



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PCT
07-58647
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO PROCESO DE FABRICACION DE SALICILAMIDAS N SUSTITUIDAS

SOLICITANTE NOVARTIS AG

DIRECCION Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

<u>PC</u>	<u>CO7C 235/60</u>	<u>CO7D 265/26</u>
	<u>A61K 47/18</u>	<u>CO7C 233/24</u>
	<u>CO7C 231/08</u>	<u>CO7C 235/58</u>

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTÁ 8 de Junio de 2007

P2007/0000_5

SS

OLARTERAIS


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


No 07 05847 -00000-0000

FE 2007-06-08 16:59:12 De 3023 NUECREACION
1 de 11 PATENTE/IN 3 de 379 FASENACION-LI
Act 411 PRESENTACION Folio 139

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000065

SOLICITUD DE

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre NOVARTIS AG

Dirección Lichstrasse 35, CH-456 Basel

Nacionalidad o Domicilio Suiza

Lugar de Constitución Suiza

Teléfono _____

Fax _____

E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección World Trade Center Torre A,

Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601 7700 Fax 601-7799

E-mail: office@olarteraiback.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre BERNHARD RISS, ULRICH MEIER

Dirección Rue du Dr. Mangeney 44, F-68330 Huningue, Francia,

Arnikastrasse 22, CH-4125 Riehen, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: FRANCIA y SUIZA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/013454

Fecha Diciembre 14, 2005

Publicación Internacional No WO 2006/063821

Fecha Junio 22, 2006

4

Título (54) PROCESO DE FABRICACIÓN DE SALICILAMIDAS N-SUSTITUIDAS.

Clasificación Internacional (51) C07C 235/60, A61K 47/18, C07C 231/08, C07D
265/26, C07C 233/24, C07C 235/58

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Diciembre 16, 2004

(31) Número de Solicitud

0427603 6

5

Comprobante de pago No 07- 45 386

Fecha 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

☒

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 la comunidades indígenas.

☐

De ser el caso certificado de depósito del material biológico.

☐

Art. 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

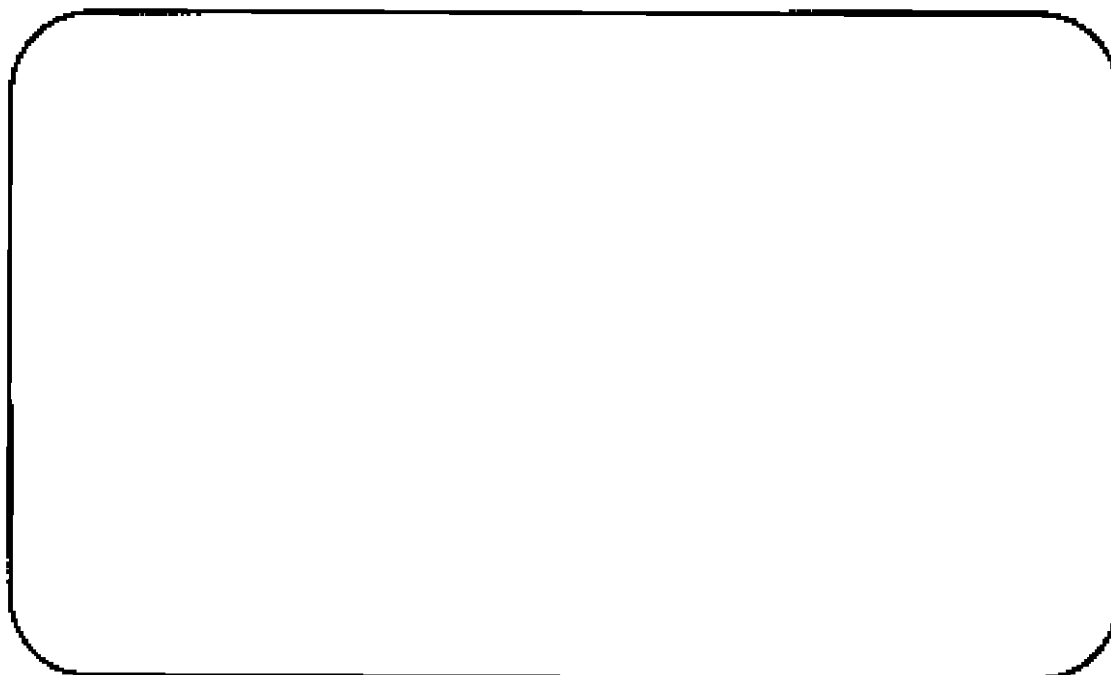
☐

De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

☒

Ot. 06. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE CARLOS R. OLARTEFIRMA [Signature]C.C. 79.782.747 Bta. T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No 07-058647 -00000-0000
Fecha: 2007-06-05 10:00:12 Dep: 2020 NULCREACION
m 11 PATENTE Y Ene 379 FASE NACIONAL II
AOL 411 PRESENTACION Folio: 138

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 45,386
FECHA JUNIO 5 DE 2007

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67535343	05/06/2007	6,757,300 00

CONCEPTO

CANT	DETALLE	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

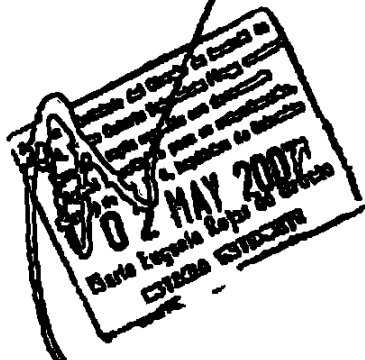
RESPONSABLE : _____

Nota del traductor

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Lar. Reisbeck y/o Ana Maria Frien y/o Juan C. Lierno 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 Publico certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Cortinasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambas personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de las firmas fue establecida por medio de la comparación.
- 2 Además, yo, el Notario Publico, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
- 3 Además, yo, el Notario Publico 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 L. SIERRA REYES
Licencia 376 1993 Ministerio

4 Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para actuar en nombre 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
JOSE E. SIERRA REYES
Licencia 378 1963 (Ministerio)

Declaración

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

Fecha 12 de Septiembre de 2006

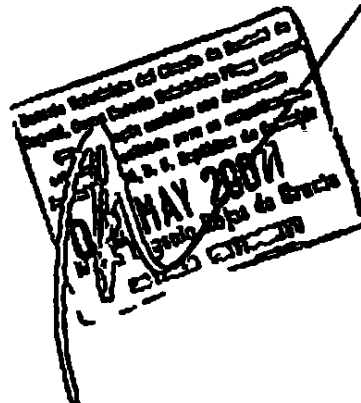
Traductor Jorge Enrique Sierra Reyes

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 treser1@yahoo.com No 8346




Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 1993 Ministerio

OLARTE RAISBECK

LARTE RAISBECK & FRIER LTDA

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

Zuley Chabán
Jacqueline Chaparro
José Luis Landoche
Felipe Maestre
Jordán N. S. S.

Ulloa
Cecilia Chabán
Umberto Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lachistrasse 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, claim, 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 Signs, 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 motions, reconven, reply and oppositions, pay taxes and amounts, request testimony, receive documents and notices, abandon applications and collect awards. Sufficient power is hereby granted to receive authorizations on behalf of the company to confer powers in 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 full and sole power to ratify these presents and revoke such authorizations.

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, Denominaciones Comerciales, Nombres Comerciales, Emblemas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtenedor, 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 les faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, requerimientos y oposiciones, pagar impuestos y sumas, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y recibir. 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 al presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

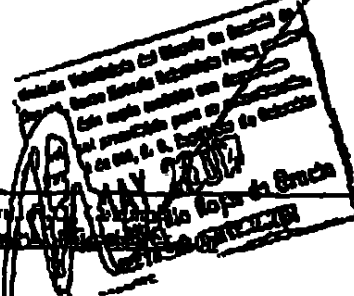
Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Lugar País: Basel Switzerland

Ulloa Camacho

Pascal Tirub

World Trade Center Tower 1 Calle 100 No. 8A-37 Piso 10 Bogotá
Tel: +57 1 601 7700, Fax: +57 1 41 7799 at@novartis.com, www.novartis.com



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 Cortina, Switzerland, residing in Widen/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)

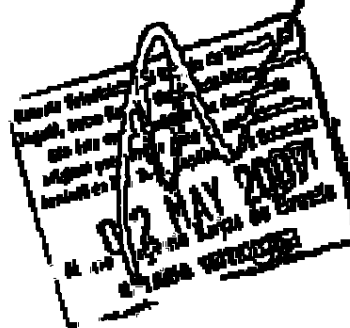
BASEL, Switzerland this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staelin

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

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

Leg. Prot. Nr. 473/2006



9

THE FILE

THE FILE (Under 100)

1 Country Switzerland (100)

The other 100

2 100

3 in 100

4 and 100

5 100

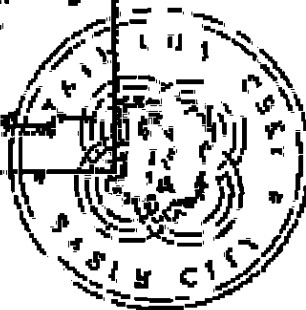
6 in 100

7 100

8 100

9 100

Heidi Fischer



CESION

10

Por buena y onerosa consideracion del cual se acusa recibo suficiente nosotros

1 Bernhard RISS y (2) Ulrich MIPPR

Domiciliados respectivamente en

1 Rue du Dr. Maggenc 44 68330 Illnauwilg Francos y

2 Amikastr 22 4125 Riehen Suiza

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/ el _____, y de acuerdo con la solicitud de Patente Internacional PCT _____, (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 (1) solicitud de patente presentada el 16 de diciembre de 2004 y de acuerdo con la solicitud número 0427603 G, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sus 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 derivadas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o más de las patentes mencionadas y (8) todas las 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 socios 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 todas las 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 mencionadas, 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 10 de noviembre de 2005
(Edo) Bernhard RISS (Firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 11 de noviembre de 2005
(Edo) Ulrich MEIER, (Firma ilegible) L.S.

CERTIFICACION

Yo el suscrito notario publico de Basilea Suiza certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del Sr Bernhard Ries ciudadano Francés domiciliado en Huningue, Francia del Sr Ulrich Meier ciudadano de Pfäfers/ZH Suiza, domiciliado Riehen, Alemania.

12

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación

Basilea Suiza, 2 de enero de 2006

(Firma) ilegible
Notario ilegible

Leg. ProL Nr 5/2006

ACTPTACION DE CESION

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

NOVARTIS AG

Por (Fdo) ELLA RUTSCHMANN

(Fdo) JUNE MENDEL

Cargo: Profesionales Administrativos

Fecha: 06 de enero de 2006

CERTIFICACION

13

Yo el suscrito notario publico de Basilea, Suiza certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de la señora Ella Rutschmann, ciudadana de Lotzwil Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza y de la señora June Violet Memel ciudadana de Grenchen/SO Suiza domiciliada en Arlesheim Suiza ambas actuando en nombre de NOVARTIS AC, en Basilea, Suiza, y las dos como las titulares del apoderado con sus firmas conjuntas

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación

BASILEA, Suiza, 12 de enero de 2006

(Firma) Notario de Basilea

Leg. Prot.Nr 11/2006

14

APOSTILLA

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

- 1 PAIS SUIZA
- 2 ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR DR. M. STALLHUTEN
- 3 EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
- 4 CERTIFICADO CON EL SELLO DE NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

- 5 EN BASILEA
- 6 EL 10 DE MAYO DE 2007
- 7 POR LA CANCELLERIA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
- 8 NO. 14798195
- 9 SELLO DE LA CANCELLERIA DE ESTADO
- 10 FIRMA HEIDI FISCHER (ILEGIBLE)

CERTIFICACION

Yo el suscrito notario publico de Basilea, Suiza certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del Sr Bernhard Riss, ciudadano Frances, domiciliado en Huningue Francia, del Sr Ulrich Meier ciudadano de Pfäffikon/ZH, Suiza, domiciliado Riehen, Alemania

15

Adicionalmente certifico por medio del presente la autenticidad de la firma de la señora June Violet Menzel, ciudadana de Grenchen/SO, Suiza, domiciliada en Arlesheim Suiza, y de la señora Ella Rutschmann ciudadana de Lotzwil (BE), Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza ambas actuando en nombre de NOVARTIS AG, en Basilea, Suiza, y las dos como las titulares del apoderado, con sus firmas conjuntas

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación

BASILEA, Suiza, 09 de mayo de 2007

(Firma) Dr M Stachelin
Notario de Basilea

Leg. Prot. Nr 839/2007

ES FIFI COPIA

BASILEA SUIZA a los 9 (nueve) días del mes de mayo de 2007

(Firma) Dr M Stachelin
Notario de Basilea

Leg. Prot. Nr 845/2007

HE
353

16

Joint

Patent Case PA/4 33891A

ASSIGNMENT

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

(1) Bernhard RISS and (2) Ulrich MEIER

respectively residing at

(1) Rue du Dr. Mangeney 44 68330 Huningue France and

(6) Arnikaseg 22 4125 Riehen, Switzerland,

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 58 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/ on

on _____ 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____, (2) said patent application(s) (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the GB patent application filed on December 16, 2004 and accorded Application Number 0427609.8, (5) all continuation(s) 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 incorporation certificates based on one or more of said patents and (8) all renewals, 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.

(Joint)

Patent Case PA14-33991A

17

We hereby authorize ASSIGNEES and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof

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.



Executed this 10 day of November, 2005

Bernhard RISS LS

Bernhard RISS

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

), ss.

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me

_____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument and acknowledged that he (she) executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

(Joint)

Patent Case PA/4 33991A

79

✓ Executed this 11th day of November 2011

Ulrich MEIER L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) S.S.

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____, known to me, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of Mr Bernhard Kiss, French citizen, residing in Huningue France, and Mr Ulrich Meier citizen of Pfaffikon/ZH, Switzerland, residing in Riehen, Switzerland

The authenticity of the signatures was established by comparison

BASEL, this 2nd (second) day of January 2006 (two thousand and six)

Samuel Schmid
Not

Leg Prot.Nr: 5 /2006

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

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

"MANUFACTURE PROCESS OF ORGANIC COMPOUNDS" signed by Bernhard RISS and

Ulrich MEIER this will certify that NOVARTIS AG accepts such Assignment

NOVARTIS AG

By
Name
Function



Ella Rutschmann

Administrative Professionals



June Mentel

Date 06.01.2006

Attestation

21

I the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of Mrs. Ella Rutschmann citizen of Lotzwil, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, and Mrs. June Violet Mental, citizen of Grenchen/SO Switzerland, residing in Alesheim, 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 12th (twelfth) day of January 2006 (two thousand and six)

21.1.06
NR

Leg Prot Nr 11 /2006

Attestation

22

I, the undersigned notary public of Basel Switzerland certify herewith the authenticity of the signatures of Mr Bernhard Riss French citizen residing in Huninge, France, and of Mr Ulrich Meier, citizen of Pfäffikon (ZH) Switzerland residing in Riehen Switzerland

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of Ms June Violet Mental, citizen of Grenchen (SO), Switzerland, residing in Arlesheim Switzerland, and Ms Ella Rutschmann, citizen of Lotzwil (BE) Switzerland residing in Basel, 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, Switzerland, this 9th (ninth) day of May 2007 (twothousandandseven)



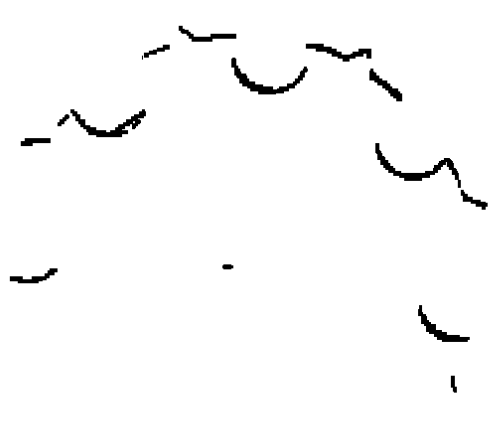
M. Staehelin, Notar

Leg Prot Nr 839 /2007

23
72

FOR TRUE COPY

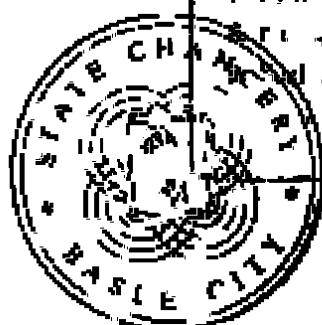
BASEL, Switzerland this 9th (ninth) day of May 2007 (two thousand and seven)



11 Stachal, Note

Leg Prot. Nr 845/2007

APPROPRIATE	
11 Stachal, Note	
This is the original of the document.	
2. Is a good copy	<i>[Signature]</i>
3. Is the original	<i>[Signature]</i>
4. Is the original	<i>[Signature]</i>
Certified 2007	
5. Is B. A. I. (B. A. I.)	6. Is
7. Is it a copy of the Canton of Basel Stadt	
8. Is it a copy of the Canton of Basel Stadt	
9. Is it a copy of the Canton of Basel Stadt	
10. Is it a copy of the Canton of Basel Stadt	
<i>[Signature]</i>	
Held Fischer	



**(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau**



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 84

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

(10) International Publication Number
WO 2006/063821 A1

(51) International Patent Classification

C071 219469 (2006.01) A61K-47/13 (2006.01)

CV7C 231/28 (2005.01) CV7D 245/26 (2005.01)

C97C 21324 (2106.01) C97C 21548 (2106.01)

(U) Designated State (unless otherwise indicated, for study

Kind of national protection available: AP AQ AL AM
AT AI* AZ BA BB BC BD BW BY BZ CA CH CN
CO CR CU CZ DE DK DM DL EL EE EG ES ET
GB GD GH GI GL GN GR HS HU ID IL IN IS JP KE
KG KM KN KP KR KZ LC LI LR LS LT LU LY
MA MD ME MK MN MW MX MY NA NL NZ
NO NZ OM PG PH PI PT RO RU SC SD SE SG
SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UY US
UZ VL VY YU ZA ZM ZW

(21) International Application Number:

KTTH2002013254

(2.) International Filing Date:

14 December 2005 / 14.12.2005

(15) 17th Language

Frage

(36) Publication Language:

Results

(30) Priority Date:

(H7750) 6 18 December 2024 (16.12.2024) CH

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional piston ring available). ARIPO (HW, OH, GM, KR, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, T2, UG, ZM, ZW), European (AM, A7, BY, KL, K2, MB, RU, TI, TM), European (AT, BH, SC, CH, CY, CZ, DL, DK, FR, ES, FI, FR, OH, OK, HU, IE, IS, IT, LX, TV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BP, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MR, NE, SN, TD, TG).

(7) Applicant for all designated States except AT, ES, NO, VARTIS AG [X] [X] [X] Liechtenstein 75, CH-4056 Basel (CH)

Designation under Rule 4J7

— as to applications submitted in April for and be granted a license (Hail & [7/11])

(71) Applicant (per AT conf.): NOVARTIS PHARMA GMBH
LATATE Drugstore Service AG, 230 Vienna (AT)

Published:

— a 4 international search report

- before the expiration of the time limit for amending the claim and to be republished in the event of receipt of amendments;

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): RISS, Bernhard
(PRT) Rue de St. Mammeys 44, F-6130 Hange
(IR) MPTR (Irish) (CUBH), Amharose 2,
CH-4123 Hohen CH

For two letter codes and other abbreviations, refer to the "Code and Street or County and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the *SI & Gazette*.

(74) Agente LIPHAKIFF Hamed et AL, Noventa AC, Campo-
de Intellectual Property, CIL-4002 Page 1 (CH)

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

(57) Abstract: The present invention relates to a method of preparing N-substituted maleimides or derivatives thereof and a new salt, hydrates and solvates. In particular the present invention relates to a method of preparing N-(5-chloromethyl) N-aminocrotylic acid (5-CNAC) and its corresponding disodium monohydrate.

25

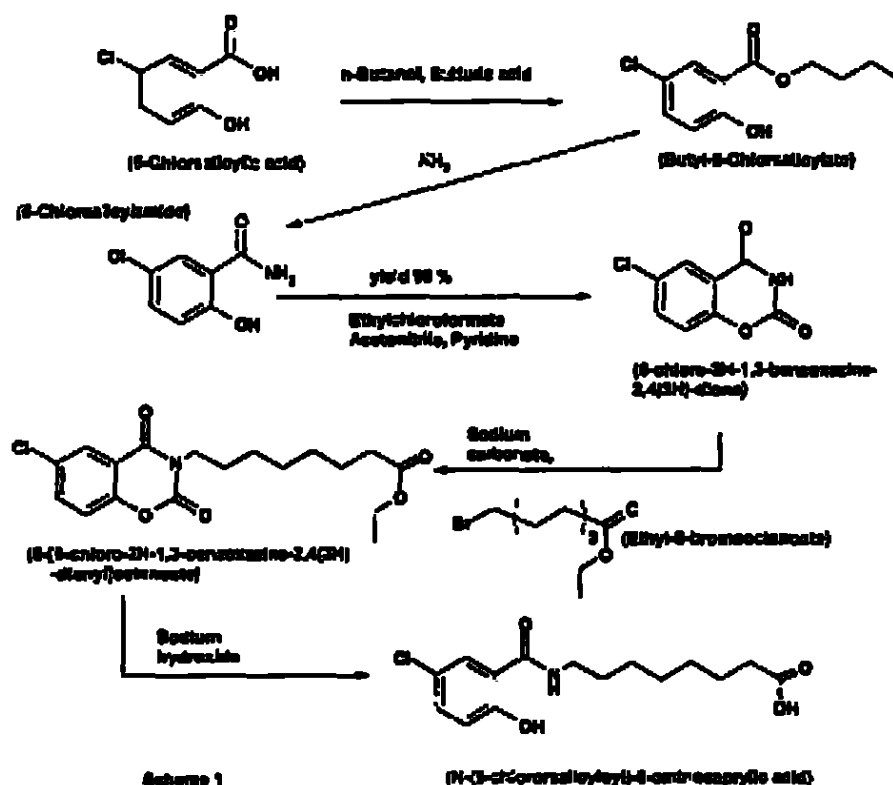
MANUFACTURE PROCESS OF N SUBSTITUTED SALICYLAMIDES

The present invention relates to a method of preparing N-substituted salicylamides or derivatives thereof and their salts, hydrates and solvates. 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.

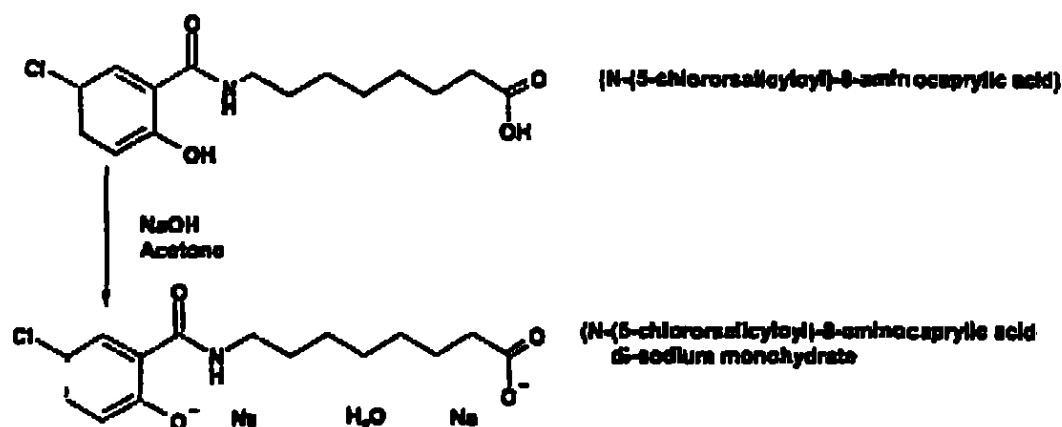
BACKGROUND TO INVENTION

Processes for preparing N-substituted salicylamides are disclosed in, for example WO00/59863 WO01/82208 and WO01/70219 and an example process for preparing 5-CNAC (an N-substituted salicylamide) that is known in the art is shown in Scheme 1



26

In addition a common method of producing the salt of the 5-CNAC in the presence of NaOH and acetone is as shown in Scheme 2



Scheme 2

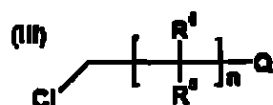
- 5 The present invention seeks improve the process of the prior art with a view to achieving a robust high yielding process suitable for producing bulk quantities of high quality product.

SUMMARY OF THE INVENTION

10

In a broad sense the present invention relates to a method of preparing *N*-substituted salicylamides or derivatives thereof and their salts. The method comprises reacting a chloro-substituted compound of formula (III) (as defined below) with capsam (5-chloro-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dione) or a derivative thereof as required in the presence of a source of bromide ions, for example an alkali metal bromine salt e.g. NaBr

15

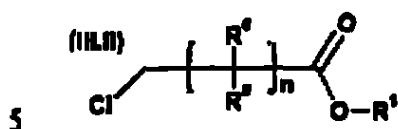


- wherein *n* is an integer from 1 to 8. Q represents a group readily convertible to a carboxylic acid moiety and R¹ and R² are independently selected from hydrogen, OH, NR³R⁴, halogen, C₁, C₂, C₃ or C₄ alkyl, C₁, C₂, C₃ or C₄ alkoxy, C₂, C₃ or C₄ alkenyl where R³ and R⁴ are each independently selected from hydrogen, -OH, C₁, C₂, C₃ or C₄ alkyl, C₁, C₂, C₃ or C₄ haloalkyl, C₁, C₂, C₃ or C₄ alkoxy, C₂, C₃ or C₄ alkenyl

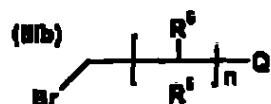
20

27

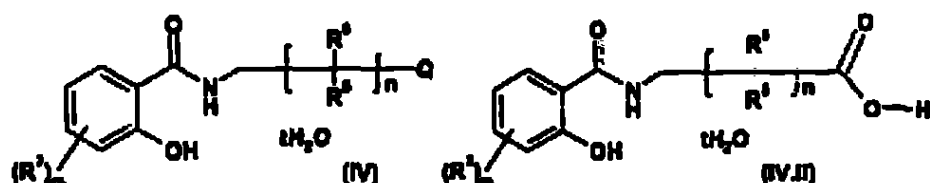
A preferred class of compounds of formula III have the formula III II as shown below



The presence of the alkali metal bromine salt (preferably NaBr) is believed to allow the formation of the bromo-substituted compound of formula (IIIb)



- 10 Furthermore the aforementioned method of the present invention provides a method of preparing an N-substituted salicylamide of formula (IV) and by means of for example an acid workup its corresponding free carboxylic acid (IV II)



15

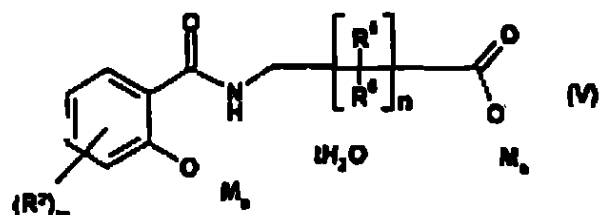
where l is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, m is 1, 2, 3 or 4 and R^2 or where $m > 1$ each R^2 independently is selected from -OH, NR^3R^4 , halogen, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 haloalkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkoxy, C_2 , C_3 or C_4 alkenyl and R^3 and R^4 are each independently selected 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_2 , C_3 or C_4 alkenyl

20

In another aspect of the invention, the alkali metal salt (V) of the N-substituted salicylamide is prepared in the presence of an aqueous solution of the alkali metal cation M_1 , for example Na^+ in an acetone/water mixture. Other suitable mixtures are any water miscible solvents, such as acetone/water, ethanol/water or acetonitrile/water

25

23



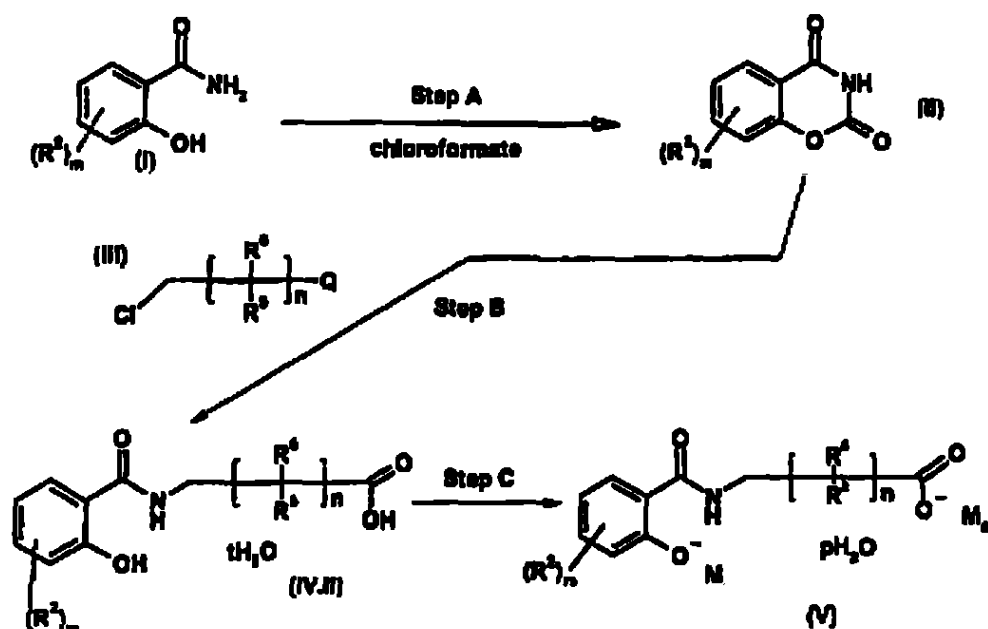
More specifically the method of the present invention employs a chloro substituted compound of formula (III.II) (as defined below), and especially a chloro-substituted ester. In particular the present invention relates to a method of preparing (N-5-chlorosalicyloyl)-8-aminocaprylic acid (5-CNAC) and its corresponding salts especially the disodium monohydrate. In a preferred embodiment, the method comprises reacting an alkyl chloro octanoate especially ethyl chlorooctanoate (ECO) with 6-chloro-carasalam in the presence of NaBr to form 5-CNAC. The disodium monohydrate salt is subsequently 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. In particular the compounds prepared for the present invention may be used for the delivering of pharmaceutically, physiologically, pharmacologically, radiologically or other active agents to a target in the body of a warm blooded animal.

20 DETAILED DESCRIPTION OF THE PRESENT INVENTION

A general reaction sequence according to the invention is shown in Scheme 3. In Scheme 3 there is shown a method of preparing N-substituted salicylamides or derivatives thereof (IV) and their salts (V) from the corresponding salicylamide (I) via the corresponding carasalam derivative (II) in the presence of the chloro-substituted compound (III).

29



Scheme 3

In reaction Scheme 3

- 1 is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6 and preferably 1 is 0; p is preferably 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6 and preferably p is 1. The hydrates tH_2O and pH_2O shown in Scheme 3 may alternatively be a solvate, a mixed hydrate and solvate or a mixed solvate.

n is an integer from 1 to 6 and preferably n is 5; m is 1, 2, 3 or 4 and preferably m is 1.

10

M is an alkali metal preferably M is Na or K. Most preferably the alkali metal M is Na (and therefore M^+ is Na^+). M may be present in the form M^+Y^- where Y^- is a basic counter-ion e.g. carbonate or hydroxide. Particularly preferably M^+Y^- is NaOH.

- 15 Q represents a group readily convertible to the carboxylic acid moiety of formula (IV.II). For example Q may represent a protected carboxylic acid group, the protecting group being removable, preferably in a final work-up stage in Step B. Thus Q is a moiety which does not participate in the reaction with the compound of formula (III) in Step B, but is subsequently readily convertible into the free carboxylic acid such as in acid work-up conditions.
- 20

30

R^2 or where $m > 1$ each R^2 independently may be 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_2 , C_3 or C_4 alkenyl.

- 5 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_2 , C_3 or C_4 alkenyl.

The respective R^3 and R^4 moieties 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 haloalkyl, C_1 , C_2 , C_3 or C_4 alkoxy, C_2 , C_3 or C_4 alkenyl.

- 10 The respective R^3 moieties may or may not be the same and likewise the respective R^4 moieties may be the same or different. Similarly the respective R^5 and R^6 moieties may be the same or different. In a preferred embodiment every R^5 and every R^6 is hydrogen.

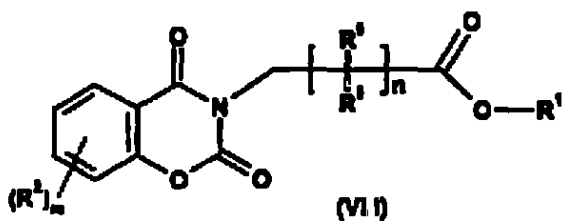
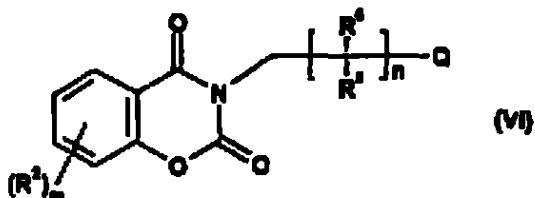
- 15 Halogen may be selected from chloro, fluoro, bromo and iodo. Most preferred is chloro.

It is preferred that m is 1 and that R^2 is halo. Preferably R^2 is chloro. It is still further preferred that when m is 1 R^2 is at the 5-position.

20

Step B may comprise one or more sub-steps in which intermediate compounds are formed but are most preferably not isolated. Such intermediates may include those identified below as compounds of formulae (IV I) and (VI).

25



The present invention may therefore provide an additional step of saponifying the reaction mixture containing (IV) to further react the intermediate having the formula (VI) to form the target molecule. This step may be carried out without the need to isolate either of the compounds of formula IV or VI.

Most preferably the compound of formula (III) comprises a compound of formula (III.I) below:



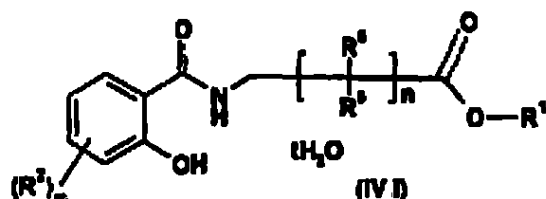
- In formula (III.I) in general terms, R^1 may be a protecting group for the carboxy moiety, more especially a group which is substantially inert to reaction with $-\text{NH}_2$ groups during step A but convertible thereafter to a carboxylic acid ($-\text{COOH}$) group. It is especially preferred that R^1 is selected from a linear or branched alkyl group containing 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, preferably 1, 2, 3 or 4 carbon atoms and particularly 1 or 2 carbon atoms, so that formula (III.I) represents an ester. In a particularly preferred embodiment, R^1 is ethyl (C_2). Thus the compound of formula (III.I) is most preferably an ester.

- A preferred compound of formula (III) and (III.I) is where n is 6 and each CR^aR^b is CH_2 , thus comprising a linear hexyl chain. One preferred compound comprises a 1-ethyl-8-chlorooctanoate (III.III):



A preferred class of compounds formed in the method of the invention having the general formula IV may be exemplified by the formula IV.I below:

22



where R¹ is a protecting group for the carboxy moiety. Such compounds are preferably intermediates which are not isolated.

5

In compounds shown herein, such as those of formulae (I) and (IV), which include a phenolic hydroxy group, the said group may be in the form of a salt, for example a sodium salt.

- 10 The phenolic hydroxy group may be present in the deprotonated form during reaction steps A and B where the presence of a base is required.

Reagents

- 15 The following discussion relates to the reagents that are preferably used in the present invention. Particular reaction conditions are discussed in a later section.

Step A

- 20 In Step A, the salicylamide (I) is converted into the corresponding carbamate derivative (II) by reaction with an excess of a chloroformate such as ethylchloroformate, n-propylchloroformate, i-propylchloroformate, n-butylchloroformate or t-butylchloroformate. Ethylchloroformate is particularly preferred. The reaction is preferably carried out in a two-phase system of an alkyl acetate/mild organic base/water. Preferably the mild organic base is substantially water insoluble.
- 25

Examples of an alkyl acetate are methyl acetate, ethyl acetate, n-propyl acetate, i-propyl acetate, t-butyl acetate. Most preferably the reaction is carried out in n-butyl acetate.

30

33

Examples of a mild organic base are pyridine and a pyridine derivative in particular an alkyl substituted pyridine for example a dialkylsubstituted pyridine, and more especially those pyridine derivatives which are substantially water insoluble. An example of a preferred pyridine derivative is 5-ethyl-2-methyl-pyridine

5

Particularly preferably the reaction is carried out in the two-phase system comprising n-butyl acetate/5-ethyl-2-methyl-pyridine/water in an excess (e.g. 20% excess) of ethylchloroformate. Most preferably the acetate-water ratio is about 1:1

10 Step B

Step B preferably comprises a series of sub-steps.

Step B1

15

Step B1 is the primary reaction step in which the carsalam or carsalam derivative of formula (II) reacts with the chloro-substituted compound (III). Preferably the chloro-substituted compound (III) is an ester and the reaction is carried out in the presence of a base such as sodium carbonate and an aprotic solvent such as a dialkylamide for example dimethylacetamide or dimethylformamide. Reaction in the presence of dimethylformamide is preferred. In addition a source of bromide ions, for example a catalytic amount of the alkali metal-bromide MBr for example KBr or NaBr especially NaBr is present.

20

25 The aprotic solvents suitable for use in this invention may include but are not limited to the following: nitrile 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 -lides), ester, cyclic ester and ether compounds (e.g. tetrahydrofuran, propylene carbonate, ethylene carbonate, gamma-butyrolactone, ethyl acetate, dimethyl ether), oxide and sulfoxide compounds (e.g. dimethylsulfoxide, acetone, sulfolane, dimethylsulfone).

30

34
39

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.

5 Step B2

In a second part of step B, an alkali metal salt, for example sodium hydroxide, is added to the reaction mixture together with water.

10 Step B3

In a third part of step B, an acid is added, for example sulfuric acid, together with an alkyl acetate, for example methyl acetate, ethyl acetate, n-propyl acetate, i-propyl acetate, t-butyl acetate. Most preferably the third part of step B is in the presence of ethyl acetate. Step B3 forms the free acid of formula (IV II).

15 of ethyl acetate. Step B3 forms the free acid of formula (IV II).

Step B4

In a preferred fourth part of Step B, the N-substituted salicylamide (IV II) is crystallised in an alcohol, for example ethanol/water, however other solvent might be suitable too, especially mixture of ethyl acetate, ethanol, water or acetone/water.

Step C

25 In step C, the N-substituted salicylamide of formula (IV II) is reacted with a strong base, for example sodium hydroxide, in the presence of acetone and water.

The processes of this invention, where carried out in the presence of a strong base, for example M_2Y , may be carried out in the presence of alkali metal or a saline earth metal hydroxides, hydrides, amides, alkanoates, phenolates, acetates, 30 carbonates, dialkylamides or alkylalkyl-amides, alkylamines, alkylenediamines, optionally N-alkylated, optionally unsaturated, cyclo-alkylamines, basic heterocycles, ammonium hydroxides, as well as carbocyclic amines.

35

Alkyl-alkali metals may be selected from, for example, methyl lithium, n-butyllithium or isobutyllithium optionally activated with tetramethylethylenediamine (TMEDA)

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

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

- 15 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

- 20 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

- 25 Amine-based organic bases also may be used and may be selected from, for example, 2,4,6-Trimethylpyridine, 2-tert-Butyl-1,3,3-tetramethylguanidine, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 2,3,4,6,7,8,9,10-Octahydropyrimidinol[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), 3,3,6,6,9-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-
- 30
- 35

36

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

5

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,
 10 carbonate hydride, lithium diisopropylamide potassium bis(trimethylsilyl)-amide,
 calcium hydride triethylamine diisopropylamine triethylenediamine
 cyclohexylamine N-cyclohexyl-N,N-dimethyl-amine N,N-diethylaniline pyridine 4-
 (N,N-dimethylamino)pyridine quinuclidine N-methyl-morpholine
 benzytrimethylammonium as well as 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undec-5-ene (DBU)

15

In the processes of this invention the preferred bases are alkali metal hydroxides
 and carbonates, for example sodium hydroxide and sodium carbonate

In preferred reaction conditions of step C the acetone:water ratio is about 3:1
 20 which may be increased up to 4:1 or even about 5:1 up to a highest level of about
 15:1 during the reaction by addition of further acetone to the reaction mixture.

It will be understood that in between addition of reagents and in particularly in
 between steps A, B or C or indeed between the various parts of step B
 25 evaporation filtration extraction and other final and/or preparatory steps may be
 conducted prior to commencing the next step

Conditions

30 Unless stated to the contrary the reaction steps of the present invention are most
 preferably conducted in an inert atmosphere for example under a nitrogen
 atmosphere

Step A

35

37

- In step A, the reaction mixture is cooled to 0-5°C during the addition of the chloroformate and the mixture is then slowly heated to reflux temperature and refluxed until the reaction has reached a sufficient degree of completion. Typically the reaction mixture is refluxed for about 3 to 7 hours and more especially for about 5 hours. The temperature of the reflux is dependent upon the alkyl acetate solvent present. A typical reflux temperature is in the range of 80 to 120°C

Step B

- 10 In step B1 after addition of all the components of the reaction mixture except the sodium carbonate the reaction mixture is heated to about 100°C. The addition of sodium carbonate then preferably takes place over about two hours.

In step B2, the reaction mixture of is heated to about 100°C

15

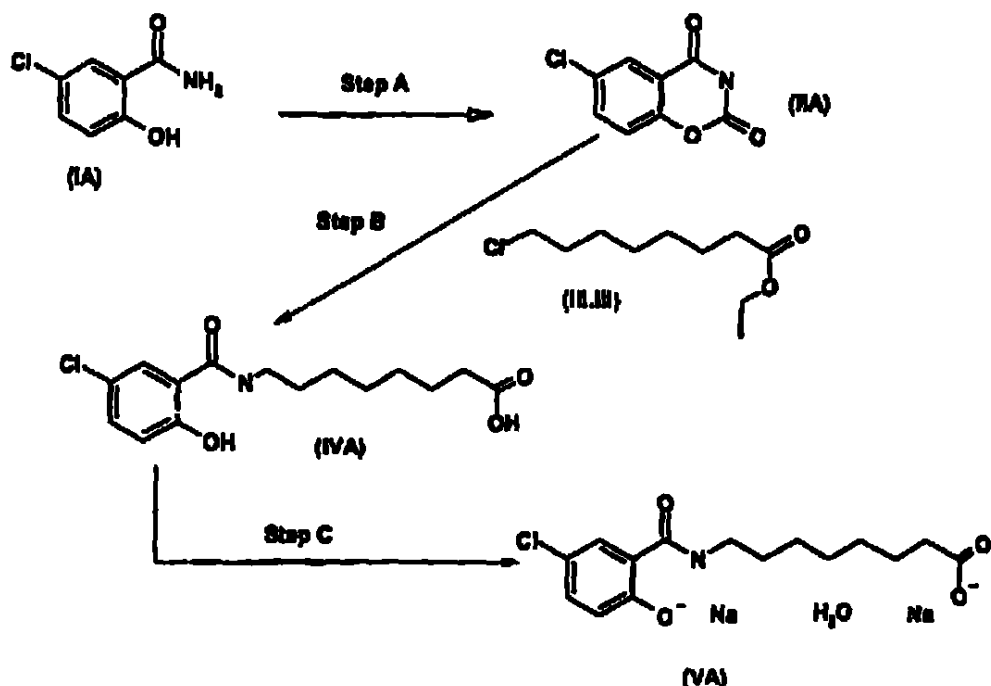
In step B3 the reaction mixture is cooled to about 60°C prior to the addition of the acid. Preferably a temperature of about 60°C is maintained throughout the reaction and this temperature is preferably maintained throughout any subsequent purification steps for example extractions

20

In step B4, the alcohol (preferably ethanol) is added at about 50-60°C and then the solution cooled to about 40-50°C. Finally the solution is cooled to about 0-5°C

- 25 In preferred embodiments, the present invention relates to a method of preparing N (5-chlorosalicyloyl)-8-aminocaprylic acid (5-CNAC) and its corresponding salts, in particular its disodium monohydrate. In one particularly preferred embodiment, 5-CNAC is prepared from 5-chlorosalicylic acid via 5-chloro cinnalam, in the presence of ethyl-8 chlorooctanoate (ECO) as shown in Scheme 4 below

38



Scheme 4

The reagents for steps A, B and C are as hereinbefore described in Scheme 3.

- 5 The most preferred reagents for processes described in the present invention, in particular for the process of Scheme 4 are as follows

10 In step A, the 5-chloro-salicylamide is reacted with ethylchloroformate (excess) in an n butyl acetate/water mixture with 5-ethyl-2-methyl-pyridine acting as the required organic base

15 In step B1 the 5-chloro-salicylamide is reacted with ethylchlorooctanoate in the presence of a sodium carbonate and NaBr (bromide ion source) in dimethylformamide. NaBr is believed to act catalytically. In step B2 the resulting product is treated with for example aqueous sodium hydroxide. Then, an acid preferably a mineral acid such as sulfuric acid is added followed by ethyl acetate. The crude product is recrystallised in ethanol.

In step C the 5-CNAC is treated with sodium hydroxide in an acetone/water mixture

39

preferably at a ratio of acetone:water of 3:1

5 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 when prepared by the method of the present invention for delivering active agents such as biologically or chemically active agents to a target.

10 A third aspect of the present invention relates to pharmaceutical compositions of the N-substituted salicylamides and derivatives thereof and salts thereof when prepared by the method of the present invention in particular the present invention relates to pharmaceutical compositions comprising 5-CNAC when the 5-CNAC is prepared by the method of the present invention

15 The disclosure hereinafter discusses the merits of the present invention primarily in terms of the synthesis of 5-CNAC. 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 extends to the N-substituted salicylamides of general formula IV. Thus the following discussion of the synthesis in terms of 5-CNAC merely
20 represents a preferred embodiment of the present invention which conveniently allows for comparisons between the present invention and the prior art. The skilled man will appreciate that the process of the present invention is not limited only to the synthesis of 5-CNAC.

25 A preferred synthesis of the present invention provides an improved procedure for obtaining 5-CNAC as compared to the prior art. It will be recalled that the prior art as described in Scheme 1 is a process in which the formation of 5-CNAC is achieved by reaction with ethyl-8-bromooctanoate in the presence of sodium carbonate and dimethylacetamide.

30 The synthesis of 5-CNAC of the present invention advantageously uses 5-chlorosalicylamide as a newly available starting material instead of 5-chlorosalicylic acid in the prior art, thus avoiding currently present in the prior art

35 The present invention also provides a new procedure for the synthesis of 8

chlorocarsalam, a key intermediate in the process for the manufacture of 5-CNAC in which a two-phase mixture (for example n-butyl acetate/water) with an alkyl substituted pyridine for example a dialkylsubstituted pyridine such as 5-ethyl-2-methyl-pyridine as the base is used. The use of pyridine as the mild organic base is not precluded in the present invention although it is not preferred. One particular advantage of using certain pyridine derivatives e.g. 5-ethyl-2-methyl-pyridine instead of pyridine in the prior art is that the former is recoverable under these conditions. In comparison, the prior art process uses a reaction mixture consisting of ethylchloroformate in acetonitrile with pyridine as the base, none being reported as recoverable.

The process of the present invention also achieves a major advantage over the prior art by the use of the two-phase system. This system enables the hydrolysis of unwanted intermediates caused by side reactions which in turn removes them from the reaction mixture and as a result provides a much purer final product.

In a preferred synthesis of 5-CNAC from the previously prepared 6-chlorocarsalam according to the method of the present invention ethyl-8-chlorooctanoate (ECO) is reacted with 6-chloro-carsalam in the presence of dimethylformamide and sodium carbonate (acting as the base) together with an amount of sodium bromide. These conditions are believed by the inventors to allow the formation of the more reactive ethyl-8-bromooctanoate (EBO) *in situ*. Sodium bromide can be recovered at the end of the reaction and in at least this sense the sodium bromide is believed to act catalytically. Therefore the process of the present invention has removed the need to use ethyl-8-bromooctanoate (EBO) directly as a starting material. EBO has known health and environmental concerns due to its highly reactive characteristics. Furthermore ECO is cheaper and more readily available than EBO.

The intermediate ester (or esters) formed by the aforementioned reaction is (a) most preferably not isolated but saponified immediately after concentration of the end reaction mixture. This saponification is advantageous in eliminating the necessity of isolation of the product, thereby increasing the likelihood of obtaining a higher yield. This can be contrasted with the corresponding stage of the prior art which required the isolation of 8-[6-chloro-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)dione]octanoate. The highly pure free acid is then obtained by extraction

and crystallisation.

Finally the formation of the disodium monohydrate is formed (Step C) by the addition of sodium hydroxide in an acetone/water mixture advantageously allows a crystallisation from a homogenous solution. In contrast to the emulsion of the prior art where sodium hydroxide is added to pure acetone. The homogenous solution allows large crystals to be obtained which might be dried on a standard rotary paddle

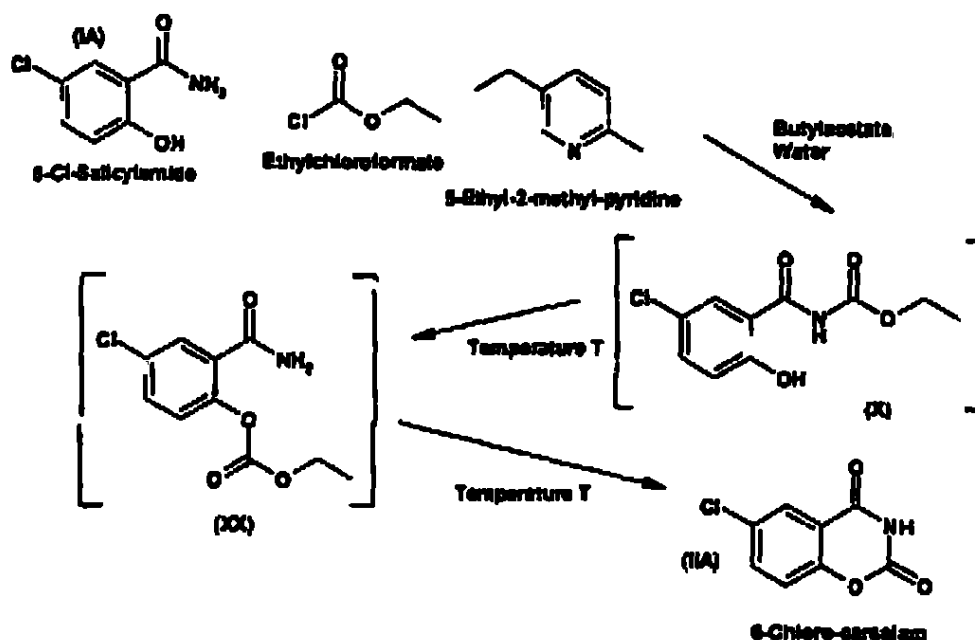
- 10 As a result of the changes implemented by the present invention (as exemplified for the above process for the synthesis of 5-CNAC), a new process has been developed that provides N-substituted salicylamides of formula IV especially 5-CNAC (IVA) in both a cost-effective manner and at high purity
- 15 The process of the present invention, using the synthesis of 5-CNAC as an example is described below in further detail with particular reference to Schemes 5 and 6 below

Step A

20

The temperature T as illustrated in Scheme 5 is preferably in the range of 80-120°C. Most preferably the temperature T is between 85-95°C. Particularly preferably the temperature T is 90°C.

22



Scheme 5

A notable weakness of the prior art process is that it mainly gives a product which contains up to 10 % of the starting amide (IA). A second weakness is that the process is run in acetonitrile and pyridine (as can be seen from Scheme 1) where both acetonitrile and pyridine are unsuitable for recycling. This is both commercially more costly and environmentally less desirable.

The corresponding step of the prior art process has two parts.

- (i) acylation with ethylchloroformate at 0 °C and
- (ii) ring closure at reflux (80 °C).

HPLC analysis of the products of the prior art process has shown that during the acylation mainly one intermediate is formed while the starting material disappears completely. Upon heating however a second, new intermediate is formed quickly which slowly goes over to the desired 6-chloro-carbazam together with some starting material. The first intermediate is the N-acylated salicylamide (X), and the second is the O-acylated derivative (XX) (via the phenolic OH).

In order to overcome the environmental problems associated with the prior art process, the inventors of the present invention first looked at an aqueous system using a base such as sodium hydroxide instead of pyridine. However it was found

43

that when running the reaction in an aqueous medium with for example sodium hydroxide or sodium carbonate instead of pyridine, after ring closure and the formation of compound IIA, much more starting material IA was present than in the prior art process suggesting that the reaction had not gone to completion or that
5 decomposition had occurred.

It was hypothesized that a further intermediate product is therefore formed which upon heating may revert back to the starting material. This could be the O-acylated amide, which is not separated by HPLC. This may be consistent with an increased
10 reactivity at the amide-oxygen atom, as it is usually the case with strong bases which favour O-acylation.

Another explanation could be the decomposition of 6-chlorocapsalam under basic conditions in the same manner as occurs in Step B (ring opening with sodium
15 carbonate at elevated temperature in dimethylformamide). However this explanation does not apply with pyridine. It was apparent, therefore, that mild organic bases were much to be preferred.

In order to overcome the aforementioned "incomplete" reaction problem, the present
20 invention provides a two-phase system. A preferred system is alkylacetate/organic base/water for example butylacetate/substituted-pyridine/water with an excess ethylchloroformate. Most preferred is n-butyl acetate/5-ethyl 2-methyl pyridine/water.

It is hypothesized that in presence of water hydrolysis of any unwanted
25 intermediates (for example the O-acylated intermediate) occurs rapidly allowing acylation at the desired N atom (an amide nitrogen) so long as there is enough chloroformate. Under these conditions (20 % excess ethylchloroformate and 30 % alkyl-substituted pyridine) only 1-2 % starting material is found after ring closure.

Since pyridine is not easily recovered from the aqueous mother liquors it is preferably replaced without loss of selectivity with a non-water soluble pyridine
30 derivative especially an alkyl pyridine, for example the non-water soluble 5-ethyl 2-methyl pyridine. The use of a non-water soluble alkyl-pyridine allows the base to be
35 recovered and so is preferred.

29

The organic acetate solvent may be selected from methyl acetate, ethyl acetate, n-propyl acetate, isopropyl acetate or n-butyrate. The preferred solvent is n-butyrate which azeotrope boils at about 90°C. This allows a fast reaction typically of about 4-5h at reflux. The reaction in other solvents, such as ethyl acetate or isopropyl acetate although successful, requires more time since the boiling points of these solvents are lower.

Butyrate is further preferred due to its low aqueous solubility characteristics. Since butyrate is substantially insoluble with water, it keeps IA in solution, thus yielding a very pure product (higher than 98%). This is purer than the prior art process in which a less pure product of a mixture of IA/IIA is given. The yield of the reaction is over 90%, which is similar to the prior art process, except that the higher purity of the present process means that the overall yield of the product IIA is higher for the present invention.

During ring closure, the mixture is preferably slowly (within two hours) heated from 0°C through to about 90°C and refluxed.

It is noted that in the process of the present invention, no over-alkylated carbamate (which could be formed when IIA reacts with ethylchloroformate) was observed, thus showing that excess reagent is destroyed before ring closure occurs, which is beneficial.

IIA is readily purified by refluxing it in ethyl acetate/water allowing removal of up to 10% starting material without loss of yield, should this be necessary.

By-products of Step A

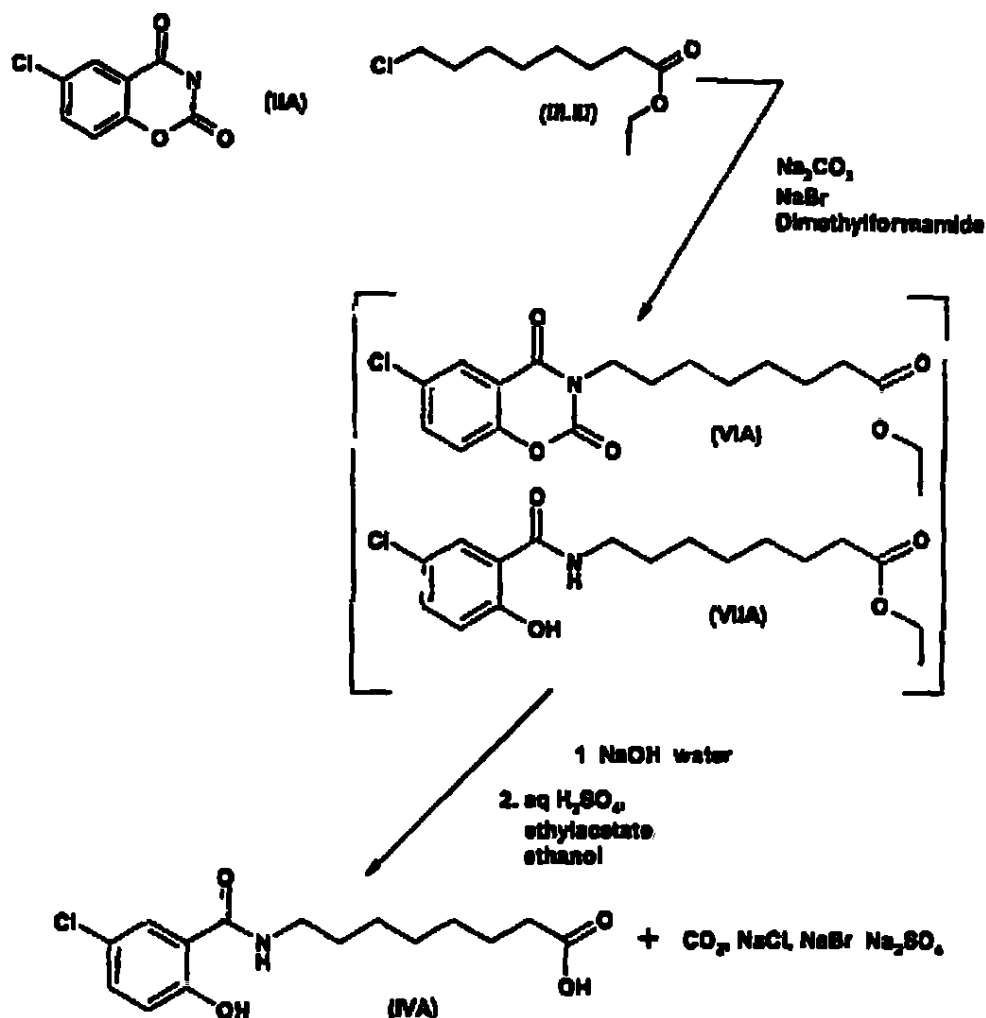
The corresponding 3,5-dichloro-isomer may be present in the starting material IA, leading to the 3,5-dichloro-isomer by-product. Preferably less than 1% and in particular less than 0.5% of the 3,5-dichloro-isomer is present in either the starting material or the final product, more preferably less than 0.07%.

Step B

Reference is made in particular to Scheme 6 below

5 The compound ethyl-8-bromo-octanoate (EBO) which is used in the prior art processes comes at a high cost, both financially and environmentally since not only is it relatively expensive to buy but also, due to its high reactivity, it is a potential mutagenic alkylating agent and so causes serious safety issues both for its use and its disposal. On the other hand, the chloro equivalent, ECO, is cheaper and, due to its lower reactivity, is less of an environmental problem and health hazard. The health, economic and environmental advantages of ECO therefore enhance the
10 benefits of the process of the present invention.

In the development of the process of the invention, the change from EBO to ECO initially posed significant problems during this alkylation/deprotection step, which
15 results in the free acid (IV II) or (IVA). These problems were however identified and overcome, as will be seen below, to establish the method of the present invention.



Scheme 8

It was found that compared to prior art, alkylation with only ECO present was slow at 80°C presumably due to the lower reactivity of the chlorine-reagent. Further, with prolonged reaction time (required to ensure completion) more side products were formed. For example, under the same conditions 0.1 % di-acid by-product was formed with EBO, and 7 % with ECO.

Increasing the temperature to 100°C increased the rate of the reaction but also increased the rate of decomposition of the carboxylate salt. In fact in presence of moisture, sodium carbonate does not give cleanly the carboxylate-sodium salt, it also

47

opens partially the ring producing the corresponding amide (IIA) which reacts at both positions O and N. The di-alkylated by-product which is thereby formed is not easily removed in the final step and the ester contaminates the final product. Formation of the di-alkylated product is therefore not desirable.

5

From experiments it was noted that only 2.2 % di-acid byproduct was generated with 1 eq. NaBr at 80°C in comparison to 7 % without NaBr.

- 10 Under the preferred, optimized conditions of 1 equivalent ECO and 2 equivalents sodium bromide and 0.55 equivalents sodium carbonate at 100 °C, the alkylation proceeds with 95 % selectivity accompanied by only about 2 % di-alkylation, less than 1 % O-alkylation and full consumption of ECO.

- 15 Finally, in order to prevent degradation of (IIA), in the laboratory scale synthesis, the base (typically sodium carbonate) and IIA are preferably first mixed together in an aprotic solvent (preferably dimethylformamide) and heated to 100 °C prior to a slow addition of (III III). With exemplary amounts being 0.95 equivalents of (III III), 0.5 equivalents base (typically sodium carbonate) and 0.1 equivalents of sodium
20 bromide, the present invention provides, reproducibly, an alkylation with about 95 % desired product (mixture of ring closed and opened ester), about 2 % di-alkylated ester and about 3 % remaining (IIA).

- 25 It was found that, where sodium carbonate is used as the base, mixing all the starting materials together at room temperature followed by heating at a given rate led to the uncontrolled release of CO₂ together with a transient thickness of the slurry which is not convenient.

- 30 Therefore, in an enhanced synthesis, all of the starting materials except sodium carbonate are mixed together. The resulting mixture is then heated up to 100 °C and only then is the sodium carbonate slowly added, preferably portion-wise or continuously in the solid form. No reaction occurs without sodium carbonate. The sole parameters to control are the amount and rate of base (sodium carbonate) addition.

35

48

For this alternative variation of the synthesis of the present invention, a slight excess of sodium carbonate is preferred (0.55 equivalents which corresponds to 1.05:1.1 equivalents base) and preferably the sodium carbonate is added over about 2 hours. This gives a reaction with only a minor side reaction (less than 1 % di-alkylation). In order to obtain more than 85% selectivity (i.e. 95% of the desired conversion) 1 equivalent of (III III) (instead of 0.98) and 0.2 equivalents sodium bromide (instead of 0.1 equivalents) are advantageously used.

Ring opening occurs by the end of the reaction of step B1 although this tends not to be complete and is believed to be dependent on the amount of excess of sodium carbonate used. Typically at least 30-50% ring opening occurs by the end of the reaction step, making the isolation of the pure intermediate (VIA) undesirable. Advantageously however saponification and completion of the ring opening are then carried out immediately in the same vessel since after saponification both intermediates (VIA and VIIA) give the desired product, IVA. Thereby one single product IVA (5-CNAC free acid) is obtained which can be isolated after acidification.

To optimize the saponification so avoiding isolation of the intermediate preferably the solvent should be eliminated totally by distillation. In order to do this, it is preferred to use dimethylformamide instead of dimethylacetamide, since DMF has a lower boiling point.

The solvent is removed by distillation under vacuum at 100°C leaving an oily heterogeneous residue. The latter was mixed with water and treated at 80-100°C with excess sodium hydroxide. Ring opening and saponification are very rapid. After saponification the solution was cooled to 80 °C neutralized with sulfuric acid to pH 8-9 and afterwards diluted with ethylacetate.

Thereafter the pH was lowered to 2-3 allowing the product to go into the organic phase. The water phase is discarded and the organic phase is washed with water. Then fresh water was added and the ethylacetate distilled off under normal pressure leaving IVA as a suspension in water. At that stage or even before isolation of the crude product is possible.

49

The aqueous suspension was diluted with ethanol which allowed the dissolution of the acid (IVA) at around 60 °C. To this solution is added an amount of sodium hydroxide which was revealed to be necessary to keep the di-acid by-product in the solution (and thus not contaminate the crystallisation process). Upon cooling pure
5 IVA crystallizes out of the solution. It is collected by centrifugation at 0°C and dried under vacuum at 60°C. Preferably the di-acid is present below 0.6 %

The above crystallization of IVA is optimized in such a way to remove the by products (mainly remaining starting material di-acid and in some cases the dimer)
10 Preferably the final product, IVA, is greater than 99% pure with less than 0.2% of the dimer present.

By-products of Step B

15 (III III) (ethyl-8-chlorooctanoate)

Preferably the ethyl-8-chlorooctanoate does not contain any dichlorohexane. It has been shown that in a sample containing up to 1 % dichlorohexane plus other by product, the dichlorohexane reacts with IIA to form a dimeric by-product, which is as has been mentioned before extremely difficult to separate out from the final acid
20 product (IVA). Particularly preferably ethyl-8-chlorooctanoate at >99 % purity with less than 0.1 % dichlorohexane is used.

Where sodium carbonate is used it must be highly pure since impure compound can lead to incomplete reaction, extended ring opening and excessive di-alkylated by-
25 product formation.

A possible by-product is the 5-CNAC ethylester which may be formed due to incomplete saponification or formed by esterification of the free acid during the end crystallization from ethanol/water
30

Further as indicated earlier there may be residual IA, the corresponding 5-chlorosalicylic acid and the so-called "dimer" if more than 0.1 % dichlorohexane is present in (III III).

35 With 0.1 % dichlorohexane in (III III) it is predicted that the dimer contamination

50

could be about 0.3 % in IVA and below 0.1 % in (VA).

5 In order to further purify (IVA), if required, an additional extraction with butylacetate after the saponification and partial neutralization may be conducted. At that stage at pH 8-9, IVA is still water soluble (as its mono sodium salt) whereas the dimer which cannot make a salt at this pH (no carboxylic acid), may be extracted. The main drawback of this modification is that a large amount of butylacetate is necessary to obtain a phase separation.

10 Other, potential impurities like chlorine isomers in the aromatic ring and C7-C8 homologues of the alkyl chain may theoretically be present in small quantities (less than 0.05%) but preferably are already excluded due to their control in the starting materials.

15 In order to keep by-products to the minimum, it is preferred that, in particular, the following parameters are regulated, as hereinbefore described:

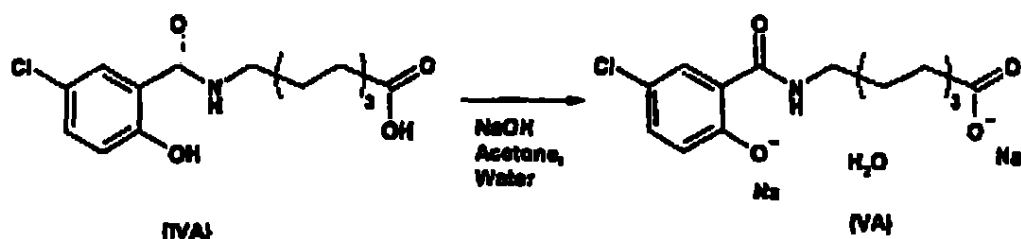
- Quality and amounts of starting materials: (IIA) (III, III') base (such as sodium carbonate), bromine salt (such as sodium bromide)
- Temperature of the reaction mixture and rate of sodium carbonate addition
- 20 • Distillation of the aprotic solvent (such as DMF) and amount of strong base (e.g. sodium hydroxide) (saponification)
- Ratio ethanol/water and amount sodium hydroxide during crystallization.

25 Furthermore, the quality and relative amounts of starting materials are important for the quality of (IVA). Too much (III, III') and sodium carbonate (or too little IIA) is likely to have a direct impact on the amount of di-alkylated by-product formed, which to a certain extent is removed on the crystallization and potential rework. However, a drop in the yield may also play a role in the formation of by-products. For example, for about 20 % less yield, 10 % over alkylation has been observed.

30 The present invention has therefore revised and improved the process of the prior art, and provided a "one pot" process to enable an increase in the yield by as much as 20 percentage points (about 84 % versus 64 %) with equal or better purity.

35 Step C

51



Scheme 7

- 5 The prior art crystallization techniques had the following disadvantages:
Crystallization occurred under reflux from an emulsion (after addition of
concentrated sodium hydroxide to 5-CNAC free acid in acetone) without seeding.
Therefore no control of the crystallization was possible although it might be that a
certain thermodynamic equilibrium is obtained under these crystallization conditions
10 preventing such a control

The present invention has provided a crystallisation technique in which the N-
substituted salicylamide (IV IV II and IVA) crystallises in an acetone/water mixture
in the presence of an alkali metal base especially sodium hydroxide. Independent
15 from the reaction conditions, a polyhydrate, for example a hexahydrate, of IV IV II
or IVA crystallizes first in the acetone/water mix, which then forms the monohydrate
V or VA upon drying. Usually the wet cake contains about 12 % water which is
consistent with 2-3 molecules of water per 5-CNAC molecule.

- 20 Crystallization with only one equivalent water may be achieved using sodium
methoxide. This may give a solvate which corresponds to a different crystal
modification.

Step C is itself inventive. In the preferred method steps compound (IV II or IVA)
25 acetone and water are combined. The acetone/water ratio may be from about 5:1
w/v to about 15:1 w/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 w/v to 4:1 w/v such as 3:1 w/v) suitably keeping the
30 temperature at a moderately elevated level (e.g. 45°C-55°C). The salt is then

52

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

It was observed that crystallization and stirring which occurred at higher temperatures (40-50°C) afforded larger crystals (up to 500 micron). Further crystallisation at about 0°C provides different crystal types to those at higher temperatures

In an alternative crystallisation process, the crystallisation is conducted from 2 pentanone at 80 °C

Preferably crystallisation occurs, with seeding at 45-50°C followed by the addition of more acetone at the same temperature, then cooling to 0°C to give the desired polymorph. A particularly favourable polymorph is obtained by prolonged stirring over 24 h at 0°C

The resulting salt, V or VA is preferably > 99 % pure without any by-product over 0.1 %

The theoretical amount of water in VA should be 4.8 % calculated for a monohydrate. In fact the water content depends of the conditions and duration of drying. At 80-100-mbar pressure and 40-55°C no over-drying occurs. However to avoid any risk it is recommended to check the water content during the drying process. Further it appeared in some cases that the residual amount of acetone after drying was over the established limit of 0.5 %

In order to keep by-products to the minimum it is preferred that, in particular the following parameters are regulated as hereinbefore described

- The amount and quality of the alkali metal base (sodium hydroxide)
- The temperature of seeding and crystallization

- The rate of saturation
- The rate of cooling
- The time of agitation at 0°C
- The drying procedure.

5

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.

10

In the processes of the present invention, it is contemplated that wherever desired one or more protecting groups may be present in the compounds for one or more of the functional groups that are not to participate in a particular reaction or reaction step or stage or that would interfere with the reaction.

15

The protection of functional groups by such protecting groups, suitable reagents for their introduction, suitable protecting groups and reactions for their removal will be familiar to the person skilled in the art. Examples of suitable protecting groups can be found in standard works, such as J. F. W. McOmie, 'Protective Groups in Organic Chemistry', Plenum Press, London and New York 1973; in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis', Third edition, Wiley, New York 1999; in 'The Peptides', Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981; in 'Methoden der organischen Chemie', Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974; in H.-D. Jakubke and H. Jeschke, 'Aminosäuren, Peptide, Proteine', Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982; and/or in Jochen Lehmann, 'Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate', Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

- 20 Suitable hydroxy protecting groups are especially selected from those of the acryl or ester type, e.g. lower alkanoyl, such as formyl, acetyl or isobutyryl, benzoylformyl, chloroacetyl, dichloroacetyl, trichloroacetyl, trifluoroacetyl, methoxyacetyl, phenoxycetyl, phenylacetyl, p-phenylacetyl, diphenylacetyl, 2,6-dichloro-4-methylphenoxycetyl, 2,6-dichloro-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxyacetyl, 2,4-bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxyacetyl, chlorodiphenyl-acetyl, 3-phenylpropionyl, 4-
- 30

- azidobutyryl 4-methylthiomethoxybutyryl (E) 2-methyl-2-butenyl 4-nitro-4-methylpentanoyl 4-pentenoyl 4-oxopentanoyl 4,4-(ethylenedithio)-pentanoyl 5-[3-bis(4-methoxyphenyl) hydroxymethylphenoxy]acryloyl pivaloyl crotonoyl monosuccinyl benzoyl p-phenylbenzoyl 2,4,6-trimethylbenzoyl 2-
- 5 (methylthiomethoxy-methyl)benzoyl 2-(chloroacetoxy-methyl)benzoyl 2-[2-chloroacetoxy]ethylbenzoyl 2-[(2-benzyloxy)ethyl]benzoyl 2-[2-(4-methoxybenzyloxy)ethyl]benzoyl 2-iodobenzoyl o-(di-bromomethyl)benzoyl o-(methoxycarbonyl)benzoyl 2-chlorobenzoyl 4-bromobenzoyl 4-nitrobenzoyl alkoxy-carbonyl such as methoxycarbonyl ethoxycarbonyl isobutoxycarbonyl
- 10 methoxymethylcarbonyl 9-fluorenylmethoxycarbonyl 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl 1,1-dimethyl-2,2,2-trichloroethoxycarbonyl 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl 2-(phenylsulfonyl) ethoxycarbonyl 2-(triphenylphosphino)ethoxycarbonyl vinyloxycarbonyl allyloxycarbonyl p-nitrophenoxycarbonyl benzyloxycarbonyl p-methoxybenzyloxycarbonyl 3,4-dimethoxy benzyloxycarbonyl o-
- 15 nitrobenzyloxycarbonyl p-nitrobenzyloxycarbonyl dansylethoxycarbonyl 2-(4-nitrophenyl)ethoxycarbonyl 2-(2,4-dinitrophenyl)ethoxycarbonyl 2-cyano-1-phenylethoxycarbonyl 8-benzylthiocarbonyl 4-ethoxy-1-naphthylethoxycarbonyl 3,6-dimethoxybenzoinyloxycarbonyl 2-methylthiomethoxyethoxycarbonyl N-phenylcarbamoyl dimethylethylphosphinothioyl methylthiocarbonyl N,N,N',N'
- 20 tetramethylphosphoro-diamidoyl sulfonyl methanesulfonyl benzenesulfonyl toluenesulfonyl 2-[(4-nitrophenyl)-ethyl]sulfonyl allylsulfonyl 2-tomylbenzenesulfonyl nitroxy or protecting groups of the ether type such as methyl subathuned methyl preferably lower alkoxy-methyl especially methoxymethyl (MOM) methylthiomethyl (phenyldimethylsilyl)methoxymethyl benzyloxy-methyl p-
- 25 methoxybenzyloxymethyl p-nitrobenzyloxymethyl gualacolmethyl tert-butoxymethyl 4-pentanyloxymethyl silyloxymethyl lower alkoxy-lower alkoxy-methyl especially 2-methoxyethoxymethyl (MEM), 2,2,2-trichloroethoxymethyl 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl or menthoxymethyl tetrahydropyranyl 3-bromo-tetrahydropyranyl tetrahydrothiopyranyl 4-methoxythiopyranyl 1-
- 30 methoxycyclohexyl 4-methoxytetrahydrothiopyranyl 3,5-dioxy-4-methoxy-tetrahydrothiopyranyl 1-[(2-chloro-4-methyl)phenyl]-4-methoxypiperidin-4-yl 1-(2-1,4-dioxaphenyl)-4-methoxypiperidin-4-yl 1,4-dioxan-2-yl tetrahydrofuranyl tetrahydrothio-auranyl 2,3,5a,4,5,6,7,7a-octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-
- 35 methanobenzofuran-2-yl substituted ethyl such as 1-ethoxyethyl 1-(2-chloroethoxy)ethyl 1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]ethyl 1-methyl-1-methyl-

55

- benzyloxyethyl 1 methyl-1 benzyloxy 2 fluoroethyl 1 1 methyl-1 phenoxyethyl
 2 2 2-trichloroethyl 1 1-dianlyl-2 2,2-trichloroethyl 1 1 1 3 3 3-hexafluoro-2
 phenylisopropyl 2-trimethylsilylethyl 2-(benzylthio)ethyl 2 (phenylselenyl)ethyl tert-
 butyl silyl or propargyl substituted phenyl ethers such as p-chlorophenyl p-
 5 methoxyphenyl p-nitrophenyl 2,4-dinitrophenyl or 2,3,5,6-tetrafluoro-4
 (trifluoromethyl)-phenyl benzyl substituted benzyl such as p-methoxybenzyl 3,4-
 dimethoxybenzyl o-nitrobenzyl p-nitrobenzyl p-halo-benzyl e.g p-bromobenzyl
 2,6-dichlorobenzyl p-cyano-benzyl p-phenylbenzyl 2,6-difluorobenzyl p-
 azido-benzyl 4-azido-3-chlorobenzyl 2-trifluoromethylbenzyl or p
 10 (methylsulfinyl)benzyl 2 or 4-oleoyl 3-methyl 2-picolyl 2-quin-olinylmethyl 1
 pyrenylmethyl diphenylmethyl p,p-dinitrobenzhydryl 5-dibenzosuberyl
 triphenylmethyl a-naphthylidiphenylmethyl p-methoxyphenyldiphenylmethyl di(p-
 methoxy phenyl)p-phenylmethyl tri(p-methoxyphenyl)methyl 4 (4
 bromophenacyloxy)phenyl-diphenylmethyl 4,4 4 tris(4,6-dichloroph
 15 halimidophenyl)methyl 4,4 4-tris(iso-vulnol-oxymethyl)methyl 4,4 4
 tris(benzyloxyphenyl)methyl 4,4-dimethoxy 3-[N (imidazolyl-me- thyl)]methyl
 4,4-dimethoxy-3-[N (imidazolylethyl)carbamoyl]methyl 1 1-bis(4-methoxy phenyl)-1
 pyrenylmethyl 4-(17-tetrahydrobenzo[a,c,g]-fluorenylmethyl)-4,4-dimethoxymethyl
 9-anthryl 8-(8-phenylazanahenyl 9-(9-phenyl 10-oxo)anthryl 1 3-benzodithiolan 2
 20 yl 5,5-dioxolane silyl ether type such as tri-lower alkylsilyl e.g trimethylsilyl
 triethylsilyl triisopropylsilyl dimethylisopropylsilyl diethylisopropylsilyl
 dimethylhexylsilyl tert-butyl dimethylsilyl or di-tert-butylmethylsilyl tert-
 butyl diphenylsilyl triphenylsilyl diphenylmethylsilyl tris(trimethylsilyl)silyl (2-
 hydroxyethyl)dimethyl silyl (2-hydroxyethyl)-diisopropylsilyl tert
 25 butylmethoxyphenylsilyl or tert-butoxydiphenylsilyl

Carboxy-protecting groups are especially ester forming enzymatically and/or
 chemically removable protecting groups preferably enzymatically and/or chemically
 removable protecting groups such as heptyl 2-N-(morpholinoethyl) cholnyl
 30 methoxyethoxyethyl or methoxyethyl or those which are primarily chemically
 removable e.g alkyl such as lower alkyl especially methyl ethyl substituted lower
 alkyl (except for benzyl and substituted benzyl) such as substituted methyl
 especially 9-fluorenylmethyl methoxymethyl methoxy ethoxymethyl
 methylthiomethyl 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl benzyloxymethyl pivaloyloxymethyl
 35 methyl phenylacetoxymethyl triisopropylsilylmethyl 1 3-dithianyl 2-methyl

- dicyclopropyl-methyl acetyl phenyl p-bromophenacyl p-methylphenacyl, p-methoxyphenacyl, des-1-carbamidomethyl, p-azobenzene-carboxamidomethyl, N-phthalimidomethyl or 4-picolyl, 2-substituted ethyl, especially 2-iodo-, 2-bromo- or 2-chloro-ethyl, 2,2,2-trichloroethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-methylthioethyl, 2-(p-nitrophenyl)sulfonyl, 2-(p-toluenesulfonyl)-ethyl, 2-(2-pyridyl)ethyl, 2-(p-methoxyphenyl)ethyl, 2-(diphenylphosphino)ethyl, 1-methyl-1-phenylethyl, 2-(4-acetyl-2-nitrophenyl)ethyl, 2-cyanoethyl, tert-butyl, 3-methyl-3-pentyl, 2,4-dimethyl-3- or omega-chloro-lower alkyl, especially 4-chlorobutyl or 5-chloropentyl, cyclooctyl, cyclohexyl, lower alkenyl, especially allyl, methallyl, 2-methylbut-3-en-2-yl, 3-methylbut-2-enyl or 3-buten-1-yl, substituted lower alkenyl, especially 4-(trimethylsilyl)-2-buten-1-yl, cinnamyl or alpha-methylcinnamyl, lower alkynyl, such as prop-2-ynyl, phenyl, substituted phenyl, especially 2,6-dialkylphenyl, such as 2,6-dimethylphenyl, 2,6-diisopropylphenyl, 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenyl, 2,6-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl, p-(methylthio)-phenyl or pentafluorophenyl, benzyl, substituted benzyl, especially biphenyl-methyl, diphenyl-methyl, bis(o-nitrophenyl)methyl, 9-anthrylmethyl, 2-(9,10-dioxo)anthrylmethyl, 5-dibenzo-suberyl, 1-pyrenylmethyl, 2-(trifluoromethyl)-6-chromonylmethyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, p-bromobenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, 2,6-dimethoxybenzyl, 4-(methylsulfinyl)benzyl, 4-sulfobenzyl, 4-azidomethoxybenzyl, 4-(N-[1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxo-cyclohexylidene)-3-methylbutyl]amino)benzyl, alperonyl or p-polymer-benzyl, tetrahydro-pyrenyl, tetrahydrofuran-yl, or silyl radicals, such as tri-lower alkylsilyl, especially trimethylsilyl, methylethyl, tert-butyl-dimethylsilyl, isopropyl-dimethylsilyl or di-tert-butyl-methylsilyl, or phenyl-di-lower alkylsilyl, such as phenyl-dimethylsilyl, alternatively a carboxy group can also be protected in the form of an oxazolidine, 2-alkyl-1,3-oxazolidinyl, 4-alkyl-5-oxo-1,3-oxazolidinyl or 2,2-bis(trifluoroalkyl)-5-oxo-1,3-oxazolidinyl radical.

- Amide-protecting groups are especially allyl, tert-butyl, N-methoxy, N-benzyloxy, N-methylthio, triphenylmethylthio, tert-butyl-dimethylsilyl, triisopropylsilyl, 4-(methoxymethoxy)phenyl, 2-methoxy-1-naphthyl, 9-fluorenyl, tert-butoxycarbonyl, N-benzyloxycarbonyl, N-methoxy- or N-ethoxy-carbonyl, toluenesulfonyl, N-butan-1-yl, 2-methoxycarbonylmethyl, or especially alkyl, such as lower alkyl, or more especially substituted alkyl, especially benzyl, benzyl substituted by one or more radicals selected from lower alkoxy, such as methoxy, lower alkanoyloxy, such as acetoxy, lower alkylsulfinyl, such as methylsulfinyl, dicyclopropylmethyl,

57

methoxymethyl, methylthiomethyl and N benzoyloxymethyl or
 bis(trimethylsilyl)methyl trichloroethoxymethyl tert-butyldimethylsilyloxymethyl
 pivaloyloxymethyl, cyanomethyl benzyl, 4-methoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl,
 3,4-dimethoxybenzyl 2-acetoxy-4-methoxy benzyl o-nitrobenzyl bis(4-
 5 methoxyphenyl)phenylmeth- yl, bis(4-methylsulfonylphenyl)methyl pyrrolidinomethyl
 diethoxymethyl 1-methoxy-2,2-dimethylpropyl or 2-(4-methylsulfonyl)ethyl

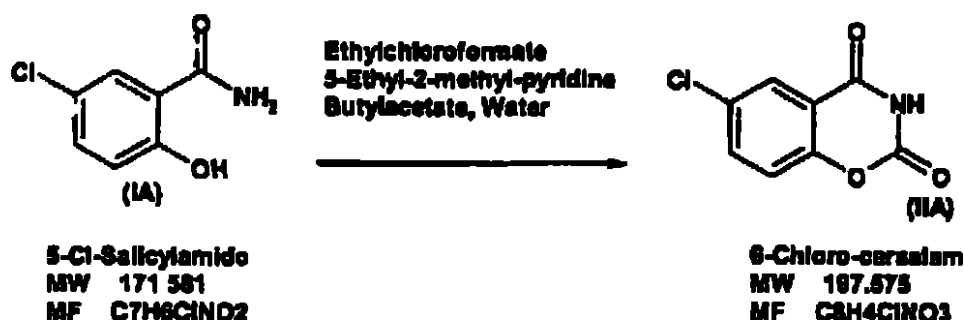
It is characteristic of protecting groups that they are simple to remove (that is to say
 without undesirable secondary reactions taking place) for example by solvolysis
 10 reduction photolysis or alternatively under conditions analogous to physiological
 conditions for example enzymatically Typically the protecting and activating steps
 are performed simultaneously

The process of the present invention will now be further described in the following
 15 examples for the synthesis of 5-CNAC

Examples

Example 1. Preparation of 6-chloro-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dione

20

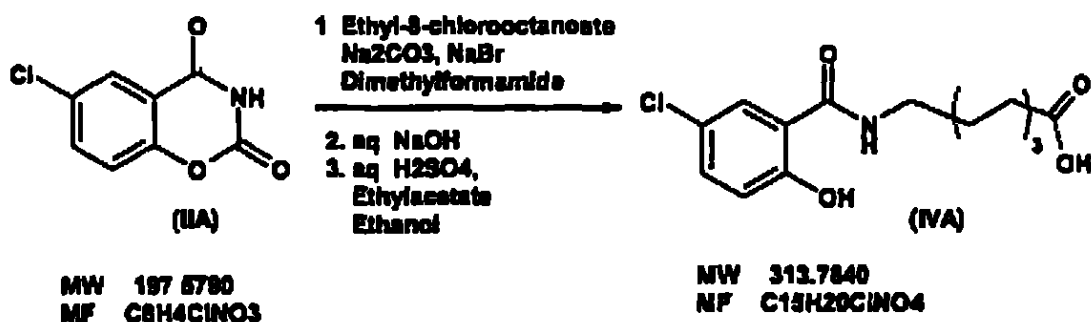


25 5-chlorosalicylamide (300 g 1.75 mol) and water (800 ml) were placed in a 3 litre 4-
 neck round-bottomed flask under a nitrogen atmosphere and stirred. 5-ethyl-2-
 methyl-pyridine (284 g 2.27 mol) and n-butyl acetate (800 ml) were added to the
 mixture. The mixture was cooled to 0-5 °C (jacket -10 °C) and dropwise addition of
 ethyl chloroformate (233 g 2.10 mol) was started. This addition continued over a
 period of approximately one hour. When the addition was completed the reaction

58

- mixture was slowly heated (in about two hours) to reflux and kept under reflux for an additional period of about 5 hours (jacket 110°C Internal temperature (IT) 90 °C). The resulting slurry was allowed to cool to room temperature and hydrochloric acid (28 ml, 37 % m/m, 0.34 mol) was added and the mixture stirred for about 30 minutes. The resulting slurry was vacuum filtered the filter cake was washed with *n*-butyl acetate followed by water (800 ml) and was allowed to dry overnight *in vacuo* at 60 °C. 321 g (93 %) of 6-chloro-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dione (6-chloro carsalam) was isolated after drying.

10 **Example 2: Preparation of N-5-(chlorosulfonyl)-8-aminocaproic acid (5-CNAC)**



- 6-chloro-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dione (180.5 g, 0.91 mol), sodium bromide (18.7 g, 0.18 mol) and dimethylformamide (840 ml) were placed in a 3 litre 4-neck round bottomed flask under a nitrogen atmosphere and stirred. Ethyl-8-chlorooctanoate (188.3 g, 0.911 mol) was added in one portion, and rinsed with dimethylformamide (60 ml). The mixture was heated up to 100-105 °C (jacket 120°C) and anhydrous sodium carbonate (51.7 g, 0.47 mol) was added portion wise over a period of 2 hours. After the reaction was complete the solvent was distilled off under reduced pressure (80-20 mbar internal temperature 75-120°C, jacket 100-130°C) to leave an oily residue. Water (700 ml) was added at 85-95°C over 10-20 minutes followed by sodium hydroxide (380 ml, 30 % w/w) followed by a rinse with 20ml of water. The mixture was stirred for two hours at 85-100°C then sulfuric acid (80 ml 50 % w/w) was added at 80-85°C until the pH of the mixture was between 8 and 9 then ethyl acetate (700 ml) was added at 80-85 °C over 30 to 60 minutes. Then more sulfuric acid (221 ml 50 % w/w) was added at 80-85 °C over a period of one hour until the pH of the mixture was between 2 and 3.5. Afterwards the two phases were allowed to separate. The aqueous phase was discarded and

59

- the remaining organic phase washed with water (300-360 ml) at 80-85 °C. Then water (500 ml) and sodium hydroxide (10.8 g, 30 % w/w and 40 ml of water) followed by a rinse of 20 ml of water were added (in order to remove small amount of *N*-O-5 (chlorosalicyloyl)-*o*-chloranilic acid by-product), and the organic solvent distilled off under atmospheric pressure (jacket 110-120 °C IT 80-100 °C). To the resulting suspension ethanol (1500 ml) was added at 50-55 °C. The clear solution was allowed to cool down to 40-45 °C and seed crystals (0.12 g) were added and the solution stirred for 20 to 30 minutes until crystallisation was set on. Cooling was continued down to 0-5 °C in a period of 1-2 hours. The solid was collected by vacuum filtration and washed with ethanol/water 7:3 (540 ml) and dried under vacuum (10-50 mbar) at 60 °C overnight to yield 237 g of *N*-5-(chlorosalicyloyl)-*o*-aminocaproic acid (84 %).

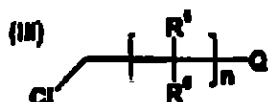
Example 3. Preparation of the di-sodium salt, monohydrate of *N*-5-(chlorosalicyloyl)-*o*-aminocaproic acid

- N*-5-(chlorosalicyloyl)-*o*-aminocaproic acid (3.5 kg, 11.15 mol), acetone (3450 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 another clean vessel and 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 minutes to obtain a fine suspension and induce crystallization. Then more acetone (28 l) was added over one hour in such a way 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 85:5 v/v (7 l) and dried under vacuum 50-60 mbar at 50-55 °C for at least 24 hours to yield 4.12 kg of 5-CNAC di-sodium monohydrate (85 % yield).

60

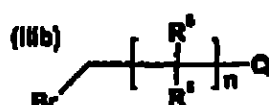
Claims

- 1 A method of preparing an N-substituted salicylamide, the method comprising reacting a carsalam derivative with a chloro-substituted compound of formula (III) in the presence of a source of bromide ions

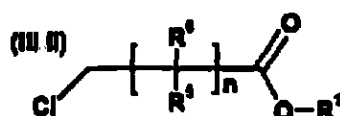


- wherein n is an integer from 1 to 8, Q represents a group readily convertible to a carboxylic acid moiety and R¹ and R² are independently selected from hydrogen, -OH, NR³R⁴, halogen, C₁, C₂, C₃ or C₄ alkyl, C₁, C₂, C₃ or C₄ alkoxy, C₂, C₃ or C₄ alkenyl where R³ and R⁴ are each independently selected from hydrogen, -OH, C₁, C₂, C₃ or C₄ alkyl, C₁, C₂, C₃ or C₄ haloalkyl, C₁, C₂, C₃ or C₄ alkoxy, C₂, C₃ or C₄ alkenyl

- 2 A method as claimed in claim 1 wherein the source of bromide ions enables the formation *in situ* of a compound of formula (IIIb)



- 3 A method as claimed in claim 1 or 2 wherein the compound of formula (III) is a compound of formula (III II):



- wherein R³ represents a protecting group for the carboxylic moiety

- 4 A method as claimed in claim 3 wherein R³ is selected from a linear or branched alkyl group containing 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms.

- 5 A method as claimed in claim 4 wherein R³ is ethyl.

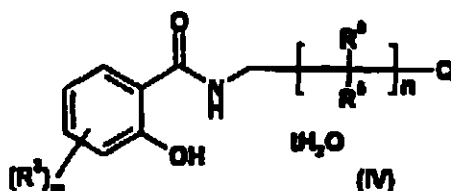
- 6 A method according to any preceding claim wherein n is 6

61

7 A method as claimed in any preceding claim wherein each R^3 and R^4 represents H.

5 8 A method according to any one of claims 1 to 5 wherein n is 6 and each CR^3R^4 is CH_2 .

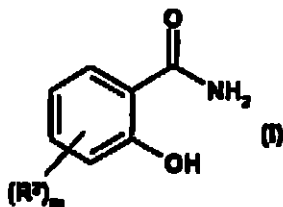
9 A method of preparing a compound of the general formula IV



10 where R^3 , R^4 , Q and n are as defined in claim 1, t is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, m is 1, 2, 3 or 4 and R^3 or where $m > 1$ each R^3 independently is 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_2 , C_3 or C_4 alkenyl 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_2 , C_3 or C_4 alkenyl.

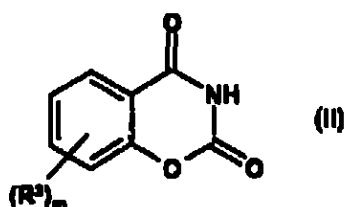
the method comprising:

(i) reacting a compound of formula (I)



20

with a chloroformate in the presence of a weak organic base to form a compound of formula (II)



and

(ii) reacting the compound of formula II with a compound of formula (III) in the presence of a source of bromide ions and a weak organic base

5



to provide a compound of formula (IV)

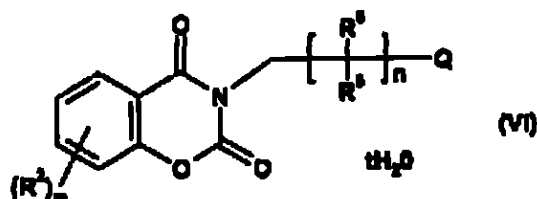
10 10 A method as claimed in claim 9 wherein the compound of formula (IV) is subjected to a subsequent saponification step

11 A method as claimed in claim 10 wherein the saponification step is carried out without prior isolation of the compound of formula (IV)

15

12. A method as claimed in claim 9 wherein the compound of formula (IV) is formed in mixture with a compound of formula (VI)

13



20

where R^2 , m , l , n and Q are as defined in claim 9

14 A method as claimed in claim 12 wherein the compounds of formulae (IV) and (VI) are subjected to a subsequent saponification step.

25

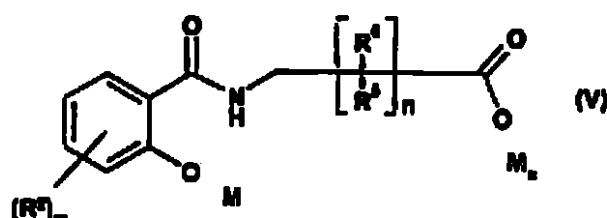
15 A method as claimed in claim 13 wherein the saponification step is carried out

63

without prior isolation of the compounds of formulas (IV) and (VI).

formula (IV II).

- 20 A method as claimed in claim 18 wherein said further step is performed without prior isolation of the compounds of formulae (IV I) and (VI I)
- 5 21 A method as claimed in claim 18 or 19 wherein said further step comprises a saponification step
- 10 22 A method as claimed in any one of claims 15 to 20 wherein R^1 is linear or branched alkyl containing 1 2, 3 4 5 or 6 carbon atoms
- 23 A method as claimed in claim 21 wherein R^1 is ethyl.
- 15 24 A method as claimed in any one of claims 18 or 19 to 22, further comprising the additional step of reacting the compound of formula (IV II) with M_nY to provide the compound of formula (V):

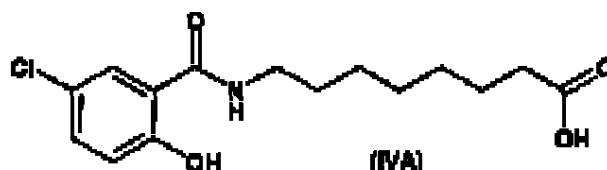


- 20 where M_n is an alkali metal and Y is a basic counter ion
- 25 A method as claimed in claim 23, wherein the metal M_n is Na
- 26 A method as claimed in claim 23 or 24 wherein Y is OH
- 25 27 A method of any one of claims 23 to 25 wherein the compound (V) is a hydrate
- 28 A method according to any one of claims 23 to 26 wherein M_nY is NaOH
- 30 29 A method according to any one of claims 23 to 27 wherein m is 1

- 30 A method according to any one of claims 9 to 28 wherein R^2 is chloro.
- 31 A method according to any one of claims 28 or 29 wherein R^2 is at the 5-
5 position.
- 32 A method according to any one of claims 9 to 30 wherein every R^2 and every R^3 is hydrogen.
- 10 33 A method according to any of claims 9 to 31 wherein n is 6
- 34 A method according to any one of claims 9 to 30 wherein n is 6 and each CR^5R^6 is CH_2 .
- 15 35 A method according to any one of claims 16 or 18 to 33 wherein the compound of formula (IV II) is N-(5-chlorosalicyloyl)-8-aminocaprylic acid
- 36 A method according to any preceding claim, wherein the source of bromide ions is an alkali metal bromine salt, MBr
- 20 37 A method according to claim 36 wherein the alkali metal M is Na
38. A method according to any one of claims 9 to 36 wherein the weak organic base is substantially water insoluble
- 25 39 A method according to any one of claims 9 to 37 wherein the weak organic base is an alkyl-substituted pyridine
- 40 A method according to any claim 38 wherein the weak organic base is 5-ethyl-
30 2-methyl-pyridine
- 41 A method according to any one of claims 9 to 39 wherein the chloroformate is ethylchloroformate.
- 35 42 A method according to any one of claims 9 to 40 wherein step (I) is performed

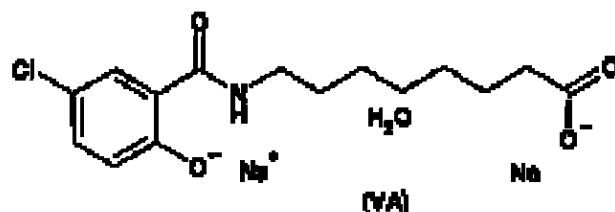
In the presence of an alkyl acetate.

- 43 A method according to any one of claims 9 to 41 wherein step (i) is performed
in a two phase system, the phases comprising respectively water and an
5 organic solvent.
- 44 A method as claimed in claim 42 wherein the organic solvent is an alkyl
acetate.
- 10 45 A method according to Claim 43 wherein the alkyl acetate is butyl acetate.
- 46 A method according to claim 23 or 24 to 44 when dependent on claim 23
wherein the additional step is performed in an acetone/water mix.
- 15 47 A method according to claim 45 wherein the acetone/water ratio is about 3:1.
- 48 A method according to any one of claims 9 to 46 wherein the compound of
formula (IV) contains less than 2.2% di-acid by-product.
- 20 49 A method according to any one of claims 16 to 18 or any preceding claim when
dependent thereon wherein the compound of formula (IV II) contains less than
2.2% di-acid by product.
- 25 50 A method according to any one of claims 23 or 24 to 46 when dependent on
claim 23 wherein the compound of formula (V) contains less than 2.2% di-acid
by-product.
- 51 A method according to any one of claims 16 to 18 or any preceding claim when
dependent thereon wherein the compound of formula (IV II) is the compound



- 30 52 A method according to claim 23 or any of claims 24 to 49 when dependent on

claim 23 wherein the compound of formula V is the compound



- 5 53. A method of any one of claims 19 or 18 or any preceding claim when dependent thereon further comprising formulating a compound of formula (IV II) into pharmaceutical formulation, the pharmaceutical formulation additionally having at least one active ingredient.
- 10 54. A method according to claim 50 further comprising formulating a compound of formula (IVA) into pharmaceutical formulation, the pharmaceutical formulation additionally having at least one active ingredient.
- 15 55. A method of any one of claims 23 or any claim dependent thereon further comprising formulating a compound of formula (V) into pharmaceutical formulation, the pharmaceutical formulation additionally having at least one active ingredient.
- 20 56. A method according to claim 51 further comprising formulating a compound of formula (VA), into pharmaceutical formulation, the pharmaceutical formulation additionally having at least one active ingredient.
- 25 57. A compound of the formulae (IV), (IV II), (IVA), (V) or (VA) containing a trace amount of NaBr and/or ECO.
58. The compound N-(5-chlorosalicyloyl)-6-aminocaproic acid (5-CNAC) containing NaBr and/or ECO as an impurity.
- 30 59. The compound N-(5-chlorosalicyloyl)-6-aminocaproic acid (5-CNAC) disodium monohydrate containing NaBr and/or ECO as an impurity.

69

- 60 The use of the compound of the formulae (IV), (IV II), (IVA), (VA) or (V) as obtained using a method of any of claims 1 to 54 for the delivering of pharmaceutically physiologically pharmacologically or radiologically active agents to a target in the body of a warm blooded animal
- 3
- 61 A pharmaceutical composition comprising a compound of the formulae (IV), (IVA), (V) or (VA) as obtained by the method of any of claims 1 to 54
- 62 A method substantially as hereinbefore described with reference to the
- 10 Examples.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

App. No. 013454
PCT/EP2006/013454

69

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV C07C235/60 C07C231/08 C07C233/24 A61K47/18 C07D265/26
ADD C07C235/58 | | |
|--|---|---|
| According to International Patent Classification (IPC) or to other international classification system (IPC) | | |
| B. FIELDS OF SEARCH
Keyword(s) used in the international search system (by classification symbol)
C07C A61K C07D | | |
| Documentation searched other than international patent literature in the areas mentioned above (by classification symbol)
EPO-Internal CHEM ABS Data BEILSTEIN Data KPI Data PAJ | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category | Number of documents with indicator where appropriate, of the relevant passages | Reference to claim No. |
| X | US 2003/216593 A1 (RAY WILLIAM E ET AL)
20 November 2003 (2003-11-20) | 1-2
4-15
17-35
51, 57-62 |
| Y | paragraphs [0043], [0044], [0045] -
[0057], [0065] claims 1-48 example 2
examples, claims | 3-16
36-50
62-66 |
| ☒ Further documents are listed; the cited patent No. C. ☒ See cited prior art | | |
| Additional documents or other comments
A. Documents defining the general state of the art which are relevant to the invention
B. Documents defining the state of the art which are relevant to the invention
C. Documents which may have doubt on priority claim(s) or which are cited to establish the priority claim(s) of another claim or claim(s) (relevant to the invention)
D. Documents relating to an earlier patent, use, or other means
E. Other documents related to the invention but not relevant to the priority claim(s) | | |
| Date of the international search report
12 April 2006 | | Date of the international search report
21/04/2006 |
| Name and address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 1, 8000 Zurich, Switzerland
Tel: +41 (0) 43 240 6111 Fax: +41 (0) 43 240 6111
E-mail: isa@epo.ch | | Authorized officer
Butkowsky, Warkentin |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/013454

70

Table 1: DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Class of document, with citation, where appropriate, of the relevant passages | Relevant page No. |
|----------|--|---|
| X | US 2002/063255 A1 (BAY WILLIAM E ET AL)
10 May 2002 (2002-05-30)

paragraph [0004] claims 1-28 examples
1 6 7 18, 23, 26
examples claims | 1, 2
4-15
17-35
51 57-62

3 16
36-50
52-56 |
| X | WO 00/59863 A (TRIUMPH TECHNOLOGIES,
INC BAY WILLIAM E, AGARWAL RAJESH K
CHAU) 12 October 2000 (2000-10-12)
cited in the application
claims 1-28 examples 1 2 7
examples and claims | 1 2
4-15
17-35
51 57-62

3 16
36-50
52-56 |
| A | US 2002/123459 A1 (ADLT JOSEPH M ET AL)
5 September 2002 (2002-09-05)
examples claims | 1-62 |
| P, X | US 2005/148497 A1 (KHAN MOHAMMED A)
7 July 2005 (2005-07-07)
examples claims tables 1 4 | 1-62 |
| P, X | US 2005/054657 A1 (GOLDBERG MICHAEL M)
10 March 2005 (2005-03-10)
claims 1-43 examples 1 2 | 1-62 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/013454

71

| Patent document
used in search report | Publication
date | Patent family
member(s) | Publication
date |
|--|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2003216593 A1 | 20-11-2003 | NONE | |
| US 2002065235 A1 | 30-05-2002 | US 2004106825 A1 | 03-06-2004 |
| WO 0059863 A | 12-10-2000 | AT 288415 T | 15-02-2005 |
| | | AU 4216700 A | 23-10-2000 |
| | | CA 2369591 A1 | 12-10-2000 |
| | | DE 60017888 D1 | 10-03-2005 |
| | | DE 60017888 T2 | 19-01-2006 |
| | | EP 1175390 A1 | 30-01-2002 |
| | | ES 2235854 T3 | 16-07-2005 |
| | | HK 1045680 A1 | 12-08-2005 |
| | | JP 2002541132 T | 03-12-2002 |
| | | JP 2005068161 A | 17-03-2005 |
| US 2002123459 A1 | 05-09-2002 | NONE | |
| US 2005148497 A1 | 07-07-2005 | NONE | |
| US 2005054557 A1 | 10-03-2005 | NONE | |

fz

PROCESO DE FABRICACION DE SALICILAMIDAS
N SUSTITUIDAS

Campo de la invención

5

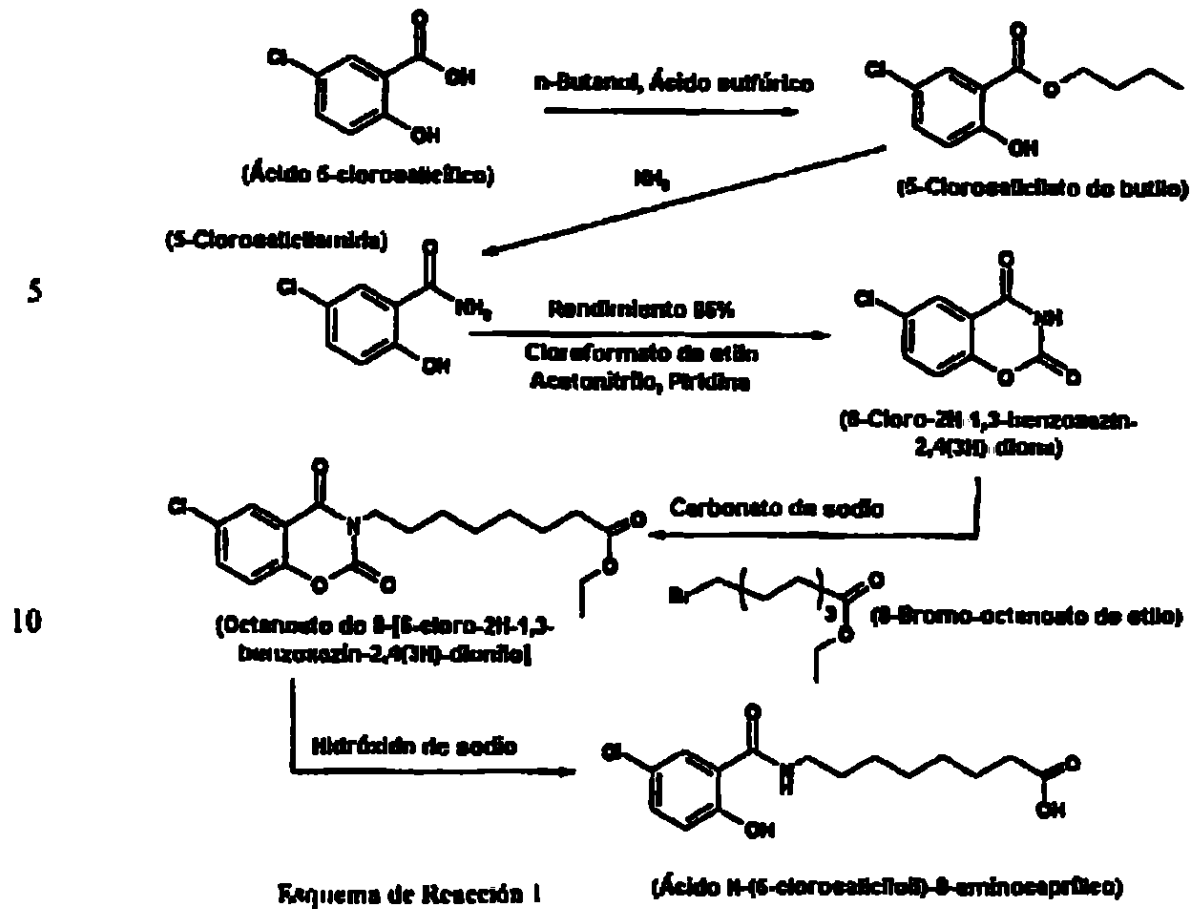
La presente invención se refiere a un método para la preparación de salicilamidas N sustituidas o derivados de las mismas y sus sales hidratos y solvatos. En particular la presente invención se refiere a un método para la preparación de ácido N
10 (5 cloro-saliciloil) 8-amino caprílico (5-CNAC) y su monohidrato disódico correspondiente

Las salicilamidas N-sustituidas como se preparan mediante el método de la presente invención son adecuadas para utilizarse
15 en composiciones para suministrar agentes activos por vía oral u otras vías de administración a mamíferos

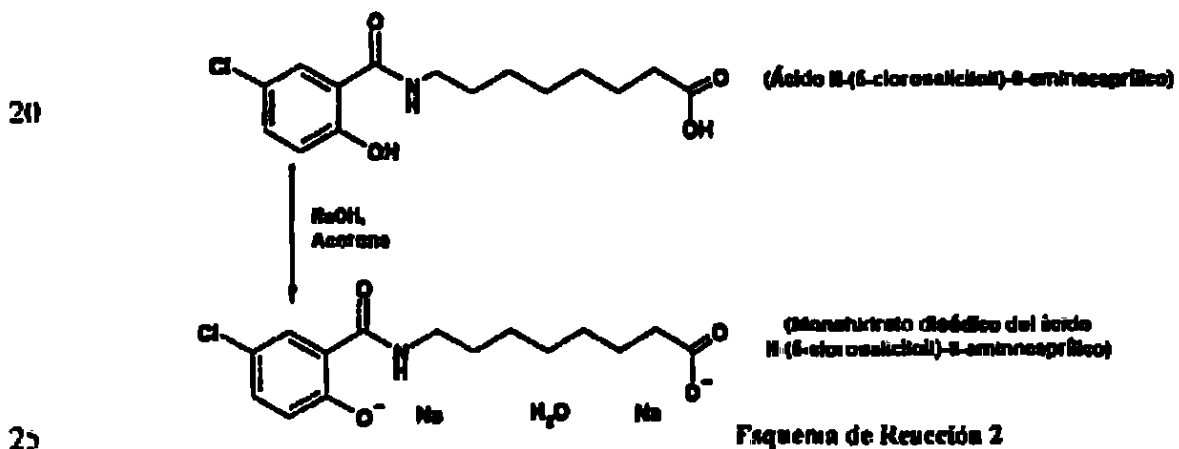
Antecedentes de la invención

20

Los procesos para la preparación de salicilamidas N-sustituidas se dan a conocer por ejemplo en las Publicaciones Internacionales Numeros WO 00/59863 WO 00/92206, y WO 01/70219 y en el Esquema de reacción 1 se muestra un proceso de ejemplo para la preparación del 5 CNAC (una salicilamida N-
25 sustituida) que se conoce en este campo



En adición un método común para producir la sal del 5 CNAC en la presencia de NaOH y acetona es como se muestra en el Esquema de reacción 2



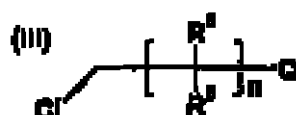
7A

La presente invención busca mejorar el proceso de la técnica anterior con vistas a lograr un proceso robusto de alto rendimiento adecuado para producir cantidades a granel de un producto de alta calidad

5 Breve Descripción de la Invención

En un sentido amplio la presente invención se refiere a un método para la preparación de salicilamidas N-sustituidas o derivados de las mismas y sus sales. El método comprende hacer reaccionar un compuesto sustituido por cloro de la fórmula (III)
 10 {como se define mas adelante} con carsalam (6 cloro 2H 1 3 benzoxazina-2 4(3H) diona) o un derivado del mismo según se requiera en la presencia de una fuente de iones de bromuro por ejemplo una sal de bromo de metal alcalino por ejemplo NaBr

15



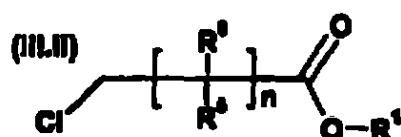
en donde n es un entero de 1 a 8 Q representa un grupo fácilmente convertible a una fracción de ácido carboxílico y R¹ y R² se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno OH
 20 NR³R⁴ halógeno alquilo de 1 2 3 o 4 átomos de carbono alcoxilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono alquenilo de 2 3 o 4 átomos de carbono en donde R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno OH alquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono haloalquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de
 25 carbono alcoxilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono alquenilo de 2

25
25

3 ó 4 átomos de carbono

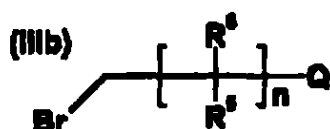
Una clase preferida de compuestos de la fórmula III tienen la fórmula III II como se muestra en seguida

5



Se cree que la presencia de la sal de bromo de metal alcalino (de preferencia NaBr) permite la formación del compuesto sustituido por bromo de la fórmula (IIIb)

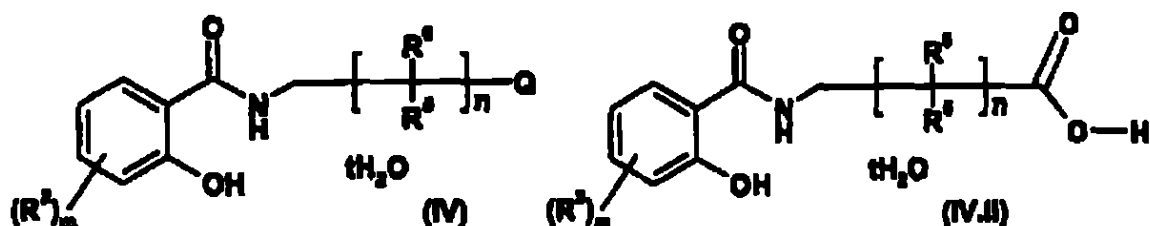
10



15

Adicionalmente el método anteriormente mencionado de la presente invención proporciona un método para la preparación de una salicilamida N sustituida de la fórmula (IV) y por ejemplo por medio de un procesamiento con ácido su ácido carboxílico libre correspondiente (IV II)

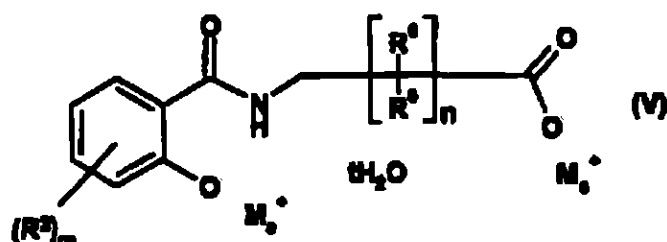
20



25

en donde t es 0, 1 2 3 4, 5 ó 6 m es 1 2 3 ó 4 y R^2 , o
 en donde $m > 1$ cada R^2 se selecciona independientemente a
 partir de -OH NR^3R^4 halógeno alquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de
 carbono haloalquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono alcoxilo de
 1 2 3 ó 4 átomos de carbono alquenilo de 2 3 ó 4 átomos de
 carbono y R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente a
 partir de hidrógeno -OH alquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono
 haloalquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono alcoxilo de 1 2 3 ó
 4 átomos de carbono alquenilo de 2, 3 ó 4 átomos de carbono

En otro aspecto de la invención la sal de metal alcalino (V)
 de la salicilamida N-sustituida se prepara en la presencia de una
 solución acuosa del catión de metal alcalino M_1^+ por ejemplo
 Na^+ en una mezcla de acetona/ agua Otra mezcla adecuada es de
 cualesquiera solventes miscibles en agua tales como
 acetona/agua etanol/agua o acetonitrilo/agua



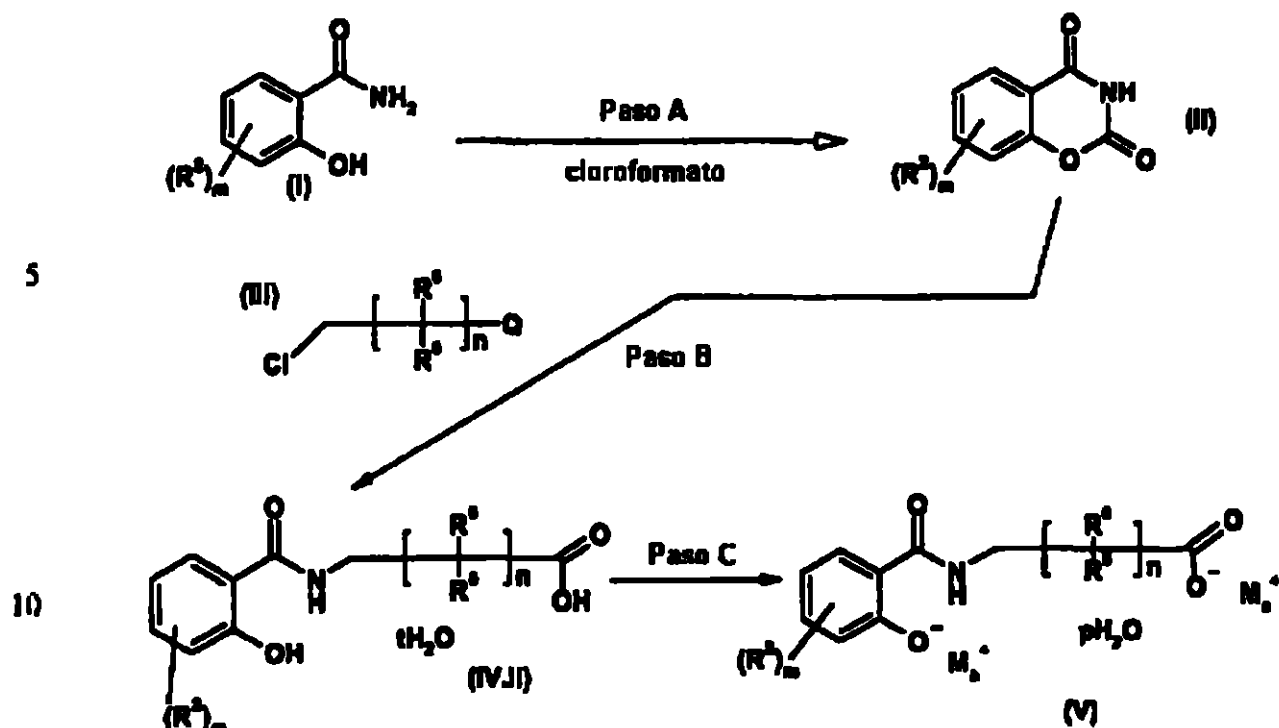
De una manera más específica, el método de la presente
 invención emplea un compuesto sustituido por cloro de la fórmula
 (III II) (como se define más adelante) y en especial un éster
 sustituido por cloro En particular la presente invención se refiere
 a un método para la preparación de ácido (N-(5-clorosaliciloil) 8-

aminocaprílico (5 CNAC) y sus sales correspondientes en especial el monohidrato disódico. En una modalidad preferida el método comprende hacer reaccionar un cloro-octanoato de alquilo en especial cloro octanoato de etilo (ECO) con 6 cloro carsalam en la presencia de NaBr para formar el 5-CNAC. La sal de monohidrato disódico se forma subsecuentemente mediante la reacción del 5-CNAC con NaOH en una mezcla de acetona/agua.

Las salicilamidas N sustituidas en especial el 5 CNAC, como se preparan mediante el método de la presente invención son adecuadas para utilizarse en composiciones para suministrar agentes activos por vía oral u otras vías de administración a mamíferos. En particular los compuestos preparados para la presente invención se pueden utilizar para el suministro de agentes farmacéuticamente fisiológicamente farmacológicamente radiológicamente activos u otros activos a un objetivo en el cuerpo de un animal de sangre caliente.

Descripción Detallada de la Presente Invención

En el Esquema de reacción 3 se muestra una secuencia de reacción general de acuerdo con la invención. En el Esquema de reacción 3 se muestra un método para la preparación de salicilamidas N-sustituidas o derivados de las mismas (IV) y sus sales (V), a partir de la salicilamida (I) correspondiente por medio del derivado de carsalam (II) correspondiente en la presencia del compuesto sustituido por cloro (III).



Esquema de reacción 3

En el Esquema de reacción de Reacción 3

15 t es 0, 1 2 3 4 5 ó 6 y de preferencia t es 0 p es de preferencia 0 1 2 3 4 5 ó 6 y de preferencia p es 1 Los hidratos tH_2O y pH_2O mostrados en el Esquema de reacción 3, pueden ser alternativamente un solvato un hidrato y solvato mezclados o un solvato mixto

20 n es un entero de 1 a 8 y de preferencia n es 6 m es 1, 2 3 ó 4 y de preferencia m es 1

M es un metal alcalino de preferencia M , es Na ó K De una manera más preferible el metal alcalino M es Na (y por consiguiente M_2^- es Na^+) M puede estar presente en la forma M_2Y en donde Y es un contra-ion básico por ejemplo carbonato o

25

79

hidróxido De una manera preferida en particular M_2Y es NaOH

Q representa un grupo fácilmente convertible a la fracción de ácido carboxílico de la fórmula (IV II) Por ejemplo Q puede representar un grupo de ácido carboxílico protegido siendo el grupo protector removible, de preferencia en la etapa final del procesamiento en el Paso B Por consiguiente Q es una fracción que no participa en la reacción con el compuesto de la fórmula (III) en el Paso B sino que subsecuentemente es fácilmente convertible en el ácido carboxílico libre tal como en condiciones de procesamiento con ácido

R^2 - o en donde $m > 1$, cada R^2 independiente-mente - se pueda seleccionar a partir de OH NR^3R^4 halógeno alquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono haloalquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono alcóxido de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono alquénilo de 2 3 ó 4 átomos de carbono

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independiente mente a partir de hidrógeno OH alquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono haloalquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono alcóxido de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono alquénilo de 2 3 ó 4 átomos de carbono

Las fracciones R^5 y R^6 respectivas se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno OH NR^3R^4 halógeno alquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono alcóxido de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono alquénilo de 2 3 ó 4 átomos de carbono Las fracciones R^5 respectivas pueden o no ser iguales y de la misma manera las fracciones R^6 respectivas pueden ser iguales o

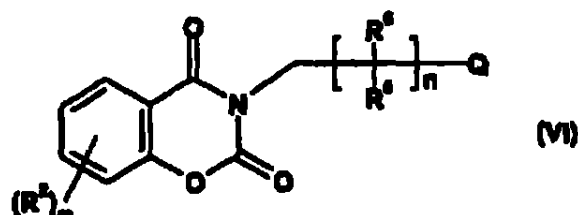
diferentes De una forma similar, las fracciones R^4 y R^5 respectivas pueden ser iguales o diferentes En una modalidad preferida cada R^4 y cada R^5 es hidrógeno

Halógeno se puede seleccionar a partir de cloro flúor, bromo y yodo Se prefiere más cloro

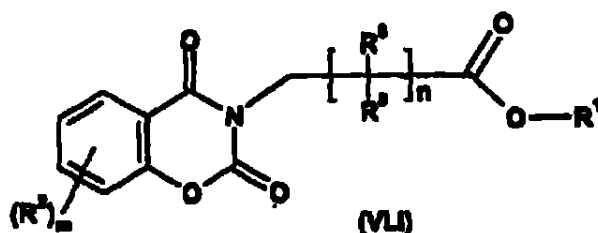
Se prefiere que m sea 1 y que R^2 sea halógeno De preferencia R^2 es cloro Todavía se prefiere más que cuando m sea 1 R^2 esté en la posición 5

El Paso B puede comprender uno o más sub pasos en donde se formen compuestos intermediarios pero más preferiblemente no se aíslan Estos intermediarios pueden incluir aquéllos identificados más adelante como los compuestos de las fórmulas (IV I) y (VI)

15



20

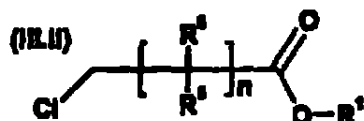


25

La presente invención, por consiguiente puede proporcionar un paso adicional de saponificación de la mezcla de reacción que contiene el (IV) para hacer reaccionar adicionalmente al intermediario que tiene la formula (VI) con el fin

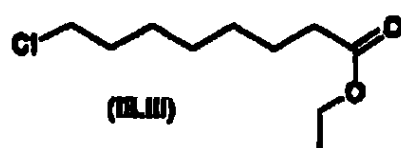
de formar la molécula objetiva. Este paso se puede llevar a cabo sin la necesidad de aislar cualquiera de los compuestos de las fórmulas IV ó VI

De una manera más preferible el compuesto de la fórmula (III) comprende un compuesto de la siguiente fórmula (III II)

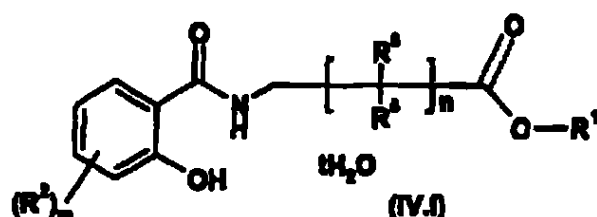


En la fórmula (III II) en términos generales R^1 puede ser un grupo protector para la fracción de carboxi, más especialmente un grupo que sea sustancialmente inerte para la reacción con los grupos NH_2 durante el Paso A pero posteriormente se puede convertir hasta un grupo de ácido carboxílico ($-\text{COOH}$). Se prefiere en especial que R^1 se seleccione a partir de un grupo alquilo lineal o ramificado que contenga 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, de preferencia 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono y en particular 1 ó 2 átomos de carbono de tal manera que la fórmula (III II) represente un éster. En una modalidad particularmente preferida R^1 es etilo (de 2 átomos de carbono). Por lo tanto el compuesto de la fórmula (III II) es más preferiblemente un éster.

Un compuesto preferido de las fórmulas (III) y (III II) es en donde n es 6, y cada CR^1R^2 es CH_2 , comprendiendo de esta manera una cadena de hexilo lineal. Un compuesto preferido comprende el 8 cloro-octanoato de etilo (III III).



Una clase preferida de compuestos formados en el método
 5 de la invención que tienen la fórmula general IV se pueden
 ejemplificar mediante la siguiente fórmula IV I



10

en donde R^1 es un grupo protector para la fracción de
 carboxi. Estos compuestos son de preferencia Intermediarios que
 no son aislados

En los compuestos mostrados en la presente tales como
 15 aquéllos de las fórmulas (I) y (IV) los cuales incluyen un grupo
 hidroxilo fenólico este grupo puede estar en la forma de una sal
 por ejemplo una sal sódica

El grupo hidroxilo fenólico puede estar presente en la forma
 desprotonada durante los Pasos de reacción A y B en donde se
 20 requiere la presencia de una base

Reactivos

La siguiente discusión se refiere a los reactivos que se
 utilizan de preferencia en la presente invención. Las condiciones
 25 de reacción particulares se discuten en una sección posterior

Paso A

En el Paso A la salicilamida (I) se convierte en el derivado de carsalam (II) correspondiente mediante su reacción con un exceso de un cloroformato tal como cloroformato de etilo
5 cloroformato de propilo normal cloroformato de isopropilo cloroformato de butilo normal o cloroformato de butilo terciario Se prefiere en particular el cloroformato de etilo La reacción se lleva a cabo de preferencia en un sistema de dos fases de un acetato de alquilo/base orgánica ligera/agua De preferencia la
10 base orgánica ligera es sustancialmente insoluble en agua

Los ejemplos de un acetato de alquilo son acetato de metilo acetato de etilo acetato de propilo normal acetato de isopropilo acetato de butilo terciario De una manera más preferible la reacción se lleva a cabo en acetato de butilo normal

15 Los ejemplos de una base orgánica ligera son piridina y un derivado de piridina en particular una piridina sustituida por alquilo por ejemplo una piridina sustituida por dialquilo y más especialmente los derivados de piridina que sean sustancialmente insolubles en agua Un ejemplo de un derivado de piridina
20 preferido es la 5-etil 2-metil-piridina

De una manera particularmente preferible la reacción se lleva a cabo en el sistema de dos fases que comprende acetato de butilo normal/5-etil-2 metil-piridina/ agua en un exceso (por ejemplo exceso del 20 por ciento) de cloroformato de etilo De una
25 manera más preferible la proporción de acetato agua es de

aproximadamente 1 1

Paso B

El Paso B de preferencia comprende una serie de sub pasos

5 Paso B1

El Paso B1 es el paso de reacción primario en donde el carsalam o el derivado de carsalam de la fórmula (II) reacciona con el compuesto sustituido por cloro (III). De preferencia el compuesto sustituido por cloro (III) es un éster y la reacción se
10 lleva a cabo en la presencia de una base tal como carbonato de sodio y un solvente aprótico tal como una dialquil-amida por ejemplo dimetil acetamida o dimetil formamida. Se prefiere la reacción en la presencia de dimetil formamida. En adición está presente una fuente de iones de bromuro por ejemplo una
15 cantidad catalítica del bromuro de metal alcalino MBr por ejemplo KBr ó NaBr en especial NaBr.

Los solventes apróticos adecuados para utilizarse en esta invención pueden incluir pero no se limitan a los siguientes compuestos de nitrilo (por ejemplo acetonitrilo benzonitrilo
20 nitrometano) compuestos de amida y de amida cíclica (por ejemplo N N-dimetil formamida N-metil-formamida N N-dietyl formamida N-etil formamida N N dimetil acetamida N metil 2 pirrolidona) compuestos de éster, de éster cíclico y de éter (por
ejemplo, tetrahidro furano carbonato de propileno carbonato de
25 etileno gamma-butirolactona acetato de etilo dimetil éter)

compuestos de óxido y sulfo (por ejemplo sulfóxido de dimetilo acetona, sulfolano dimetil sulfona)

De preferencia, el solvente aprótico es una amida seleccionada a partir de N N-dimetil-formamida N-metil-formamida N,N-dietyl-formamida, N etil-formamida N N dimetil acetamida De una manera más preferible el solvente es N N-dimetil formamida

Paso B2

En una segunda parte del Paso B se agrega una sal de metal alcalino por ejemplo hidróxido de sodio, a la mezcla de reacción junto con agua

Paso B3

En una tercera parte del Paso B se agrega un ácido por ejemplo ácido sulfurico junto con un acetato de alquilo por ejemplo acetato de metilo acetato de etilo acetato de propilo normal acetato de isopropilo acetato de butilo terciario De una forma muy preferible la tercera parte del Paso B es en la presencia de acetato de etilo El Paso B3 forma el ácido libre de la fórmula (IV II)

Paso B4

En una cuarta parte preferida del Paso B la salicilamida N sustituida (IV II) se cristaliza en un alcohol por ejemplo etanol/agua sin embargo, también podría ser adecuado otro solvente en especial una mezcla de acetato de etilo, etanol agua o acetona/agua

Paso C

En el Paso C, la salicilamida N sustituida de la fórmula (IV II) se hace reaccionar con una base fuerte por ejemplo hidróxido de sodio en la presencia de acetona y agua

5 Los procesos de esta invención cuando se llevaron a cabo en la presencia de una base fuerte por ejemplo M₂Y se pueden llevar a cabo en la presencia de hidróxidos hidruros amidas alcanolatos fenolatos acetatos carbonatos dialquil amidas o alquil-silil amidas de metales alcalinos o de metales
10 alcalinoterreos alquil-aminas alquilen-diaminas ciclo-alquilaminas opcionalmente N-alquiladas opcionalmente insaturadas heterociclos básicos hidróxidos de amonio así como aminas carbocíclicas

Los alquil-metales alcalinos se pueden seleccionar, por
15 ejemplo a partir de metil litio, n butil-litio o terbutil litio opcionalmente activados con tetrametil etilen diamina (TMEDA)

Los hidruros de metales alcalinos se pueden seleccionar por ejemplo a partir de hidruro de sodio o hidruro de calcio

Las amidas de metales alcalinos se pueden seleccionar por
20 ejemplo, a partir de amida de litio o di isopropil-amida de litio (LDA) dietil-amida de litio isopropil-ciclohexil amida de litio o bis-(trimetil silil) amida de potasio

Los alcoholatos de metales alcalinos o los alcoholatos de metales alcalinotérreos se pueden seleccionar por ejemplo a
25 partir de alcoholes alifáticos primarios, secundarios o terciarios

que contengan de 1 a 10 átomos de carbono por ejemplo metilato de sodio potasio o litio etilato de sodio potasio o litio n-propilato de sodio potasio o litio isopropilato de sodio potasio o litio n-butilato de sodio potasio o litio sec butilato de sodio potasio o litio terbutilato de sodio potasio o litio 2 metil-2 butilato de sodio potasio o litio 2 metil-2 pentilato de sodio potasio o litio 3 metil 3 pentilato de sodio potasio o litio 3 etil 3 pentilato de sodio potasio o litio

Los fenolatos de metales alcalinotérreos se pueden seleccionar por ejemplo a partir de fenolatos sustituidos por o alquilo de metales alcalinos fenolatos de metales alcalinos o fenolatos sustituidos por o alquilo de metales alcalinotérreos por ejemplo o cresolato de sodio o de potasio

También se pueden utilizar bases orgánicas basadas en amina y se pueden seleccionar por ejemplo a partir de 2 4 6-trimetil-piridina 2-terbutil 1 1 3 3-tetrametil guanidina 1 8 diazabicyclo-[5 4 0] undec 7 eno (DBU) 2 3 4 6 7 8 9 10 octahidro pirimido [1 2 a] azepina 1 5 diaza bicyclo[4 3 0]non 5 eno (DBN) diazabicyclo octano (DABCO) 1 4 diazabicyclo-(2 2 2) octano (TED) N N diciclohexil metil-amina N N dietil anilina, N N di isopropil 2 etil butil amina N N di isopropil metil amina N N di isopropil 3 pentil amina N N-dimetil anilina 2 6 di-terbutil-4 metil piridina N N di isopropil etil amina 2 6 dimetil piridina 7 metil 1 5 7 triaza bicyclo (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

penta metil-piperidina (PMP), trietil-amina 1 1 3 3-tetrametil-guanidina (TMG), N N N N -tetrametil 1 8 naftalen diamina 2 2 6 6-tetrametil piperidina (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)

5 tributil amina 2,4 6 triterbutil-piridina tris (trimetil silil) amina e hidroxidos de alquil-amonio

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

Aquéllos que se pueden mencionar a manera de ejemplo

10 son hidróxido, hidruro amida metanolato acetato carbonato de sodio terbutanolato hidróxido carbonato hidruro de potasio di-isopropil-amida de litio bis (trimetil-silil) amida de potasio hidruro de calcio trietil-amida di isopropil etil amida, trietilen diamina ciclohexil amina N-ciclohexil N N dimetil amina N N dietil anilina,

15 piridina 4 (N N-dimetil amino) piridina quinuclidina N-metil-morfolina bencil trimetil-amonio así como 1 5 diazabicyclo[5 4 0]undec 5-eno (DBU)

En los procesos de esta invención las bases preferidas son hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos por ejemplo

20 hidróxido de sodio y carbonato de sodio

En las condiciones de reacción preferidas del Paso C la proporción de acetona agua es de aproximadamente 3 1 la cual se puede incrementar hasta 4 1 o inclusive hasta aproximadamente 5 1 y hasta un nivel más alto de aproximadamente 15 1 durante la

25 reacción mediante la adición de acetona adicional a la mezcla de

reaccion

Se entenderá que entre la adición de los reactivos y en particular entre los Pasos A B ó C o en realidad entre las diferentes partes del Paso B la evaporación filtración extracción y otros pasos finales y/o de preparación se pueden conducir antes de comenzar el siguiente paso

Condiciones

A menos que se informe lo contrario los pasos de reacción de la presente invención se conducen de una manera más preferible en una atmósfera inerte por ejemplo bajo una atmósfera de nitrógeno

Paso A

En el Paso A la mezcla de reacción se enfría hasta 0-5 °C durante la adición del cloroformato y luego la mezcla se calienta lentamente hasta la temperatura de reflujo y se deja a reflujo hasta que la reacción haya alcanzado un grado de terminación suficiente. Típicamente la mezcla de reacción se pone a reflujo durante aproximadamente 3 a 7 horas y más especialmente durante aproximadamente 5 horas. La temperatura del reflujo depende del solvente de acetato de alquilo presente. Una temperatura de reflujo típica está en el intervalo de 80°C a 120°C

Paso B

En el Paso B1 después de la adición de todos los

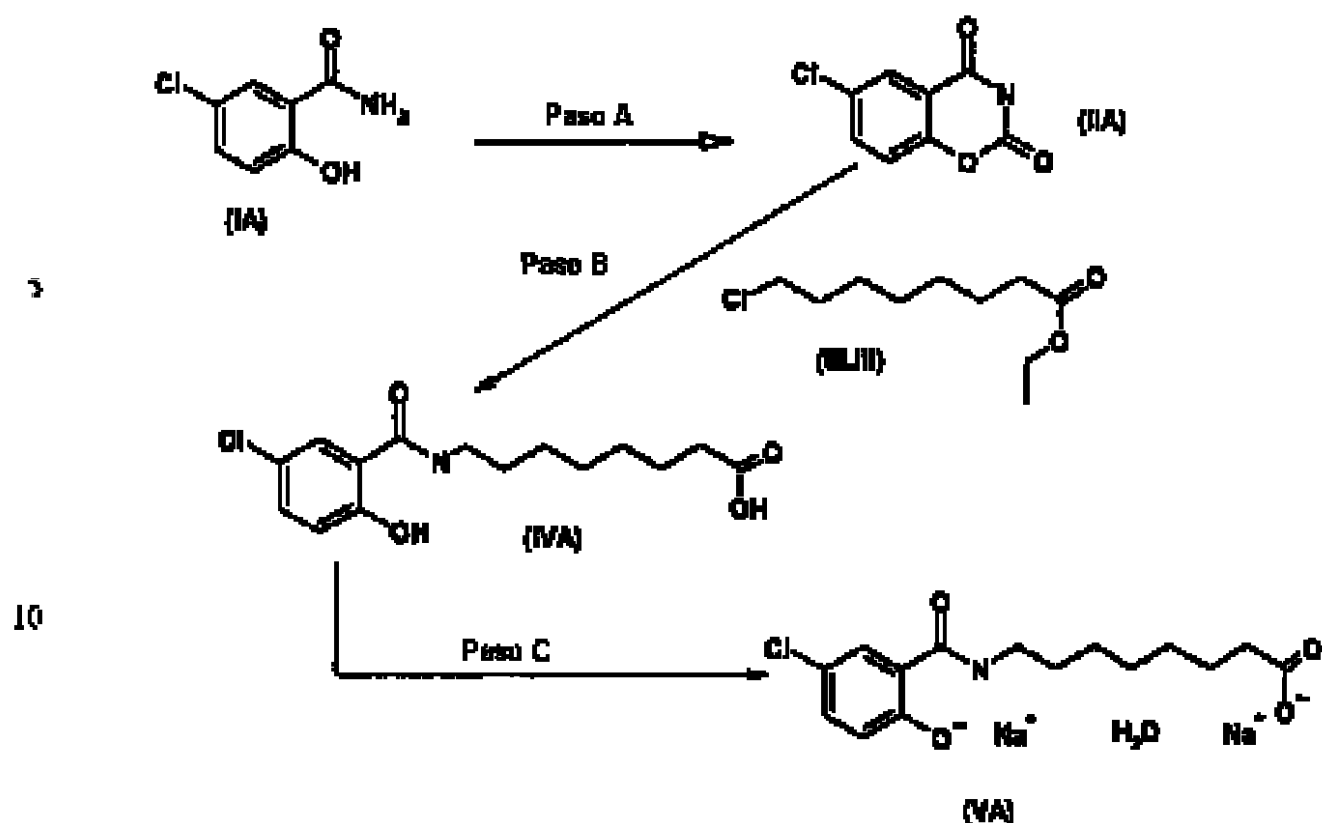
componentes de la mezcla de reacción excepto el carbonato de sodio la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 100 C. Entonces la adición del carbonato de sodio tiene lugar de preferencia durante aproximadamente dos horas.

En el Paso B2 la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 100 C.

En el Paso B3 la mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 60°C antes de la adición del ácido. De preferencia se mantiene una temperatura de aproximadamente 60 C a través de toda la reacción y se mantiene de preferencia esta temperatura a través de cualesquiera pasos de purificación subsiguientes por ejemplo en las extracciones.

En el Paso B4 se agrega el alcohol (de preferencia etanol) a aproximadamente 50-60°C y luego la solución se enfría a aproximadamente 40-50°C. Finalmente la solución se enfría a aproximadamente 0-5 C.

En las modalidades preferidas la presente invención se refiere a un método para la preparación de ácido N (5 cloro salicilil) 8 amino caprílico (5 CNAC) y sus sales correspondientes en particular su monohidrato disódico. En una modalidad particularmente preferida el 5 CNAC se prepara a partir de ácido 5 cloro salicílico por medio de 5 cloro-carbalam en la presencia de 8 cloro octanoato de etilo (ECO) como se muestra en el siguiente Esquema de reacción 4.



15

Los reactivos para los Pasos A B y C son como se describen anteriormente en la presente en el Esquema de reaccion 3

20

Los reactivos más preferidos para los procesos descritos en la presente invencion en particular para el proceso del Esquema de reaccion 4 los como siguen

25

En el Paso A la 5 cloro salicilamida se hace reaccionar con cloroformato de etilo (exceso) en una mezcla de acetato de butilo normal/agua actuando la 5 etil 2 metil piridina como la base organica requerida

En el Paso B1 el 5-cloro-carsalam se hace reaccionar con cloro octanoato de etilo en la presencia de un carbonato de sodio y NaBr (fuente de ion de bromuro) en dimetil-formamida Se cree que el NaBr actúa de una manera catalítica En el Paso 2 el
5 producto resultante se trata por ejemplo con hidróxido de sodio acuoso Entonces se agrega un ácido de preferencia un ácido mineral tal como ácido sulfúrico seguido por acetato de etilo El producto crudo se recristaliza en etanol

En el Paso C el 5-CNAC se trata con hidróxido de sodio en
10 una mezcla de acetona/agua de preferencia en una proporción de acetona agua de 3 1

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de las salicilamidas N-sustituídas y sus derivados en particular 5-CNAC y sus sales correspondientes en particular sus
15 sales de monohidrato disódico cuando se preparan mediante el método de la presente invención para suministrar agentes activos tales como agentes biológicamente o químicamente activos a un objetivo

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a
20 composiciones farmacéuticas de las salicilamidas N sustituidas y sus derivados y sales de las mismas, cuando se preparan mediante el método de la presente invención En particular la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden 5 CNAC cuando el 5 CNAC se prepara mediante el
25 método de la presente invención

La descripción que se encuentra posteriormente en la presente discute los méritos de la presente invención primordialmente en términos de la síntesis de 5-CNAC. Sin embargo se apreciará que la discusión de la invención en estos términos no pretende limitar el alcance de la invención el cual se extiende hasta las salicilamidas N sustituidas de la fórmula general IV. Por consiguiente la siguiente discusión de la síntesis en términos del 5-CNAC meramente representa una modalidad preferida de la presente invención la cual permite convenientemente hacer comparaciones entre la presente invención y la técnica anterior. El experto apreciará que el proceso de la presente invención no se limita solamente a la síntesis del 5 CNAC.

Una síntesis preferida de la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para obtener el 5 CNAC comparandose con la técnica anterior. Se recordará que la técnica anterior como se describe en el Esquema de reacción 1 es un proceso en el cual se logra la formación del 5 CNAC mediante la reacción con 8 bromo octanoato de etilo en la presencia de carbonato de sodio y dimetil acetamida.

La síntesis del 5 CNAC de la presente invención convenientemente utiliza 5 cloro salicilamida como un material de partida novedosamente disponible en lugar del ácido 5 cloro salicílico de la técnica anterior eliminando de esta manera el que está actualmente presente en la técnica anterior.

La presente invención también proporciona un nuevo procedimiento para la síntesis del 8 cloro carsalam un intermediario clave en el proceso para la fabricación del 5 CNAC en donde se utiliza una mezcla de dos fases (por ejemplo acetato de butilo normal/agua) con una piridina sustituida por alquilo por ejemplo una piridina sustituida por dialquilo tal como 5 etil 2 metil piridina como la base. El uso de piridina como la base orgánica ligera no se precluye en la presente invención aunque no es la preferida. Una ventaja particular de utilizar ciertos derivados de piridina por ejemplo la 5 etil 2 metil piridina en lugar de la piridina de la técnica anterior es que la primera se puede recuperar bajo estas condiciones. En comparación el proceso de la técnica anterior utiliza una mezcla de reacción que consiste en cloroformato de etilo en acetonitrilo con piridina como la base y no se reporta que sea ninguno recuperable.

El proceso de la presente invención también logra una importante ventaja sobre la técnica anterior mediante la utilización del sistema de dos fases. Este sistema hace posible la hidrólisis de los intermediarios indeseados causados por las reacciones secundarias la cual a su vez los remueve de la mezcla de reacción y como resultado proporciona un producto final mucho más puro.

En una síntesis preferida del 5 CNAC a partir del 8 cloro carsalam previamente preparado de conformidad con el método de la presente invención el 8 cloro octanoato de etilo (ECO) se hace

UE
CD

reaccionar con 8 cloro-carsalam en la presencia de dimetil
formamida y carbonato de sodio (actuando como la base), junto
con una cantidad de bromuro de sodio. Los Inventores creen que
estas condiciones permiten la formación del 8 bromo octanoato de
5 etilo (EBO) más reactivo *in situ*. El bromuro de sodio se puede
recuperar al final de la reacción y cuando menos en este sentido,
se cree que el bromuro de sodio actúa de una manera catalítica.
Por consiguiente el proceso de la presente invención ha eliminado
la necesidad de utilizar el 8-bromo octanoato de etilo (EBO)
10 directamente como un material de partida. El EBO ha provocado
preocupaciones por la salud y el medio ambiente conocidas
debido a sus características altamente reactivas. Adicionalmente
el ECO es más barato y está más fácilmente disponible que el
EBO.

15 El éster (o los ésteres) intermediario(s) formado(s)
mediante la reacción anteriormente mencionada más
preferiblemente no se aísla(n) sino que se saponifica(n)
inmediatamente después de la concentración de la mezcla de
reacción final. Esta saponificación es conveniente para eliminar la
necesidad del aislamiento del producto aumentando de esta
20 manera la posibilidad de obtener un rendimiento más alto. Esto se
puede contrastar con la etapa correspondiente de la técnica
anterior que requería del aislamiento del octanoato de 8 [6-cloro
2H 1 3 benzoxazin-2,4(3H)-dionilo]. Entonces se obtiene el ácido
25 libre altamente puro mediante extracción y cristalización.

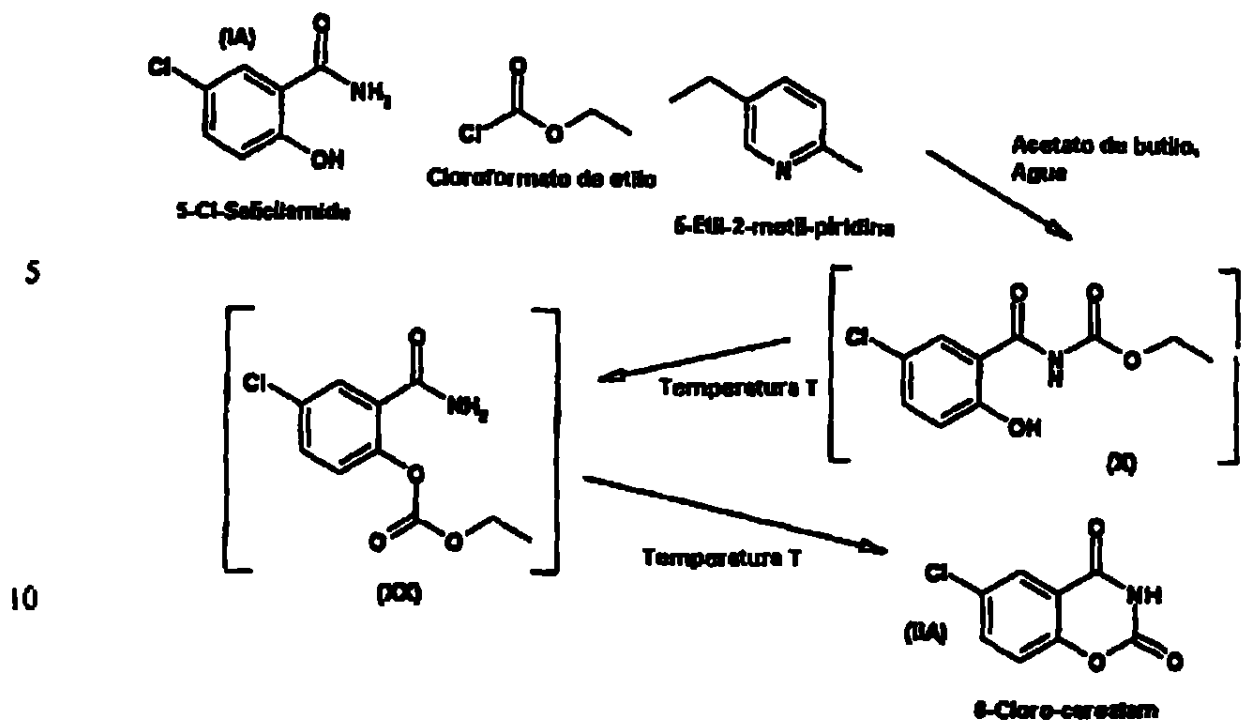
Finalmente la formación del monohidrato disódico (Paso C) mediante la adición de hidróxido de sodio en una mezcla de acetona/agua convenientemente permite tener una cristalización a partir de una solución homogénea en contraste con la emulsión de la técnica anterior en donde se agrega hidróxido de sodio a la acetona pura. La solución homogénea permite que se obtengan grandes cristales los cuales se podrían secar sobre una paleta giratoria convencional.

Como un resultado de los cambios implementados por la presente invención (como se ejemplifica para el proceso anterior para la síntesis del 5-CNAC) se ha desarrollado un nuevo proceso que proporciona las salicilamidas N sustituidas de la fórmula IV en especial el 5-CNAC (IVA) tanto de una manera efectiva por el costo como en una alta pureza.

El proceso de la presente invención que emplea la síntesis del 5-CNAC como un ejemplo se describe más adelante con un detalle adicional haciendo una referencia particular a los Esquemas 5 y 6 que se encuentran más adelante.

20 Paso A

La temperatura T como se ilustra en el Esquema de reacción 5 de preferencia está en el intervalo de 80°C a 120°C. De una manera más preferible la temperatura T es de entre 85°C y 95°C. De una manera particularmente preferible la temperatura T es de 90 C.



Esquema de reacción 5

15 Una debilidad notoria del proceso de la técnica anterior es que da principalmente un producto que contiene hasta el 10 por ciento de la amida de partida (IA). Una segunda debilidad es que el proceso se ejecuta en acetonitrilo y piridina (como se puede ver en el Esquema de reacción 1) en donde tanto el acetonitrilo como

20 la piridina son inadecuados para el reciclaje. Esto es tanto comercialmente más costoso como medio ambientalmente menos deseable.

El paso correspondiente del proceso de la técnica anterior tiene dos partes:

25 (i) la acilación con cloroformato de etilo a 0°C, y

(II) el cierre de anillo a reflujo (90°C)

El análisis de HPLC de los productos del proceso de la técnica anterior ha demostrado que durante la acilación se forma principalmente un intermediario mientras que el material de partida desaparece completamente. Sin embargo, sobre el calentamiento se forma rápidamente un segundo nuevo intermediario, el cual pasa lentamente hasta el 6 Cl carsalam deseado junto con algún material de partida. El primer intermediario es la salicilamida N-acilada (X) y el segundo es el derivado O acilado (XX) (por medio del OH fenólico).

Con el objeto de superar los problemas medio ambientales asociados con el proceso de la técnica anterior, los inventores de la presente invención buscaron primero un sistema acuoso utilizando una base, tal como hidróxido de sodio en lugar de piridina. Sin embargo se encontró que, cuando se ejecutó la reacción en un medio acuoso por ejemplo con hidróxido de sodio o carbonato de sodio en lugar de piridina después del cierre de anillo y de la formación del compuesto IIA hubo mucho más material de partida IA presente que en el proceso de la técnica anterior sugiriendo que la reacción no había llegado a terminarse o que se presentó descomposición.

Se hipotetizó que por consiguiente se forma un producto intermediario adicional el cual al calentarse puede revertirse hasta el material de partida. Ésta podría ser la amida O acilada la

99

cual no se separa mediante la HPLC. Esto puede ser consistente con una mayor reactividad en el átomo de oxígeno de la amida como es usualmente el caso con las bases fuertes las cuales favorecen la O-acilación.

5 Otra explicación podría ser la descomposición del 6 clorocarsalam bajo condiciones básicas de la misma manera que ocurre en el Paso B (apertura de anillo con carbonato de sodio a temperatura elevada en dimetil formamida). Sin embargo esta explicación no se aplica con la piridina. Por consiguiente fue
10 aparente que eran mucho más preferidas las bases orgánicas ligeras.

Con el objeto de superar el problema de la reacción "incompleta" anteriormente mencionado la presente invención proporciona un sistema de dos fases. Un sistema preferido es de
15 acetato de alquilo/base orgánica/agua por ejemplo acetato de butilo/piridina sustituida/agua con un exceso de cloroformato de etilo. Se prefiere más acetato de butilo normal/5 etil-2-metil piridina/agua.

Se hipotetiza que en la presencia de agua se presenta
20 rápidamente la hidrólisis de cualesquiera intermediarios indeseados (por ejemplo el intermediario O-acilado) permitiendo la acilación del átomo de N deseado (un nitrógeno de amida), siempre que haya suficiente cloroformato. Bajo estas condiciones (exceso del 20 por ciento de cloroformato de etilo y 30 por ciento
25 de piridina sustituida por alquilo), solamente se encuentra del 1 al

2 por ciento del material de partida después del cierre del anillo

Debido a que no se recupera fácilmente la piridina de los licores madre acuosos de preferencia es reemplazada sin pérdida de selectividad con un derivado de piridina no soluble en agua en especial una alquil piridina por ejemplo la 5 etil-2 metil piridina no soluble en agua El uso de la alquil piridina no soluble en agua permite que se recupere la base y de este modo es la preferida

El solvente de acetato orgánico se puede seleccionar a partir de acetato de metilo acetato de etilo acetato de propilo normal acetato de isopropilo, o acetato de butilo normal El solvente preferido es acetato de butilo normal el cual hierve azeotrópicamente a aproximadamente 90°C Esto permite tener una reacción rápida típicamente de aproximadamente 4 a 5 horas a reflujo La reacción en otros solventes tales como acetato de etilo o acetato de isopropilo aunque tiene éxito, requiere de más tiempo debido a que los puntos de ebullición de estos solventes son más bajos

Además se prefiere el acetato de butilo debido a sus características de baja solubilidad en agua Debido a que el acetato de butilo es sustancialmente insoluble con agua mantiene al IA en solución produciendo de esta manera un producto muy puro (más del 98 por ciento) Éste es más puro que en el proceso de la técnica anterior, en donde se da un producto menos puro de

101

una mezcla de IA/IIA. El rendimiento de la reacción es mayor del 90 por ciento, el cual es similar al proceso de la técnica anterior, excepto que la pureza más alta del presente proceso significa que el rendimiento global del producto IIA es más alto para la presente invención.

Durante el cierre de anillo, la mezcla de preferencia se calienta lentamente (dentro de dos horas) desde 0°C hasta aproximadamente 90°C y se pone a reflujo.

Se observa que, en el proceso de la presente invención, no se observó carsalam sobre alquillado (el cual se podría formar cuando el IIA reacciona con el cloroformato de etilo) mostrando de esta manera que se destruye el exceso de reactivo antes de que ocurra el cierre del anillo, lo cual es benéfico.

El IIA se purifica esencialmente poniéndolo a reflujo en acetato de etilo/agua, permitiendo la remoción de hasta el 10 por ciento del material de partida sin perder el rendimiento si esto fuera necesario.

Sub productos del Paso A

El isómero de 3,5-dicloro correspondiente puede estar presente en el material de partida IA, conduciendo al sub-producto del isómero de 3,5-dicloro. De preferencia, está presente menos del 1 por ciento y en particular menos del 0,5 por ciento del isómero de 3,5-dicloro, ya sea en el material de partida o bien en

102

el producto final más preferiblemente menos del 0.07 por ciento

Paso B

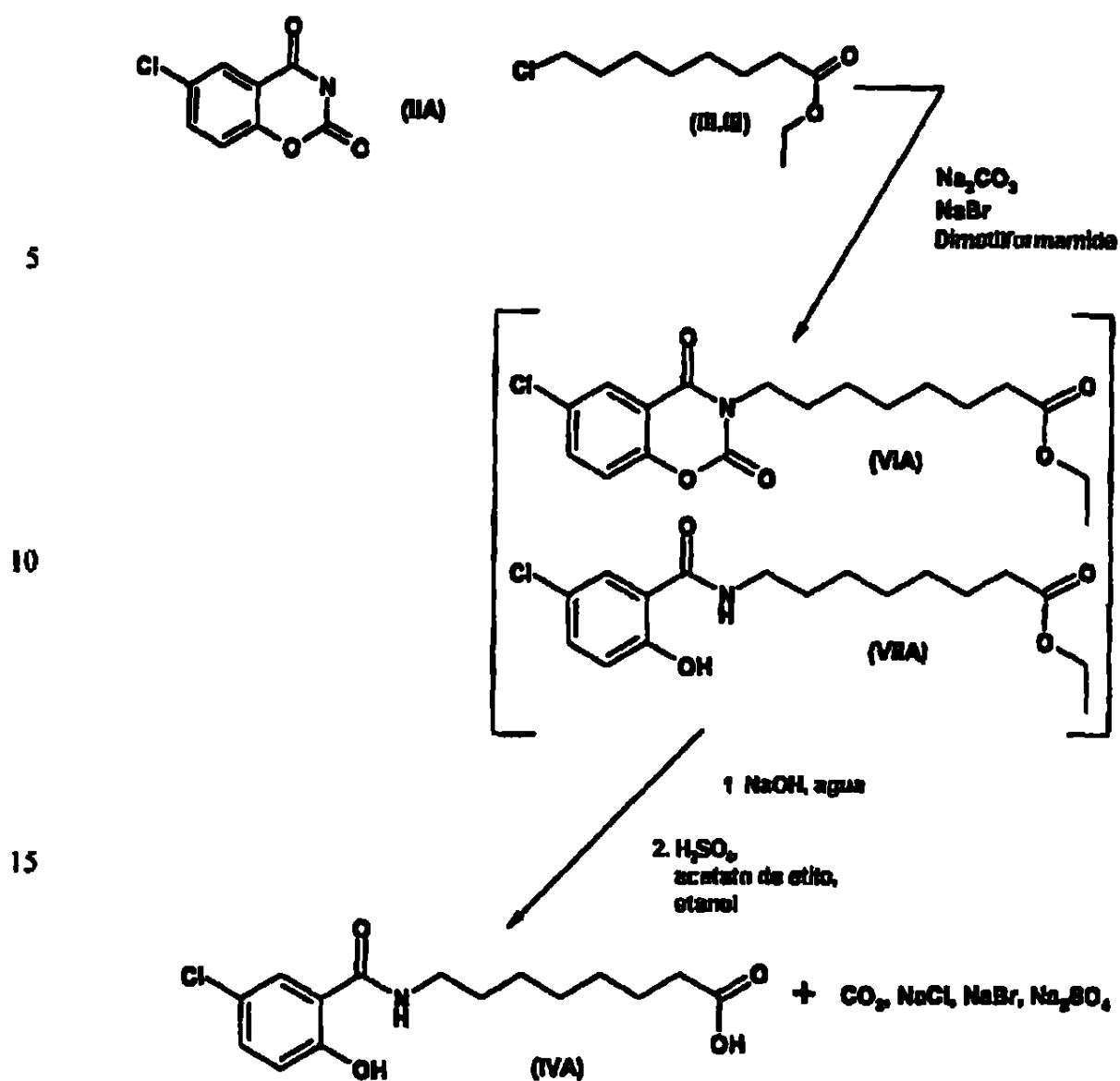
5 Se hace referencia en particular al Esquema de reacción 6 que se encuentra más adelante

10 El compuesto de 8-bromo octanoato de etilo (EBO) el cual se utiliza en los procesos de la técnica anterior viene a un alto costo tanto financieramente como medio ambientalmente debido a que no solamente es relativamente costoso sino que también debido a su alta reactividad es un agente alquilante mutagénico potencial y de este modo, causa serias preocupaciones por la seguridad tanto por su uso como por su desecho. Por otra parte el equivalente de cloro ECO, es más barato y debido a su reactividad más baja es menos un problema medio-ambiental y un riesgo para la salud. Por consiguiente las ventajas de salud, económicas y medio-ambientales del ECO mejoran los beneficios del proceso de la presente invención.

20 En el desarrollo del proceso de la invención el cambio desde EBO hasta ECO inicialmente presentó problemas significativos durante este paso de alquilación/ desprotección lo cual da como resultado el ácido libre (IV II) ó (IVA). Sin embargo se identificaron y se superaron estos problemas como se verá más adelante para establecer el método de la presente invención.

25

203



Esquema de reacción 6

Se encontró que comparándose con la técnica anterior la alquilación solamente con ECO presente, fue lenta a 80°C , presumiblemente debido a la reactividad más baja del reactivo de cloro. Además, con un tiempo de reacción prolongado (requerido para asegurar la terminación) se formaron más productos

104
104

secundarios. Por ejemplo, bajo las mismas condiciones se formó el 0.1 por ciento del sub-producto de di-ácido con EBO y el 7 por ciento con ECO.

5 El aumento de la temperatura hasta 100°C incrementó la velocidad de la reacción, pero también incrementó la velocidad de descomposición de la sal de "carsalam". De hecho, en la presencia de humedad, el carbonato de sodio no descompone la sal sódica de carsalam, sino que también abre parcialmente el anillo, produciendo la amida (IA) correspondiente, la cual reacciona en
10 ambas posiciones O y N. El sub-producto di-alquilado que se forma de esta manera no se remueve fácilmente en el paso final y por consiguiente contamina el producto final. Por consiguiente, no es deseable la formación del producto di-alquilado.

A partir de los experimentos se observó que solamente se
15 generó el 2.2 por ciento del sub-producto de di-ácido con 1 equivalente de NaBr a 80°C en comparación con el 7 por ciento sin NaBr.

Bajo las condiciones optimizadas preferidas de 1 equivalente de ECO, 0.2 equivalentes de bromuro de sodio, 0.55
20 equivalentes de carbonato de sodio a 100°C, la alquilación procede con una selectividad del 95 por ciento acompañada solamente por aproximadamente el 2 por ciento de di-alquilación, menos del 1 por ciento de O-alquilación y un consumo completo de ECO.

25 Finalmente, con el objeto de prevenir la degradación del

(IIA) en la síntesis a escala de laboratorio la base (típicamente carbonato de sodio) y el IIA, de preferencia se mezclan primero entre sí en un solvente aprótico (de preferencia dimetil formamida) y se calienta a 100 C antes de una adición lenta del (III III) Siendo las cantidades de ejemplo de 0.98 equivalentes del (III III) 0.6 equivalentes de base (típicamente carbonato de sodio) y 0.1 equivalentes de bromuro de sodio la presente invención proporciona de una manera reproducible, una alquilación con aproximadamente el 95 por ciento del producto deseado (mezcla del anillo cerrado y el éster abierto) aproximadamente el 2 por ciento del éster di-alquilado y aproximadamente el 3 por ciento del (IIA) restante

Se encontró que cuando se utiliza carbonato de sodio como la base la mezcla de todos los materiales de partida entre sí a temperatura ambiente seguida por calentamiento a una velocidad dada condujo a la liberación incontrolada de CO₂ junto con una viscosidad transitoria de la pasta acuosa lo cual no es conveniente

Por consiguiente, en una síntesis mejorada se mezclaron entre sí todos los materiales de partida excepto el carbonato de sodio. Luego la mezcla resultante se calentó hasta 100°C y solamente entonces se agregó lentamente el carbonato de sodio de preferencia en porciones o continuamente en la forma sólida. No se presenta reacción alguna sin el carbonato de sodio. Los únicos parámetros a controlar son la cantidad y la velocidad de

adición de la base (carbonato de sodio)

Para esta variación alternativa de la síntesis de la presente invención se prefiere un ligero exceso de carbonato de sodio (0.55 equivalentes que corresponden a 1.05:1.1 equivalentes de base) y de preferencia el carbonato de sodio se agrega durante aproximadamente 2 horas. Esto da una reacción con solamente una reacción secundaria menor (menos del 1 por ciento de di alquilación). Con el objeto de obtener una selectividad mayor del 95 por ciento (es decir el 95 por ciento de la conversión deseada) convenientemente se utilizan 1 equivalente del (III) (en lugar de 0.98), y 0.2 equivalentes de bromuro de sodio (en lugar de 0.1 equivalentes).

La abertura de anillo se presenta al final de la reacción del Paso B1 aunque ésta tiende a no ser completa y se cree que depende de la cantidad del exceso de carbonato de sodio utilizado. Típicamente se presenta cuando menos del 30 al 50 por ciento de abertura de anillo al final del paso de reacción haciendo indeseable el aislamiento del intermediario puro (VIA). Sin embargo de una manera conveniente, se llavan a cabo entonces la saponificación y la realización de la abertura de anillo inmediatamente en el mismo recipiente debido a que después de la saponificación ambos intermediarios (VIA y VIIA) dan el producto deseado el IVA. De esta manera se obtiene un solo producto IVA (el ácido libre de 5 CNAC) el cual se puede aislar después de la acidificación.

Con el fin de optimizar la saponificación de modo que se evite el aislamiento del intermediario de preferencia se debe eliminar el solvente totalmente mediante destilación. Con el objeto de hacer esto se prefiere utilizar dimetil-formamida en lugar de la dimetil acetamida debido a que la dimetil formamida tiene un punto de ebullición más bajo.

El solvente se remueve mediante destilación al vacío a 100 C dejando un residuo heterogéneo oleoso. Este último se mezcló con agua y se trató a 80-100°C con un exceso de hidróxido de sodio. La abertura de anillo y la saponificación son muy rápidas. Después de la saponificación la solución se enfrió a 60°C se neutralizó con ácido sulfúrico a un pH de 8 a 9 y después se diluyó con acetato de etilo.

Posteriormente el pH se bajó a 2-3 permitiendo que el producto entrara en la fase orgánica. La fase de agua se desecha, y la fase orgánica se lava con agua. Luego se agregó agua fresca y se destiló el acetato de etilo bajo una presión normal dejando el IVA como una suspensión en agua. En esta etapa o inclusive antes es posible el aislamiento del producto crudo.

La suspensión acuosa se diluyó con etanol el cual permitió la disolución del ácido (IVA) a alrededor de 60°C. A esta solución se le agrega una cantidad de hidróxido de sodio, el cual se reveló que es necesario para mantener el sub-producto de di-ácido en la solución (y por lo tanto no contamina el proceso de cristalización). Al enfriarse se cristaliza el IVA puro de la

solución Se recolecta mediante centrifugación a 0°C y se seca al vacío a 60°C De preferencia el di ácido está presente debajo del 0.6 por ciento

5 La cristalización anterior del IVA se optimiza de tal manera que se remueven los sub productos (principalmente el material de partida restante el di ácido y en algunos casos el dimero) De preferencia el producto final el IVA es más del 99 por ciento puro con menos del 0.2 por ciento del dimero presente

Sub productos del Paso B

10 (III III) (8-Cloro-octanoato de etilo)

De preferencia el 8 cloro-octanoato de etilo no contiene dicloro hexano alguno Se ha demostrado que en una muestra que contiene hasta el 1 por ciento de dicloro hexano más otro sub-producto el dicloro-hexano reacciona con el IIA para formar un sub producto dímérico el cual como se ha mencionado anteriormente es extremadamente difícil de separar del producto de ácido final (IVA) De una manera particularmente preferible se utiliza el 8 cloro-octanoato de etilo en una pureza > 99 por ciento con menos del 0.1 por ciento de dicloro-hexano

20 Cuando se utiliza el carbonato de sodio debe ser altamente puro debido a que el compuesto impuro puede conducir a una reacción incompleta a una abertura de anillo extendida y a una formación excesiva del sub-producto di alquilado

25 Un posible sub producto es el etil-éster de 5-CNAC el cual se puede formar debido a la saponificación incompleta o se puede

109

formar mediante la esterificación del ácido libre durante la cristalización final a partir de etanol/agua

Además como se indica anteriormente si en el (III III) está presente más del 0.1 por ciento de diclorohexano puede haber la residual el ácido 5 cloro-salicílico correspondiente y el denominado "dímero"

Con el 0.1 por ciento de diclorohexano en el (III III), se predice que la contaminación del dímero podría ser de aproximadamente el 0.3 por ciento en el IVA y menor del 0.1 por ciento en el (VA)

Con el objeto de purificar adicionalmente el (IVA) si se requiere se puede conducir una extracción adicional con acetato de butilo después de la saponificación y de la neutralización parcial. En esta etapa a un pH de 8 a 9 el IVA todavía es soluble en agua (así como su sal mono sódica) mientras que se puede extraer el dímero el cual no puede hacer una sal a este pH (no hay ácido carboxílico). El principal inconveniente de esta modificación es que es necesaria una gran cantidad de acetato de butilo para obtener una separación de fases

Teóricamente puede haber otras impurezas potenciales presentes como isómeros de cloro en el anillo aromático y homólogos de C7 C8 de la cadena de alquilo en pequeñas cantidades (menos del 0.05 por ciento) pero de preferencia ya se excluyen debido a su control en los materiales de partida

Con el objeto de mantener los sub-productos al mínimo se

prefiere que en particular se regulen los siguientes parámetros como se describe anteriormente en la presente

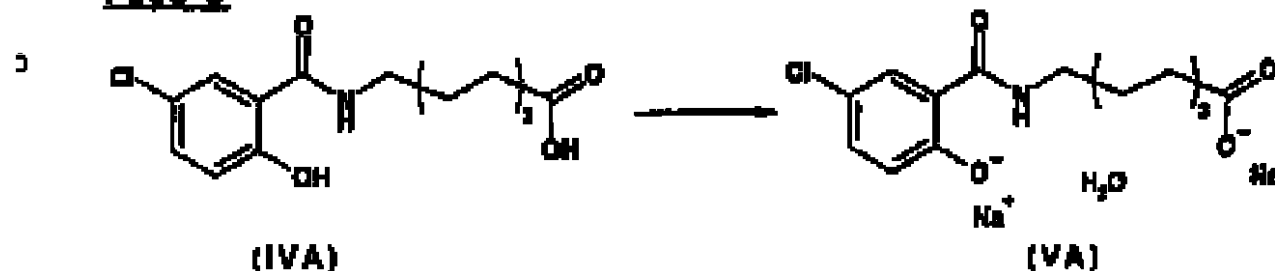
- La calidad y las cantidades de los materiales de partida (IIA) (III III) base (tal como carbonato de sodio) sal de bromo (tal como bromuro de sodio)
- La temperatura de la mezcla de reacción y la velocidad de adición de carbonato de sodio
- La destilación del solvente aprótico (tal como dimetil formamida) y la cantidad de base fuerte (por ejemplo hidróxido de sodio) (saponificación)
- La proporción de etanol/agua y la cantidad de hidróxido de sodio durante la cristalización

Adicionalmente la calidad y las cantidades relativas de los materiales de partida son importantes para la calidad del (IVA). Es posible que demasiado (III III) y carbonato de sodio (o muy poco IIA) tenga un impacto directo sobre la cantidad del sub producto de alquilado formado el cual hasta cierto grado se remueve sobre la cristalización y el re procesamiento potencial. Sin embargo una gota en el rendimiento también puede tener un papel en la formación de sub productos por ejemplo se ha observado que para aproximadamente un 20 por ciento de menos rendimiento hay una sobre alquilación del 10 por ciento.

Por consiguiente la presente invención ha revisado y mejorado el proceso de la técnica anterior y ha proporcionado un proceso de "un recipiente" para hacer posible un incremento en el

rendimiento por tanto como 20 puntos de porcentaje (aproximadamente el 84 por ciento contra el 64 por ciento) con una pureza igual o mejor

Paso C



Esquema de reacción 7

10 Las técnicas de cristalización de la técnica anterior tenían las siguientes desventajas. La cristalización se presentaba bajo reflujo a partir de una emulsión (después de la adición de hidróxido de sodio concentrado al ácido libre de 5 CNAC en acetona) sin atmósfera. Por consiguiente, no fue posible controlar alguno de la cristalización aunque podría ser que se obtenga cierto equilibrio termodinámico bajo estas condiciones de cristalización impidiendo dicho control.

La presente invención ha proporcionado una técnica de cristalización en donde se cristaliza la salicilamida N sustituida (IV, IV II y IVA) en una mezcla de acetona/agua en la presencia de una base de metal alcalino, en especial hidróxido de sodio. Independientemente de las condiciones de reacción, se cristaliza primero un polihidrato, por ejemplo un hexahidrato del IV, IV II ó IVA en la mezcla de acetona/agua, el cual entonces forma el monohidrato V ó VA al secarse. Usualmente, la torta húmeda

20

25

contiene aproximada-mente el 12 por ciento de agua la cual es consistente con 2 a 3 moléculas de agua por molécula de 5 CNAC

La cristalización con solamente un equivalente de agua se puede lograr utilizando metilato de sodio. Esto puede dar un
5 solvato el cual corresponde a una modificación de cristal diferente

El Paso C es por si mismo inventivo. En los pasos del método preferidos se combinan el compuesto (IV II ó IVA) acetona y agua. La proporción de acetona agua puede ser de
10 aproximadamente 5:1 por volumen/volumen a aproximadamente 15:1 por volumen/volumen por ejemplo de aproximadamente 10:1 a 11:1. Se agrega una base a la mezcla adecuadamente 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
15 acetona adicional por ejemplo como una mezcla de acetona/agua (por ejemplo de 2:1 por volumen/volumen a 4:1 por volumen/volumen tal como 3:1 por volumen/volumen) manteniendo adecuadamente la temperatura en un nivel moderadamente elevado (por ejemplo de 45°C a 55°C). Luego se
20 aísla la sal. Un procedimiento es como sigue. Si la temperatura está 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 siembra para inducir la cristalización antes de reducir adicionalmente la temperatura (por ejemplo de 0°C a 5°C) para
25 terminar el paso de cristalización antes de aislar los cristales

Adecuadamente se continua la agitación a través de todo el proceso. Los cristales se pueden secar a un vacío de 50-60 mbar, a 50-55°C durante cuando menos 24 horas.

Se observó que la cristalización y la agitación que se presento a temperaturas más altas (40-50°C) proporcionó cristales más grandes (de hasta 500 micras). Adicionalmente la cristalización a aproximadamente 0°C proporciona diferentes tipos de cristal de aquéllos a temperaturas más altas.

En un proceso de ciclación alternativo la cristalización se conduce a partir de 2 pentanona a 80°C.

De preferencia la cristalización se presenta con la siembra a 45-50°C seguida por la adición de más acetona a la misma temperatura y luego enfriamiento a 0°C para dar el polimorfo deseado. Se obtiene un polimorfo particularmente favorable mediante agitación prolongada durante 24 horas a 0°C.

La sal resultante V ó VA de preferencia es > 99 por ciento pura sin sub-producto alguno sobre el 0.1 por ciento.

La cantidad teórica de agua en el VA debe ser del 4.8 por ciento calculada para un monohidrato. De hecho el contenido de agua depende de las condiciones y de la duración del secado. A una presión de 80 a 100 mbar y a 40-55°C no se presenta un sobre secado. Sin embargo con el fin de evitar cualquier riesgo se recomienda verificar el contenido de agua durante el proceso de secado. Además en algunos casos pareció que la cantidad residual de acetona después del secado era mayor que el límite

establecido del 0.5 por ciento

Con el objeto de mantener los sub-productos al mínimo se prefiere que en particular se regulen los siguientes parámetros como se describió anteriormente en la presente

5 La cantidad y calidad de la base de metal alcalino (hidróxido de sodio)

La temperatura de la siembra y de la cristalización

La velocidad de saturación

La velocidad de enfriamiento

10 El tiempo de agitación a 0°C

El procedimiento de secado

A través de toda la descripción y de las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, las palabras "comprenden" y "contienen" y las variaciones de las palabras por ejemplo
15 comprendiendo" y "comprende" significan "incluyendo pero no limitándose a" y no pretenden excluir (y no excluyen) otras fracciones, aditivos componentes enteros o pasos

En los procesos de la presente invención, se contempla que siempre que se desee puede haber uno o más grupos
20 protectores presentes en los compuestos para uno o más de los grupos funcionales que no vayan a participar en una reacción o paso o etapa de reacción particular o que interferirían con la reacción

La protección de los grupos funcionales mediante estos
25 grupos protectores los reactivos adecuados para su introducción

pentanoilo 4-pentenoilo 4-oxopentanoilo 4 4 (etilen-ditio)-
 pentanoilo 5 [3 bis (4-metoxi fenil) hidroxi metil fenoxi] levulinilo
 pivaloilo crotonoilo monosuccinoilo benzoilo p-fenilbenzoilo
 2 4 6 trimetilbenzoilo 2 (metil tiometoxi metil) benzoilo 2 (cloro-
 acetoxi metil)-benzoilo 2-[(2-cloro acetoxi) etil] benzoilo 2 [(2
 benciloxi)-etil]-benzoilo 2 [2-(4 metoxi-benciloxi)-etil] benzoilo 2-
 yodo-benzoilo o-(di bromometil)-benzoilo o (metoxi carbonil)
 benzoilo 2 cloro benzoilo 4 bromo-benzoilo 4 nitro-benzoilo
 alcoxi-carbonilo tal como metoxi carbonilo, etoxi carbonilo
 10 isobutoxi carbonilo metoxi metil carbonilo 9 fluorenil metoxi
 carbonilo 2 2 2 triclora-etoxi-carbonilo 1 1 dimetil 2 2 2-triclora-
 etoxi carbonilo 2 (trimetil-silil) etoxi carbonilo 2 (fenil sulfonil)
 etoxi carbonilo 2-(trifenil fosfonio) etoxi carbonilo viniloxi-
 carbonilo aliloxi carbonilo p nitro fenoxi carbonilo benciloxi
 15 carbonilo p metoxi-benciloxi-carbonilo 3 4-dimetoxi-benciloxi
 carbonilo o-nitro-benciloxi carbonilo p-nitro-benciloxi carbonilo
 dansil-etoxi-carbonilo 2-(4 nitro-fenil) etoxi carbonilo 2 (2 4
 dinitro fenil)-etoxi-carbonilo 2 ciano 1 fenil etoxi-carbonilo S-
 benciltiocarbonilo, 4 etoxi 1 naftiloxi-carbonilo 3' 5 dimetoxi
 20 benzoiloxi-carbonilo, 2 metil-tiometoxi etoxi-carbonilo N fenil
 carbamilo dimetil-etil-fosfino-tiollilo metilditiocarbonilo,
 N N,N N'-tetrametil-fosforo diamidillo sulfonilo metansulfonilo
 bencensulfonilo toluensulfonilo 2 [(4 nitrofenil)-etil] sulfonilo
 alilsulfonilo 2 formil bencen sulfonilo nitroxilo o grupos
 25 protectores del tipo de éter tales como metilo metilo sustituido

- los grupos protectores adecuados y las reacciones para su remoción serán familiares para la persona experta en la materia. Los ejemplos de los grupos protectores adecuados se pueden encontrar en los trabajos convencionales tales como J. F. W. McOmie *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press Londres y Nueva York 1973 en T. W. Greene y P. G. M. Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis* Tercera Edición Wiley Nueva York 1999 en 'The Peptides' Volumen 3 (Editores E. Gross y J. Meienhofer) Academic Press Londres y Nueva York 1981 en *Methoden der organischen Chemie* Houben Weyl 4 Edición Volumen 15/1 Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974 en H. D. Jakubke y H. Jeschke *Aminosäuren Peptide Proteine* Verlag Chemie Weinheim Deerfield Beach y Basilea 1982 y/o en Jochen Lehmann *Chemie der Kohlenhydrate Monosaccharide and Derivate* Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974.

- Los grupos protectores de hidroxilo adecuados se seleccionan en especial a partir de aquéllos del tipo de acrílo o de ester por ejemplo alcanosilo inferior tal como formilo acetilo o isobutiroilo benzilformilo cloroacetilo dicloro acetilo tricloraacetilo trifluoroacetilo metoxiacetilo fenoxi acetilo fenilacetilo p fenilacetilo difenilacetilo 2,6 dicloro 4 metilfenoxiacetilo 2,6 dicloro 4 (1,1,3,3 tetrametil butil) fenoxiacetilo 2,4-bis (1,1 dimetil-propil) fenoxiacetilo cloro-difenil acetilo 3 fenil propionilo 4 azidobutiroilo 4 metiltiometoxibutiroilo (E) 2-metil 2 butenoilo 4 nitro-4 metil

de preferencia alcoxilo inferior-metilo en especial metoxi-metilo
 (MOM) metil tiometilo (fenil dimetil-silil) metoxi metilo benciloxi
 metilo p metoxi benciloxi-metilo p-nitro benciloxi metilo
 guaiacol metilo terbutoxi metilo 4 pentanilloxi metilo sililoxi
 5 metilo alcoxilo inferior alcoxilo inferior-metilo en especial 2
 metoxi etoxi metilo (MEM) 2 2 2 tricloro-etoxi metilo 2 (trimetil-
 silil)-etoxi metilo o metoxi metilo tetrahidro piranilo 3 bromo
 tetrahidropiranilo tetrahidrotiopiranilo 4 metoxitiopiranilo 1
 metoxi ciclohexilo 4 metoxi tetrahidro-tiopiranilo 8 8 dioxi 4
 10 metoxi tetrahidro tiopiranilo 1 [(2 cloro 4 metil) fenil] 4 metoxi
 piperidin 4 ilo 1 (2 fluoro fenil) 4 metoxi piperidin 4-ilo 1 4
 dioxan 2-ilo tetrahidro furanilo tetrahidrotiofuranilo
 2 3 3a 4 5 6 7 7a octahidro 1 3 3 trimetil-4 7 metanbenzofuran 2
 ilo etilo sustituido tal como 1 etoxietilo 1 (2 cloroetoxi) etilo 1
 15 [(2 (trimetil silil) etoxi) etilo 1 metil 1-metil i benciloxi etilo 1-
 metil i benciloxi 2-fluoroetilo 1 metil 1 fenoxi etilo 2 2 2 tricloro-
 etilo 1 1 dianisil 2 2 2-tricloro etilo 1 1 i 3 3 3 hexafluoro 2 fenil
 isopropilo 2 trimetil silil etilo 2 (tiobencil) etilo 2-(fenil selenil)
 etilo terbutilo alilo o propargilo fenil éteres sustituidos tales
 20 como p clorofenilo p metoxifenilo p nitrofenilo 2 4 dinitrofenilo
 6 2 3 5 6 tetrafluoro 4 (tri fluorometil) fenilo bencilo bencilo
 sustituido tal como p metoxibencilo 3 4-dimetoxibencilo o
 nitrobencilo p nitrobencilo, p halobencilo por ejemplo p
 bromobencilo 2 6 diclorobencilo p cianobencilo p fenilbencilo
 25 2 6 difluoro bencilo p azidobencilo 4 azido 3 clorobencilo 2

trifluoro metil-bencilo o p-(metil-sulfinil)-bencilo 2 ó 4 picolilo
 3 metil-2-picolilo 2-quinolinil metilo 1 pirenil-metilo difenil
 metilo p p dinitro benzhidrido 5 dibenzosuberilo trifenil-metilo
 a-naftil difenil-metilo p metoxi fenil-difenil metilo di (p metoxi
 5 fenil)-fenil-metilo tri-(p metoxi-fenil) metilo 4 (4 -bromo
 fenaciloxi) fenil-difenil metilo 4 4' 4 tris (4 5 di cloro-ftalimido
 fenil) metilo 4 4 4 -tris (levuliniloxi fenil)-metilo 4 4 4' tris-
 (benziloxi-fenil)-metilo 4 4 -dimetoxi-3" [N (imidazoli metil)]
 tritilo 4 4 -dimetoxi 3"-[N (imidazoli etil)-carbamoil] tritilo 1 1
 10 bis (4 metoxi-fenil) 1 pirenil-metilo 4 (17 tetrahidrobenzo
 [a c g fluorenilmetil) 4' 4" dimetoxi-tritilo 9 antrilo 9 (9 fenil)
 xantenilo 9 (9-fenil-10-oxo) antrilo 1 3-benzoditiolan 2 ilo S,S
 dioxilo del tipo de silil éter tal como tri alquilo inferior-sililo por
 ejemplo trimetil sililo trietil-sililo tri isopropil-sililo dimetil-iso
 15 propil-sililo dietil-isopropil sililo dimetil-hexil-sililo ter butil-
 dimetil-sililo o diaterbutil metil-sililo terbutil-difenil sililo trifenil
 sililo difenil-metil sililo tris-(trimetil-silil) sililo (2-hidroxi estiril)
 dimetil-sililo (2 hidroxi estiril) di isopropil sililo terbutil metoxi-
 fenil sililo o terbutoxi-difenil sililo

20 Los grupos protectores de carboxi son en especial grupos
 protectores formadores de ésteres enzimáticamente y/o
 químicamente removibles de preferencia grupos protectores
 enzimáticamente y/o químicamente removibles tales como heptilo
 2 N (morfolino)-etilo colinilo metoxi etoxi etilo o metoxi etilo o
 25 aquéllos que son primordialmente químicamente removibles, por

ejemplo alquilo tal como alquilo inferior en especial metilo etilo
 alquilo inferior sustituido (excepto bencilo y bencilo sustituido) tal
 como metilo sustituido en especial 8 fluorenil metilo metoxi
 metilo metoxi etoxi metilo metil tio metilo 2 (trimetil-silil) etoxi
 5 metilo benciloxi metilo pivaloiloxi-metilo fenil-acetoxi-metilo tri
 isopropil silil-metilo 1 3 ditianil 2 metilo diciticlopropil-metilo
 acetoniolo fenilo, p bromofenacilo a-metil-fenacilo p metoxi
 fenacilo desilo carbamido metilo p azobencen carboxamido-
 metilo N ftalimido metilo o 4 picolilo etilo 2 sustituido en
 10 especial 2-yodo- 2-bromo 6 2 cloro etilo 2 2 2 tricloro etilo 2-
 (trimetil silil) etilo 2-metil-tioetilo 2-(p nitrofenil-sulfenil)-etilo 2
 (p toluensulfonil) etilo 2 (2 piridil)-etilo 2 (p-metoxi-fenil) etilo
 2 (difenil fosfino) etilo 1-metil 1 fenil-etilo 2-(4 acetil 2-
 nitrofenil)-etilo o 2 ciano etilo, terbutilo 3 metil 3 pentilo 2 4
 15 dimetil-3 u omega cloro-alquilo inferior en especial 4-cloro butilo
 o 5 cloro pentilo ciclopentilo ciclohexilo alquenilo inferior, en
 especial alilo metalilo 2-metilbut-3-en 2-ilo 3 metilbut 2-enilo o
 3 buten 1-ilo alquenilo inferior sustituido en especial 4 (trimetil-
 silil)-2-buten-1-ilo cinamilo o a-metil cinamilo alquinilo inferior
 20 tal como prop 2 inilo fenilo fenilo sustituido en especial 2 6
 dialquil fenilo tal como 2 6 dimetil fenilo 2 6 di-isopropil-fenilo
 2 6 diterbutil-4 metil-fenilo 2 6-diterbutil 4-metoxi-fenilo p
 (tiometil) fenilo o pentafluorofenilo bencilo bencilo sustituido en
 especial trifenil-metilo difenil-metilo, bis-(o nitrofenil) metilo 9
 25 antril metilo, 2 (9 10-dioxo)-antril metilo 5 dibenzo-suberilo 1-

pirenil-metilo 2-(trifluoro metil)-6 cromonil-metilo 2 4 6-trimetil
 bencilo p bromo bencilo, o nitro bencilo p-nitro bencilo p-metoxi-
 bencilo 2 6 dimetoxi-bencilo 4 (metil-sulfinil) bencilo 4
 sulfobencilo, 4 azidometoxi-bencilo 4-{N [1 (4 4 dimetil 2 6 dioxo
 5 ciclohexiliden)-3 metil butil] amino}-bencilo piperonilo o p
 polimero bencilo tetrahidro piranilo tetrahidrofuranilo o radicales
 de sililo, tales como tri-alquilo inferior sililo en especial trimetil
 sililo trietil sililo terbutil-dimetil-sililo isopropil-dimetil sililo o
 dterbutil metil sililo o fenil di-alquilo inferior-sililo tal como fenil
 10 dimetil-sililo de una manera alternativa también se puede
 proteger un grupo carboxi en la forma de un radical de oxazolilo
 2 alquil-1 3 oxazolinilo 4 alquil 5 oxo 1 3-oxazol idinilo ó 2 2 bis
 trifluoro 4 alquil 5 oxo 1 3 oxazolidinilo

Los grupos protectores de amida son en especial alilo
 15 terbutilo N-metoxilo N-benzoiloxilo T tiometilo trifenil-tiometilo
 terbutil dimetil sililo tri-isopropil-sililo 4-(metoxi-metoxi) fenilo
 2 metoxi 1-naftilo 9 fluorenilo terbutoxi-carbonilo N benciloxi
 carbonilo N-metoxi- o N etoxi carbonilo toluen sulfonilo, N-buten-
 1-ilo 2 metoxi-carbonil-vinilo o en especial alquilo, tal como
 20 alquilo inferior o más especialmente alquilo sustituido en
 especial bencilo bencilo sustituido por uno o más radicales
 seleccionados a partir de alcoxilo inferior tal como metoxilo,
 alcanoiloxilo inferior tal como acetoxilo alquilo inferior sulfinilo
 tal como metil-sulfinilo diciticlopropil-metilo metoxi metilo metil-
 25 tiometilo y N-benzoiloxi metilo o bis (trimetil-silil)-metilo tricloro

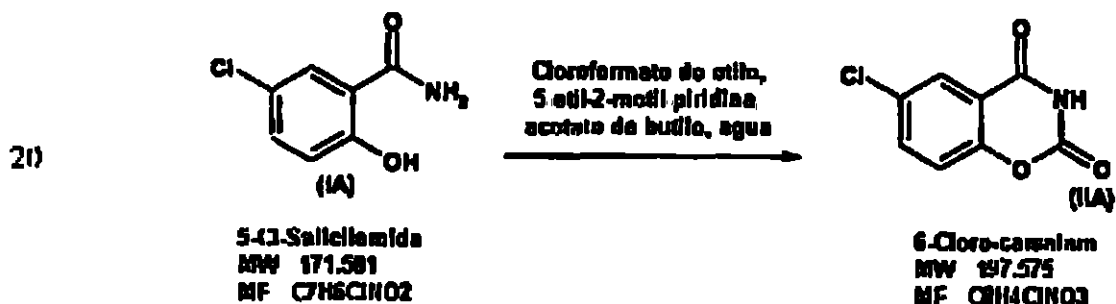
etoxi metilo terbutil-dimetil-sililoxi metilo pivaloiloxi-metilo
 cianometilo bencilo 4-metoxi bencilo 2,4-dimetoxi-bencilo 3,4
 dimetoxi bencilo 2-acetoxi-4 metoxi bencilo o nitrobencilo bis (4-
 metoxi fenil) fenil metilo bis (4-metil sulfinil fenil)-metilo
 5 pirrolidino metilo dietoxi metilo 1-metoxi-2,2 dimetil-propilo ó 2
 (4-metil sulfonyl)-etilo

Es una característica de los grupos protectores que son
 simples de remover (es decir sin que tengan lugar reacciones
 secundarias indeseables) por ejemplo mediante solvolisis
 10 reducción fotólisis o alternativamente bajo condiciones análogas
 a las condiciones fisiológicas por ejemplo enzimáticamente
 Normalmente los pasos de protección y activación se llevan a
 cabo de una manera simultánea

El proceso de la presente invención se describirá ahora
 15 adicionalmente en los siguientes ejemplos para la síntesis del 5-CNAC

Ejemplos

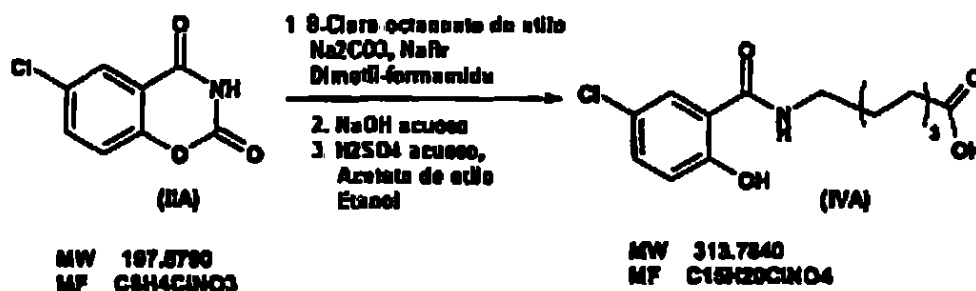
Ejemplo 1. Preparación de 6 cloro 2H 1,3 benzoxazina 2,4(3H) diona.



Se colocaron 5-cloro salicilamida (300 gramos 1.75 moles)
 y agua (900 mililitros) en un matraz de fondo redondo de 4
 25 cuellos de 3 litros bajo una atmósfera de nitrógeno y se

agitaron Se agregaron a la mezcla 5-etil 2-metil piridina (284 gramos 2 27 moles) y acetato de butilo normal (900 mililitros) La mezcla se enfrió a 0 5 C (camisa - 10 C) y se inició la adición por goteo de cloroformato de etilo (233 gramos 2 10 moles) Esta adición continuó durante un período de aproximadamente una hora Cuando se terminó la adición la mezcla de reacción se calentó lentamente (en aproximadamente dos horas) a reflujo y se mantuvo a reflujo durante un periodo adicional de aproximadamente 5 horas (camisa a 110 C, temperatura interna (IT) de 90°C) La pasta acuosa resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó ácido clorhídrico (28 mililitros 37 por ciento m/m 0 34 moles) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos La pasta acuosa resultante se filtró al vacío la torta del filtro se lavó con acetato de butilo normal seguido por agua (600 mililitros), y se dejó secar durante la noche al vacío a 60°C Se aislaron 321 gramos (93 por ciento) de 8-cloro 2H 1 3 benzoxazina-2 4(3H) diona (6 cloro-carsalam) después del secado

Ejemplo 2. Preparación del ácido N 5 (cloro-salicílico)-8 amino caprílico (5-CNAC).



Se colocaron 6-cloro 2H 1 3 benzoxazina-2 4(3H) diona (180.5 gramos, 0.91 moles) bromuro de sodio (18.7 gramos 0.18 moles) y dimetil-formamida (840 mililitros) en un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de tres litros, bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitaron. Se agregó 8-cloro-octanoato de etilo (188.3 gramos 0.911 moles) en una porción y se enjuagaron con dimetil formamida (60 mililitros). La mezcla se calentó a 100-105°C (camisa a 120°C) y se agregó en porciones carbonato de sodio anhidro (51.7 gramos, 0.57 moles) durante un periodo de 2 horas. Después de que se terminó la reacción el solvente se destiló bajo presión reducida (60-20 mbar temperatura interna de 75-120°C camisa a 100-130 C) para dejar un residuo oleoso. Se agregó agua (700 mililitros) a 85-95 C durante 10 a 20 minutos seguida por hidróxido de sodio (380 mililitros 30 por ciento en peso/peso) seguido por un enjuague con 20 mililitros de agua. La mezcla se agitó durante dos horas a 85-100 C, luego se agregó ácido sulfurico (60 mililitros 50 por ciento en peso/peso) a 60-65°C hasta que el pH de la mezcla estuvo entre 8 y 9 y entonces se agregó acetato de etilo (700 mililitros) a 60-65°C durante 30 a 60 minutos. Luego se agregó más ácido sulfurico (221 mililitros 50 por ciento en peso/peso) a 60-65 C durante un periodo de una hora hasta que el pH de la mezcla estuvo entre 2 y 3.5. Después se permitió que se separaran las dos fases. La fase acuosa se desechó y la fase orgánica restante se lavó con agua (300-360 mililitros) a 60-65°C. Entonces se agregaron agua (600 mililitros) e

hidróxido de sodio (10.8 gramos, 30 por ciento en peso/peso y 40 mililitros de agua) seguidos por un enjuague con 20 mililitros de agua (con el objeto de remover un pequeño sub producto de ácido N O 5 (cloro salicilolil) di octanoico) y se destiló el solvente orgánico bajo presión atmosférica (camisa a 110-120°C temperatura interna 80-100°C) A la suspensión resultante se le agregó etanol (1.500 mililitros) a 50-65°C La solución transparente se dejó enfriar a 40-45°C y se agregaron cristales de siembra (0.12 gramos) y la solución se agitó durante 20 a 30 minutos hasta que se estableció la cristalización. Se continuó el enfriamiento bajando hasta 0-5°C en un período de 1 a 2 horas. El sólido se recolectó mediante filtración al vacío y se lavó con etanol/agua 7/3 (540 mililitros) y se secó al vacío (10-50 mbar) a 60°C durante la noche para dar 237 gramos del ácido N 5 (cloro salicilolil)-8 amino caprílico (84 por ciento)

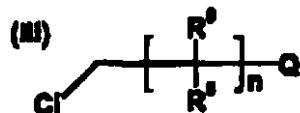
Ejemplo 3 Preparación de la sal disódica de mono hidrato del ácido N-5 (cloro salicilolil) 8-amino-caprílico

Se colocaron ácido N-5-(cloro salicilolil) 8 amino caprílico (3.5 kilogramos 11.15 moles) acetona (9,450 mililitros) y agua (875 mililitros 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 transparente (20 a 30 minutos). Se agregó hidróxido de sodio (297 gramos 30 por ciento en peso/peso 2.23 moles) de tal manera que se mantuviera la

temperatura a 45-55°C seguido por una solución de acetona/agua
3:1 volumen/volumen (1 050 mililitros). La solución caliente
(50°C) se pasó entonces sobre un filtro de pulido y el filtrado se
transfirió a otro recipiente limpio y se calentó de 45°C a 55°C. La
línea de transferencia se enjuagó con acetona/agua caliente (45-
55°C) 3:1 volumen/volumen (1 050 mililitros) y luego se agregó
acetona (aproximadamente 10,5 litros) de tal manera que se
mantuviera la temperatura alrededor de 45-55°C (camisa a 55°C).
Entonces, la temperatura se bajó a 45-48°C y se agregaron
cristales de siembra (4 gramos). La mezcla se agitó durante
aproximadamente 20 a 30 minutos para obtener una suspensión
fina e inducir la cristalización y luego se agregó más acetona (28
litros) durante una hora de tal manera que se mantuviera una
temperatura de 45-50°C (camisa a 55°C). Posteriormente se
prolongó una agitación lenta durante una hora a 45-50°C y luego
la temperatura se bajó a 0-5°C durante un periodo de dos horas.
La agitación se continuó a 0-5°C durante una hora luego los
cristales se recolectaron mediante centrifugación, se lavaron con
acetona/agua fría 95:5 volumen/volumen (7 litros) y se secaron
al vacío a 50-60 mbar a 50-55°C durante cuando menos 24 horas
para dar 4,19 kilogramos del monohidrato disódico de 5 CNAC
(rendimiento del 95 por ciento).

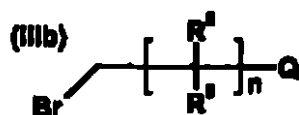
REIVINDICACIONES

1 Un método para la preparación de una salicil-amida N
sustituida comprendiendo el método hacer reaccionar un derivado
de carsalam con un compuesto sustituido por cloro de la fórmula
5 (III) en la presencia de una fuente de iones de bromo,

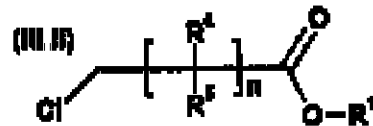


10 en donde n es un entero de 1 a 8 Q representa un grupo
fácilmente convertible a una fracción de ácido carboxílico y R³ y
R⁴ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno OH
NR³R⁴ halógeno alquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono
alcoxilo de 1, 2 3 ó 4 átomos de carbono alquenilo de 2 3 ó 4
15 átomos de carbono en donde R³ y R⁴ se seleccionan cada uno
independientemente a partir de hidrógeno -OH alquilo de 1 2 3 ó
4 átomos de carbono haloalquilo de 1 2 3 ó 4 átomos de
carbono alcoxilo de 1 2 3 ó 4 átomos de carbono alquenilo de 2
3 ó 4 átomos de carbono

20 2 Un método de conformidad con la reivindicación 1 en
donde la fuente de iones de bromuro hace posible la formación *in*
situ de un compuesto de la fórmula (IIIb)



3 Un método de conformidad con la reivindicación 1 ó 2 en donde el compuesto de la fórmula (III) es un compuesto de la fórmula (III II)



en donde R representa un grupo protector para la fracción carboxilica

4 Un método de conformidad con la reivindicación 3 en donde R¹ se selecciona a partir de un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 2 3 4 5 o 6 átomos de carbono

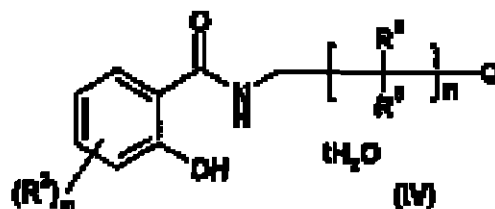
5 Un método de conformidad con la reivindicación 4 en donde R es etilo

6 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde n es 0

7 Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde cada R¹ y R² representa H

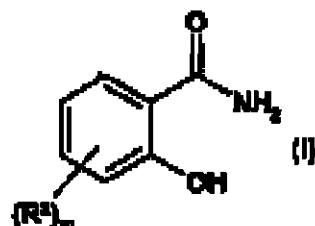
8 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde n es 8 y cada CR¹R² es CH₂

9 Un método para preparar un compuesto de la fórmula general IV

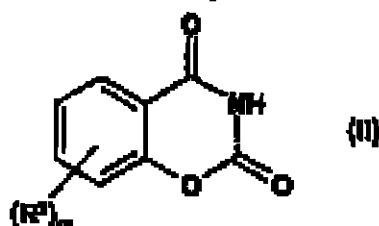


en donde R^3 , R^4 , Q y n son como se definen en la reivindicación 1, t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, m es 1, 2, 3 ó 4 y R o en donde $m > 1$ cada R^2 se selecciona independientemente a partir de OH, NR^3R^4 , halógeno, alquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquénilo de 2, 3 ó 4 átomos de carbono y R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, OH, alquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquénilo de 2, 3 ó 4 átomos de carbono comprendiendo el método

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



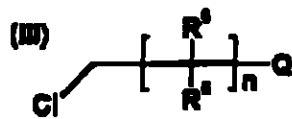
con un cloroformato en la presencia de una base orgánica débil para formar un compuesto de la fórmula (II)



y

(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula (III) en la presencia de una fuente de

iones de bromuro y una base orgánica débil

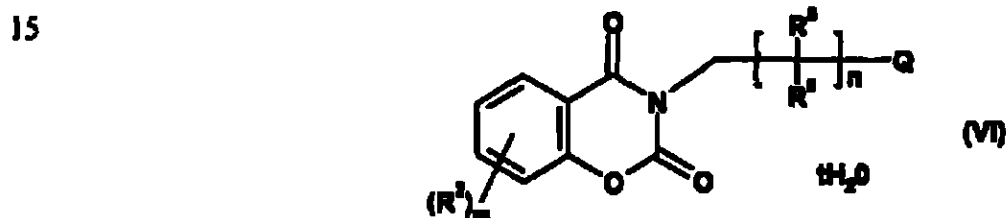


5 para proporcionar un compuesto de la fórmula (IV)

10 Un método de conformidad con la reivindicación 9 en donde el compuesto de la fórmula (IV) se somete a un paso de saponificación subsecuente

10 11 Un método de conformidad con la reivindicación 10 en donde el paso de saponificación se lleva a cabo sin el aislamiento previo del compuesto de la fórmula (IV)

12 Un método de conformidad con la reivindicación 9 en donde se forma el compuesto de la fórmula (IV) mezclado con un compuesto de la fórmula (VI)



20 en donde R^2 m t n y Q son como se definen en la reivindicación 9

13 Un método de conformidad con la reivindicación 12 en donde los compuestos de las fórmulas (IV) y (VI) se someten a un paso de saponificación subsecuente

25 14 Un método de conformidad con la reivindicación 13 en donde el paso de saponificación se lleva a cabo sin un aislamiento

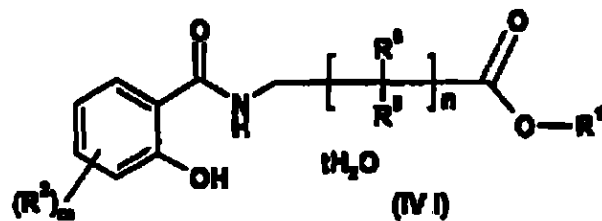
previo de los compuestos de las fórmulas (IV) y (VI)

15 Un método de conformidad con la reivindicación 9 en donde el compuesto (III) es un compuesto de la fórmula (III II)



en donde R^1 es un grupo protector para la fracción de carboxi en donde el compuesto de la fórmula (IV) es un compuesto de la fórmula (IV I)

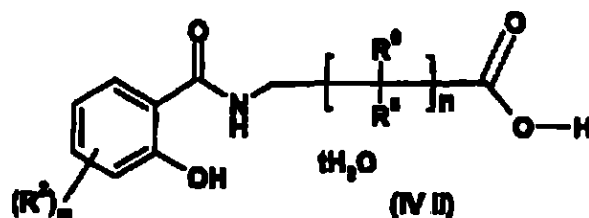
10



15

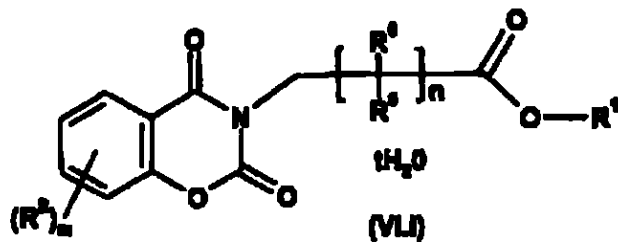
16 Un método de conformidad con la reivindicación 15 el cual incluye el paso adicional de remover el grupo R^1 para formar un compuesto de la fórmula (IV II)

20



25

17 Un método de conformidad con la reivindicación 15 en donde se forma el compuesto de la fórmula (IV I) mezclado con un compuesto de la fórmula (VI I)



en donde R^2 m t, n y Q son como se definen en la reivindicación 9

18 Un método de conformidad con la reivindicación 17 el cual incluye el paso adicional de hacer reaccionar los compuestos de las fórmulas (IV I) y (VI I) para formar el compuesto de la fórmula (IV II)

19 Un método de conformidad con la reivindicación 18 en donde dicho paso adicional se lleva a cabo sin el aislamiento previo de los compuestos de las fórmulas (IV I) y (VI I)

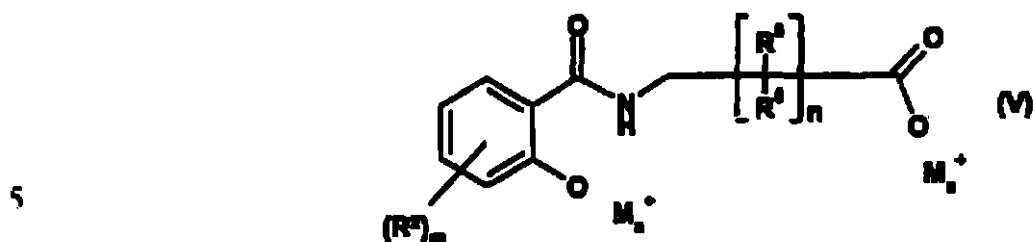
20 Un método de conformidad con la reivindicación 18 ó 19 en donde el paso adicional mencionado comprende un paso de saponificación

21 Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20 en donde R^1 es alquilo lineal o ramificado que contiene 1 2 3, 4 5 ó 6 átomos de carbono

22 Un método de conformidad con la reivindicación 21 en donde R es etilo

23 Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 18 a 22 el cual comprende además el paso adicional de hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IV II)

con M_nY para proporcionar el compuesto de la fórmula (V)



en donde M_n es un metal alcalino e Y es un contra ion básico

24 Un método de conformidad con la reivindicación 23 en donde el metal M_n es Na

25 Un método de conformidad con la reivindicación 23 ó 24 en donde Y es OH

26 Un método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25 en donde el compuesto (V) es un hidrato

15 27 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26 en donde M_nY es NaOH

28 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 27 en donde m es 1

20 29 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 28 en donde R^2 es cloro

30 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 ó 29, en donde R^2 está en la posición 5

31 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 30 en donde cada R^5 y cada R^6 es hidrógeno

25 32 Un método de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 9 a 31 en donde n es 6

33 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 30 en donde n es 6, y cada CR^6R^6 es CH_2

5 34 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 18 a 33 en donde el compuesto de la fórmula (IV II) es el ácido N (5-cloro-saliciloil) 8 amino caprílico

35 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la fuente de iones de bromuro es una sal de bromo de metal alcalino MBr

10 36 Un método de acuerdo con la reivindicación 36 en donde el metal alcalino M es Na

37 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 36 en donde la base orgánica débil es sustancialmente insoluble en agua

15 38 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 37 en donde la base orgánica débil es una piridina sustituida por alquilo

39 Un método de acuerdo con la reivindicación 38 en donde la base orgánica débil es 5 etil-2-metil-piridina

20 40 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 39 en donde el cloroformato es cloroformato de etilo

25 41 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 40 en donde el paso (i) se lleva a cabo en la presencia de un acetato de alquilo

42 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 41 en donde el paso (i) se lleva a cabo en un sistema de dos fases comprendiendo las fases respectivamente agua y un solvente orgánico

5 43 Un método de conformidad con la reivindicación 42 en donde el solvente orgánico es un acetato de alquilo

44 Un método de acuerdo con la reivindicación 43 en donde el acetato de alquilo es acetato de butilo

10 45 Un método de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24 a 44 cuando dependen de la reivindicación 23 en donde el paso adicional se lleva a cabo en una mezcla de acetona/agua

46 Un método de acuerdo con la reivindicación 45 en donde la proporción de acetona agua es de aproximadamente 3 1

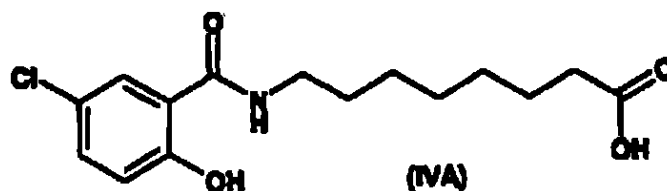
15 47 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 46 en donde el compuesto de la fórmula (IV) contiene menos del 2 2 por ciento del sub producto de di ácido

20 48 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 18, o cualquiera de las reivindicaciones anteriores cuando dependen de las mismas en donde el compuesto de la fórmula (IV II) contiene menos del 2 2 por ciento del sub producto de di ácido

25 49 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 ó 24 a 46 cuando dependen de la reivindicación 23 en donde el compuesto de la fórmula (V) contiene menos del 2 2 por ciento del sub producto de di-ácido

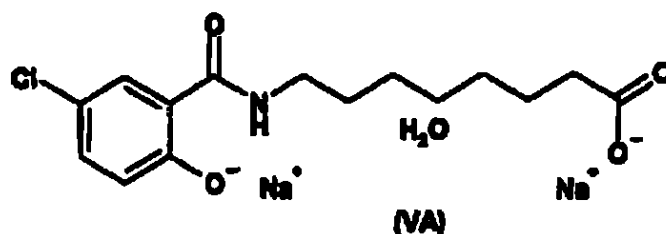
50 Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 18 o cualquiera de las reivindicaciones anteriores cuando dependen de las mismas en donde el compuesto de la fórmula (IV II) es el compuesto

5



51 Un método de acuerdo con la reivindicación 23 o con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 49 cuando dependen de la reivindicación 23 en donde el compuesto de la fórmula V es el compuesto

15



52 Un método de cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 18 o cualquiera de las reivindicaciones anteriores cuando dependen de las mismas el cual comprende además formular un compuesto de la fórmula (IV II) en una formulación farmacéutica teniendo adicionalmente la formulación farmacéutica cuando menos un ingrediente activo

53 Un método de acuerdo con la reivindicación 50 el cual comprende además formular un compuesto de la fórmula (IVA) en

136
157

una formulación farmacéutica, teniendo adicionalmente la formulación farmacéutica cuando menos un ingrediente activo

54 Un método de la reivindicación 23 o de cualquiera de las reivindicaciones dependientes de la misma el cual comprende
5 además formular un compuesto de la fórmula (IV) en una formulación farmacéutica teniendo adicionalmente la formulación farmacéutica cuando menos un ingrediente activo

55 Un método de acuerdo con la reivindicación 51, el cual comprende además formular un compuesto de la fórmula (VA) en
10 una formulación farmacéutica teniendo adicionalmente la formulación farmacéutica cuando menos un ingrediente activo

56 Un compuesto de las fórmulas (IV) (IV II) (IVA) (V) ó (VA) el cual contiene una cantidad de traza de NaBr y/o ECO

57 El compuesto de ácido N (5 cloro salicílico) 8 amino
15 caprílico (5 CNAC) el cual contiene NaBr y/o ECO como una impureza

58 El compuesto de monohidrato disódico del ácido N-(5 cloro salicílico)-8 amino caprílico (5 CNAC) el cual contiene NaBr y/o ECO como una impureza

20 59 El uso del compuesto de las fórmulas (IV) (IV II), (IVA), (VA), o (V) como se obtiene empleando un método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54 para el suministro de agentes farmacéuticamente fisiológicamente farmacológicamente o radiológicamente activos a un objetivo en el cuerpo de un animal
25 de sangre caliente

60 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (IV), (IVA) (V) ó (VA) como se obtiene mediante el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54

5 61 Un método sustancialmente como se describe anteriormente en la presente con referencia a los Ejemplos

10

15

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a un método para la
preparación de salicilamidas N-sustituidas o sus derivados y sus
5 sales hidratos y solvatos. En particular la presente invención se
refiere a un método para la preparación del ácido N (5-cloro
salicilil)-8-amino caprílico (5-CNAC) y su monohidrato disódico
correspondiente

10

15

20

25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058647 -00000-0000

Fecha: 2007-06-08 16:52: 2 Dep. 2020 NUECREACION
 1ro 1º PATENTE Y 1 2vo. 379 FASE NACIONAL
 Act. 41 PRESENTACION Folios. 130



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

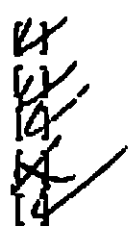
**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
 PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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



COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

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

140

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

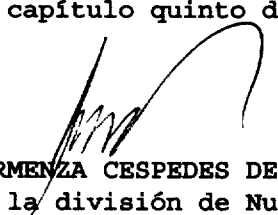
| | | |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No. | 7 58647 |
| | Solicitud internacional | PCT/EP2005/013454 |
| | Fecha inicio fase nacional | 16/07/2007 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 379 |
| | Actuación | 430 |
| | Oficio No. | 8909 |

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

1. 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 presentados ante la oficina internacional, 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 Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 JUL 2007
adpall