1175390 A1 ES 2235854 T3 HK 1045680 A1 JP 2002541132 T JP 2005068161 A NZ 534409 A	15-02-2005 23-10-2000 12-10-2000 10-03-2005 19-01-2006 30-01-2002 16-07-2005 12-08-2005 03-12-2002 17-03-2005 31-03-2006
US 2004242478	A1	02-12-2004	NONE	
EP 0576941	A	05-01-1994	CA 2099453 A1 HU 69284 A2 JP 6239822 A	31-12-1993 28-09-1995 30-08-1994
WO 03015822	A	27-02-2003	BR 0211932 A CA 2453646 A1 CN 1543357 A EP 1420827 A1 HU 0401441 A2 JP 2005501852 T MX PA04001418 A NO 20040598 A NZ 531018 A PL 365388 A1 ZA 200400242 A	26-10-2004 27-02-2003 03-11-2004 26-05-2004 28-12-2004 20-01-2005 27-05-2004 10-02-2004 31-03-2006 10-01-2005 18-11-2004



No. 07-058646-00000-0000

Fecha: 2007-06-08 16:57:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

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

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

08 JUN. 2007

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

72

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	7 58646
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/013452
	Fecha inicio fase nacional	16/07/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10972

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 39 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. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

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 CESPEDER DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 07 SET. 2007
adpall