

No
267

Organizacion CSA Ltda

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

07-104774

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPUESTOS (+) - Y (-)-8-ALQUIL-3-(TRIFLUOROALQUILSULFONILOXI)

-8-AZABICICL (3.2.1) OCT-2-ENO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 6. K 31/46

71. SOLICITANTE

NEUROSEARCH A/S

DOMICILIO

BALLERUP, DINAMARCA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

102099

PETITORIO

AS: 105.081



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104774- -00000-0000

Fecha: 2007-10-05 16:15:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

3/11/07

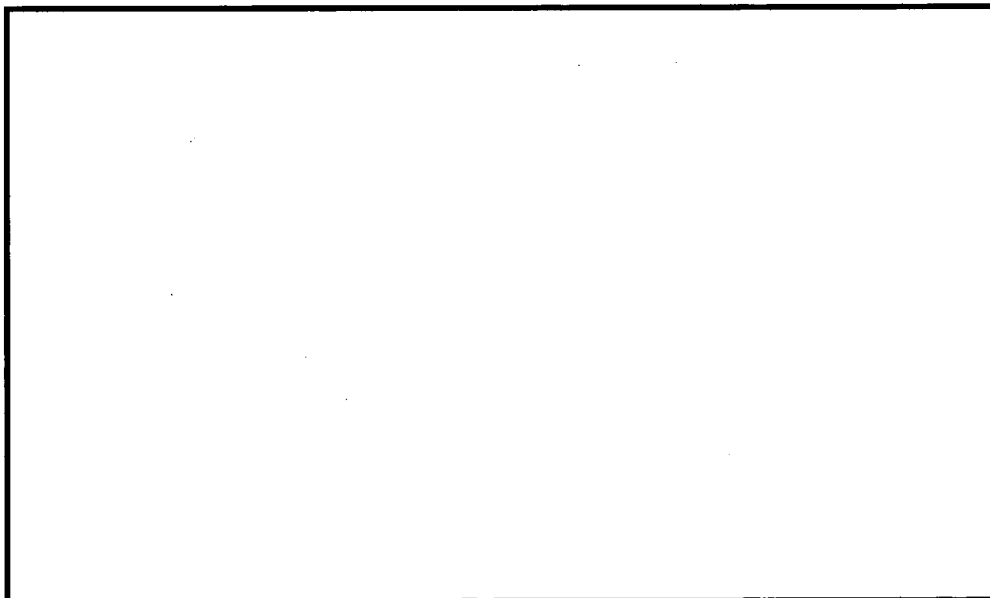
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: NEUROSEARCH A/S Dirección: 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup, Dinamarca. Nacionalidad o Domicilio: Dinamarca. Lugar de Constitución: Dinamarca. Teléfono: Fax: / E-mail: /	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail: /	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80.410.337</u> TP <u>57492</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Dan PETERS, Dorthe Filtenborg OLESEN, Eva DAM. Dirección: c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup, DK; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup, DK; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup, DK (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Dinamarca (Respectivamente).		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/061364</u> Fecha <u>06-04-2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/108790 A1</u> Fecha <u>19-10-2006</u>			
6 Título (54): <u>COMPUESTOS (+) - Y (-) -8-ALQUIL-3-(TRIFLUOROALQUILSULFONILOXI)-8-AZABICICL (3.2.1) OCT-2- ENO</u>			
7 Clasificación Internacional (51): <u>C07D451/06</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DK	08-04-2005	PA 2005 00514
	US	11-04-2005	60/669,917
9 Comprobante de pago No. <u>07-59,594</u> Fecha <u>05-10-2007</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones bajo la Regla 4.17
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios
Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Documentos PCT

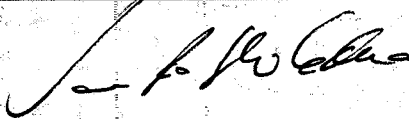
11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:


C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

As.105 081

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 59,594
FECHA : JULIO 23 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104774- -00000-0000

Fecha: 2007-10-05 16:15:53 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
WIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66440585	19/07/2007	56,500,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/EP2006/061364

MODELO DE UTILIDAD ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES NEUROSEARCH A/S

DOMICILIO BALLERUP, DINAMARCA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO COMPUESTOS (+) - Y (-)-8-ALQUIL-3-(TRIFLUOROALQUIL SULFONILOXI)-8-AZABICICL
(3.2.1) OCT-2-ENO CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) DAN PETERS, DORTHE FILTENBORG OLESEN, EVA DAM.

OTROS _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION X **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** **DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:		FIGURA CARACTERÍSTICA 6 x 6 cm		
(51) Clasificación Internacional:						
(71) Solicitante(s): NEUROSEARCH A/S						
(72) Inventor(es): Dan PETERS, Dorthe Filtenborg OLESEN, Eva DAM.						
(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO						
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		PA 2005 00514		08-04-2005		DK
		60/669,917		11-04-2005		US
(85) Fecha inicio fase nacional: 08-11-2007				(87) Publicación internacional:		
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT				Fecha: 19-10-2006		
Fecha de presentación de la solicitud: 06-04-2006				No. Publicación: WO 2006/108790 A1		
No. de solicitud PCT/EP2006/061364						

(54) Título: **COMPUESTOS (+) - Y (-) -8-ALQUIL-3-(TRIFLUOROALQUILSULFONILOXI)-8-AZABICICL (3.2.1) OCT-2- ENO**

(57) Reivindicaciones: 1. Un compuesto enantiopuro de la Fórmula I:



(I)

CONTINUA AL RESPALDO ...

o su sal de adición;

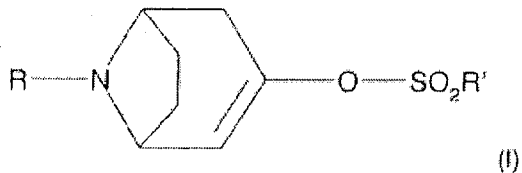
donde

R representa alquilo o un grupo protector; y

R' represente perfluoralquilo.

6. Un método para preparar un compuesto enantiopuro de la

Fórmula I



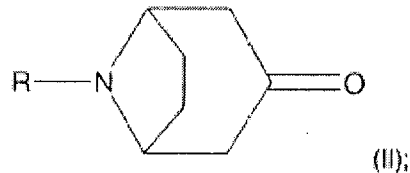
o su sal de adición;

donde

R representa alquilo o un grupo protector; y

R' represente perfluoralquilo.

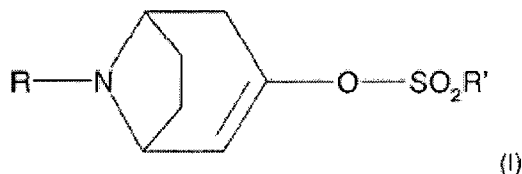
método que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



con la N-fenil-bis(perfluoralquilsulfon)amida relevante o su equivalente funcional en presencia de una amida de litio quiral.

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	
(22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s): NEUROSEARCH A/S	
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		PA 2005 00514		08-04-2005		DK
		60/669,917		11-04-2005		US
(85) Fecha inicio fase nacional: 08-11-2007					(72) Inventor(es): Dan PETERS, Dorthe Filtenborg	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO	
Fecha de presentación de la solicitud:					Publicación internacional	
No. de solicitud: PCT/EP2006/061364					Fecha: 19-10-2006	
					N° publicación: WO 2006/108790 A1	
(54) Título: COMPUESTOS (+) - Y (-) -8-ALQUIL-3-(TRIFLUOROALQUILSULFONILOXI)-8-AZABICICL (3.2.1) OCT-2- ENO						

(57) Reivindicaciones: 1. Un compuesto enantiopuro de la Fórmula I:



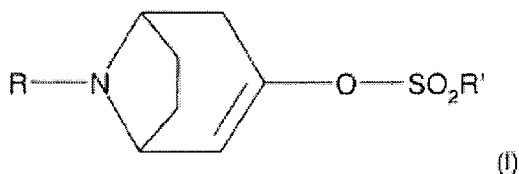
o su sal de adición;

donde

R representa alquilo o un grupo protector; y

R' represente perfluoralquilo.

6. Un método para preparar un compuesto enantiopuro de la Fórmula I



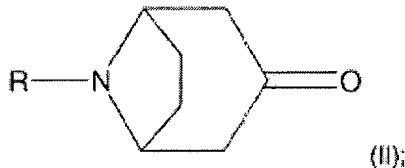
o su sal de adición;

donde

R representa alquilo o un grupo protector; y

R' represente perfluoralquilo.

método que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



con la N-fenil-bis(perfluoralquilsulfon)amida relevante o su equivalente funcional en presencia de una amida de litio quiral.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 October 2006 (19.10.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/108790 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 451/06 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/061364

(22) International Filing Date: 6 April 2006 (06.04.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2005 00514 8 April 2005 (08.04.2005) DK
60/669,917 11 April 2005 (11.04.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NEUROSEARCH A/S [DK/DK]; 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PETERS, Dan [SE/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). OLESEN, Dorte, Filtenborg [DK/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). DAM, Eva [DK/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).

(74) Common Representative: NEUROSEARCH A/S; Patent Department, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).

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

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

Declaration under Rule 4.17:

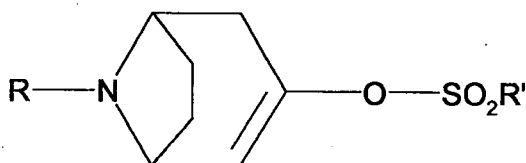
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report

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

(54) Title: (+) - AND (-) - 8-ALKYL-3-(TRIFLUORALKYLSULFONYLOXY)-8-AZABICYCL (3.2.1)OCT-2-ENE



(57) Abstract: This invention relates to novel enantiopure compounds, useful as starting material for synthesis of enantiopure pharmaceuticals. In other aspects the invention relates to a method of preparing the enantiopure compounds of the invention. (I).

WO 2006/108790 A1

(+) - AND (-) - 8-ALKYL-3-(TRIFLUORALKYLSULFONYLOXY)-8-AZABICYCL(3.2.1)OCT-2-ENE

TECHNICAL FIELD

This invention relates to novel enantiopure compounds, useful as starting material for synthesis of enantiopure pharmaceuticals.

In other aspects the invention relates to a method of preparing the enantiopure compounds of the invention.

BACKGROUND ART

Tropinone (8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one) is a useful starting material for the synthesis of many pharmaceutical compounds – cf. e.g. WO 97/13770, Example 1 (NeuroSearch A/S). However, using tropinone as a starting material in an achiral synthesis will in some cases result in products being racemates of two enantiomers.

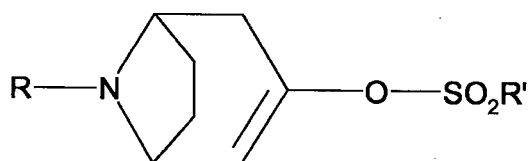
Often it is desirable to synthesise enantiopure compounds rather than the racemate as the two enantiomers may have different pharmacological profiles.

Further it is often desirable, and sometimes subject to regulatory demands, to undertake drug development on specific enantiomers rather than racemic drugs. This rationale is based on the findings that often the desired characteristics of chiral compounds reside with one of its enantiomers, while the other enantiomer might in fact add to a potential toxicological effect of the drug.

Also, in order to allow thorough investigation of each enantiomer, enantiopure compounds and processes for obtaining enantiopure such compounds of chiral compounds are of significant importance for drug development.

SUMMARY OF THE INVENTION

In its first aspect, the invention provides an enantiopure compound of the Formula I



(I)

or an addition salt thereof; wherein R and R' are as defined below.

In its second aspect, the invention provides a method of preparing the enantiopure compound.

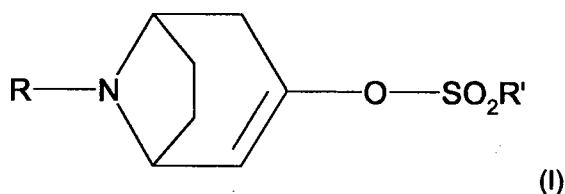
Other objects of the invention will be apparent to the person skilled in the art from the following detailed description and examples.

DETAILED DISCLOSURE OF THE INVENTION

5

Enantiopure compounds

In its first aspect the present invention provides an enantiopure compound of the Formula I



10 or an addition salt thereof;
wherein

R represents alkyl or a protection group; and
R' represents perfluoroalkyl.

15 In one embodiment, R represents alkyl. In a special embodiment, R represents methyl.

In a further embodiment, R represents benzyl, BOC (*t*-butoxycarbonyl), Fmoc (9-fluorenylmethoxycarbonyl) or any other suitable protection group.

In a still further embodiment, R' represents trifluoromethyl.

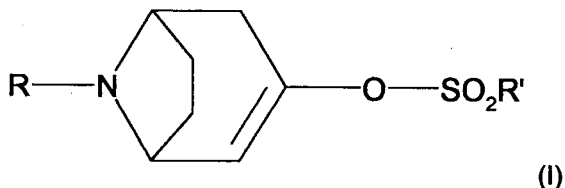
20 In a still further embodiment, the present invention provides enantiopure 8-methyl-3-(trifluoromethylsulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene or an addition salt thereof.

In a further embodiment, the chemical compound of the invention is enantiopure (+)-8-methyl-3-(trifluoromethylsulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene or an addition salt thereof.

25 In a still further embodiment, the chemical compound of the invention is enantiopure (-)-8-methyl-3-(trifluoromethylsulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene or an addition salt thereof.

Methods of Preparation

30 In its first aspect the present invention provides a method for preparing an enantiopure compound of the Formula I

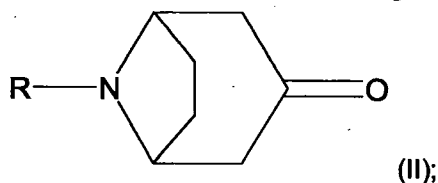


or an addition salt thereof; wherein

R represents alkyl or a protection group;

R' represents perfluoroalkyl;

which method comprises reacting a compound of formula II



- 5 with the relevant N-phenyl-bis(perfluoroalkylsulphon)imide or a functional equivalent thereof in the presence of a chiral lithium amide.

In one embodiment, R represents alkyl. In a special embodiment, R represents methyl.

- 10 In a further embodiment, R represents benzyl, BOC (*t*-butoxycarbonyl), Fmoc (9-fluorenylmethoxycarbonyl) or any other suitable protection group.

In a still further embodiment, R' is trifluoromethyl or nonafluorobutyl.

- In a still further embodiment, the N-phenyl-bis(perfluoroalkylsulphon)imide or a functional equivalent is selected from the group of N-phenyl-bis(trifluoromethane-
15 sulphon)imide, trifluoromethanesulfonic anhydride, trifluoro-methanesulfonyl chloride, N-(5-chloro-2-pyridyl)bis(trifluoromethanesulfon)imide, N-(2-pyridyl)bis(trifluoro-methanesulfon)imide and trifluoro-methanesulfonic acid methyl ester.

In a further embodiment, the chiral lithium amide is a lithium methylbenzylamide. In a special embodiment, the chiral lithium amide is N-lithium bis- α -methylbenzylamide.

- 20 In a special embodiment, the chiral lithium amide for the reaction is formed by reaction between a chiral amine and a lithiating agent.

In a further special embodiment, the chiral amine is (+)-bis- α -methylbenzylamine or (–)-bis- α -methylbenzylamine and the lithiating agent is butyllithium.

- In one embodiment, the method for preparing the enantiopure compound of the
25 Formula I may be performed as a one-pot synthesis.

In a further embodiment, the method for preparing the enantiopure compound of the Formula I may be performed by the steps:

- (1) adding the compound of formula II to a mixture containing the chiral lithium amide; followed by
30 (2) adding the relevant N-phenyl-bis(perfluoroalkylsulphon)imide or a functional equivalent thereof to the mixture of step (1).

In a still further embodiment, the above step (1) is performed by the step:

- (1a) mixing the chiral amine with the lithiating agent; followed by
(1b) adding the compound of formula II to the mixture of step (1).

The chemical compounds of the invention may be prepared by conventional methods for chemical synthesis, e.g. those described in the working examples. The starting materials for the processes described in the present application are known or may readily be prepared by conventional methods from commercially available
5 chemicals.

Also one compound of the invention can be converted to another compound of the invention using conventional methods.

The end products of the reactions described herein may be isolated by conventional techniques, e.g. by extraction, crystallisation, distillation, chromatography,
10 etc.

Any combination of two or more of the embodiments as described above is considered within the scope of the present invention.

Definition of Substituents

15 In the context of this invention an alkyl group designates a univalent saturated, straight or branched hydrocarbon chain. The hydrocarbon chain preferably contains of from one to eight carbon atoms (C₁₋₈-alkyl), including pentyl, isopentyl, neopentyl, tertiary pentyl, hexyl and isohexyl. In a preferred embodiment alkyl represents a C₁₋₄-alkyl group, including butyl, isobutyl, secondary butyl, and tertiary butyl. In another
20 preferred embodiment of this invention alkyl represents a C₁₋₃-alkyl group, which may in particular be methyl, ethyl, propyl or isopropyl.

In the context of this invention a perfluoroalkyl group designates an alkyl group having all hydrogen atoms replaced with fluoro atoms. Examples include trifluoromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl and nonafluorobutyl.
25

Enantiopurity

In the context of this invention a compound being enantiopure means that the compound is in enantiomeric excess of at least 80% (w/w) over the opposite enantiomer. In one embodiment, the enantiopure compound is in enantiomeric excess
30 of at least 85%, 88% or 90% over the opposite enantiomer. In a further embodiment, the enantiopure compound is in enantiomeric excess of at least 95%, 98%, or 99% over the opposite enantiomer.

Chiral amine

35 Chiral amines are useful – in the form of the equivalent lithium amide - for the asymmetric transformation of ketones. Such chiral amines are well known and described in the art. These amines include, for example, (+)- and (–)- bis- α -methyl-benzylamine.

Protection groups

Protection of amino groups against reaction during one or more synthesis steps is a procedure well known and described in the art. Examples of suitable protection groups are those which are customarily used in peptide synthesis. Specific examples include, e.g., benzyl, BOC (*t*-butoxycarbonyl), Fmoc (9-fluorenylmethoxycarbonyl) or any other suitable protection group. Further details on suitable protection groups may be found in "Protective groups in organic synthesis", *Greene T W and Wits P G* (John Wiley & Sons, Inc. New York, 1999).

10 Addition Salts

The chemical compound of the invention may be provided in any form suitable as a starting material for further synthesis. Suitable forms include addition salts.

Examples of addition salts include, without limitation, the non-toxic inorganic and organic acid addition salts such as the hydrochloride, the hydrobromide, the nitrate, the perchlorate, the phosphate, the sulphate, the formate, the acetate, the aconate, the ascorbate, the benzenesulphonate, the benzoate, the cinnamate, the citrate, the embonate, the enantate, the fumarate, the glutamate, the glycolate, the lactate, the maleate, the malonate, the mandelate, the methanesulphonate, the naphthalene-2-sulphonate derived, the phthalate, the salicylate, the sorbate, the stearate, the succinate, the tartrate, the toluene-*p*-sulphonate, and the like. Such salts may be formed by procedures well known and described in the art.

Other acids such as oxalic acid, which may not be considered pharmaceutically acceptable, may be also useful.

In the context of this invention the "onium salts" of N-containing compounds are also contemplated as acceptable addition salts. Preferred "onium salts" include the alkyl-onium salts, the cycloalkyl-onium salts, and the cycloalkylalkyl-onium salts.

EXAMPLES

30 The invention is further illustrated with reference to the following examples, which are not intended to be in any way limiting to the scope of the invention as claimed.

(-)-8-Methyl -3-(trifluoromethylsulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene

To a stirred mixture of [S-(R*, R*)](-)-bis- α -methyl-benzylamine hydrochloric acid salt ($[\alpha]_D^{25} = (-)-73.2^\circ$) (86.5 g, 0.33 mmol) and tetrahydrofuran (1000 ml) was added at <5°C: Butyllithium (264 ml, 2.5 M). The mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The mixture was cooled to -70 °C and tropinone (41.8 g, 0.3 mmol) solved in tetrahydrofuran (200 ml) was added over a period of 90 min. The mixture was stirred for 3 h at -70 °C. N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfon)imide (114.3 g, 0.32 mmol) solved in tetrahydrofuran was added to the mixture <70 °C over 2 h time period. The mixture was allowed to

13

reach room temperature over night. Water (3L) was added followed by extraction with diethylether (2 x 1L). The organic phase was washed with water (2 x 1L). The crude mixture of the title product and the chiral amine was separated by silica gel (1 kg) column chromatography using ethyl acetate initially in order to eluate the chiral amine
5 and then use a mixture of methanol and dichloromethane (2 : 8). The product was isolated in 78% (0.233 mol).

The stereochemistry of the product was confirmed by derivatisation to (-)-3-(2-benzothienyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene:

10 A mixture of (-)-8-methyl-3-(trifluoromethylsulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene, (4.64 g, 17.1 mmol), 1,2-dimethoxyethane (100 ml), 2-benzothienyl boronic acid (4.5 g, 25 mmol), potassium carbonate (9.2 g, 66.6 mmol), lithium chloride (2.0 g, 47.2 mmol) and water (50 ml) was bubbled through with argon for 10 min. Pd(PPh₃)₄ (0.17 g, 0.13 mmol) was added followed by reflux for 45 min. The mixture was allowed to cool to
15 room temperature. Water (100 ml) was added followed by extraction with diethyl ether (2 x 50 ml). The organic phase was washed with water (2 x 50 ml). The organic phase was dried and evaporated. The hydrochloric acid salt was precipitated by addition of hydrochloric acid (4 M) solved in ethanol (5ml, 96%). Addition water (50 ml) and concentrated ammonia (50 ml) followed by extraction with dichloromethane (2 x 50 ml)
20 gave the free base. (4.09 g, 100% from the salt) $[\alpha]_D^{25} = (-) -46.3^\circ$. The tartaric acid salt was prepared by adding D-tartaric acid (2.4 g, 16 mmol) to a mixture of the free base and ethanol (96%) at reflux. The mixture was allowed to cool overnight and was isolated by filtration. Yield 5.06 g (12.47 mmol), chiral HPLC (-) 94.9% and (+) 5.1%. Recrystallization of 4.85 g (11.9 mmol) from ethanol (150 ml, 96%) yielded (3.26 g, 8.0
25 mmol), chiral HPLC (-) 97.9% and (+) 2.1%. Mp 67.6-76.0°C.

[The chiral purities of the products were analyzed by the following HPLC method: Column: ChromTech Chiral-AGP, 100 x 4.6 mm, 5 μ m. Temperature: 25°C. Flow: 0.9 ml/min. Injection volume: 10 μ l. Detection: UV 290 nm. Mobile phase: 5 mM Sodium acetate buffer pH 5.0 containing 3%v/v acetonitrile.]

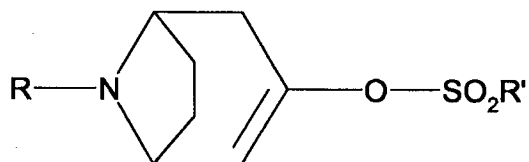
30 **(+)-8-Methyl -3-(trifluoromethylsulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene**

Was prepared according to method C using the other chiral amine [R-(R*, R*)](+)-bis- α -methyl-benzylamine hydrochloric acid salt, $[\alpha]_D^{25} = (+) -73.8^\circ$.

35 The stereochemistry of the product was confirmed by derivatisation to (+)-3-(2-benzothienyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene as described above: After first recrystallization converted to free base, $[\alpha]_D^{25} = (+) -46.3^\circ$. After second recrystallization converted to free base, $[\alpha]_D^{25} = (+) -53.3^\circ$. Chiral HPLC (+) 98.3% and (-) 1.7%. Mp 66.2-73.6°C.

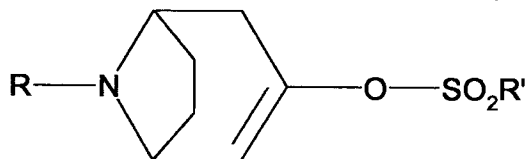
CLAIMS

1. An enantiopure compound of the Formula I



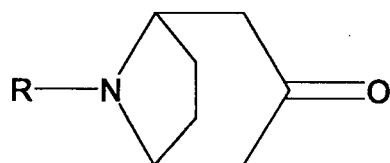
(I)

- 5 or an addition salt thereof;
wherein
R represents alkyl or a protection group; and
R' represents perfluoroalkyl.
- 10 2. The chemical compound of claim 1, wherein
R represents alkyl.
3. The chemical compound of claim 1, wherein
R' represents trifluoromethyl.
- 15 4. The chemical compound of claim 1, being
enantiopure (+)-8-Methyl-3-(trifluoromethylsulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-
ene;
or an addition salt thereof.
- 20 5. The chemical compound of claim 1, being
enantiopure (-)-8-Methyl-3-(trifluoromethylsulfonyloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-
ene;
or an addition salt thereof.
- 25 6. A method for preparing an enantiopure compound of the Formula I



(I)

- or an addition salt thereof;
wherein
30 R represents alkyl or a protection group; and
R' represents perfluoroalkyl;
which method comprises reacting a compound of formula II



with the relevant N-phenyl-bis(perfluoroalkylsulphon)imide or a functional equivalent thereof in the presence of a chiral lithium amide.

- 5 7. The method of claim 6, wherein R is alkyl.
8. The method of claims 6 or 7, wherein R' is trifluoromethyl.
9. The method of any one of claims 6-8, wherein the N-phenyl-bis(perfluoroalkylsulphon)imide or a functional equivalent is selected from the group of N-phenyl-bis(trifluoromethanesulphon)imide, trifluoromethanesulfonic anhydride, trifluoromethanesulfonyl chloride, N-(5-chloro-2-pyridyl)bis(trifluoromethanesulfon)imide, N-(2-pyridyl)bis(trifluoromethanesulfon)imide and trifluoro-methanesulfonic acid methyl ester.
10. The method of any one of claims 6-8, wherein the chiral lithium amide is a lithium methylbenzylamide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/061364

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D451/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/46187 A1 (ELI LILLY AND CO., USA) 28 June 2001 (2001-06-28) page 52, line 25 - page 53, line 12	1-10
X	US 2004/067931 A1 (KELLY, NICHOLAS MICHAEL ET AL) 8 April 2004 (2004-04-08) paragraphs [0181], [0182]	1-10
X	US 5 919 932 A (GASTER, LARAMIE MARY ET AL) 6 July 1999 (1999-07-06) *Description 9*	1-10
A	DANIEL PETTERSEN, MOHAMED AMEDJKOUH, PER AHLBERG: "The Chemistry of Organolithium Compounds; Chapter 6: Chiral Lithium Amides in Asymmetric Synthesis" 2006, JOHN WILEY & SONS, LTD , XP002388063 the whole document	1-10

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 2006

Date of mailing of the international search report

14/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Eberhard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/061364

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0146187	A1	28-06-2001	AU	1930901 A	03-07-2001
			EP	1242419 A1	25-09-2002
US 2004067931	A1	08-04-2004	US	2003100545 A1	29-05-2003
US 5919932	A	06-07-1999	WO	9631508 A1	10-10-1996
			EP	0819126 A1	21-01-1998
			JP	11503143 T	23-03-1999

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
22 de Junio de 2006 (22.06.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/064031 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 451/06 (2006.01)
- (21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/EP2006/061364
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
6 de Abril de 2006 (06.04.2006)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad:
PA 2005 00514 8 de Abril 2005 (08.04.2005) DK
60/669,917 11 de Abril 2005 (11.04.2005) EU
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados menos los Estados Unidos): **NEUROSEARCH A/S** [DK/DK]; 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados Unidos): **PETERS, Dan** [SE/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). **OLESEN, Dorte, Filtenborg** [DK/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). **DAM, Eva** [DK/DK]; c/o NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).
- (74) Representante Común: **NEUROSEARCH A/S**; Departamento de patentes, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).

- (81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones Bajo la Regla 4.17:

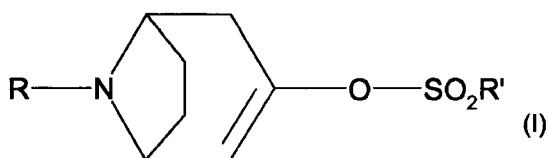
según los derechos del solicitante para solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))

Publicado:

con el informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT.

(54) Título: (+) - Y (-) -8-ALQUIL-3-(TRIFLUOROALQUILSULFONILOXI)-8-AZABICICL (3.2.1) OCT-2- ENO



(57) Resumen: Esta invención está relacionada con compuestos enantiopuros novedosos, útiles como material iniciador para la síntesis de fármacos enantiopuros. En otros aspectos la invención está relacionada con un método para preparar los compuestos de la invención. (I).

**COMPUESTOS (+) - Y (-) -8-ALQUIL-3-
(TRIFLUOROALQUILSULFONILOXI)-8-AZABICICL (3.2.1) OCT-2- ENO**

CAMPO TÉCNICA

Esta invención se refiere a novedosos compuestos enantiopuros, útiles como material de partida para la síntesis de productos farmacéuticos enantiopuros.

En otros aspectos, la invención se refiere a un método para preparar los compuestos enantiopuros de la invención.

TÉCNICA ANTERIOR

La tropinona (8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona) es un material de partida útil para la síntesis de muchos compuestos farmacéuticos – véase, por ejemplo, el documento WO 97/13770, Ejemplo 1 (NeuroSearch A/S). Sin embargo, el uso de tropinona como un material de partida en una síntesis aquiral en algunos casos dará como resultado productos que son racematos de dos enantiómeros.

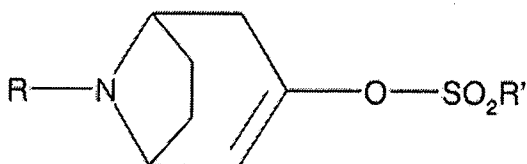
A menudo es deseable sintetizar compuestos enantiopuros más que el racemato ya que los dos enantiómeros pueden tener perfiles farmacológicos diferentes.

Adicionalmente, a menudo resulta conveniente, y algunas veces sujeto a demandas reguladoras, emprender el desarrollo de fármacos sobre enantiómeros específicos más que sobre fármacos racémicos. Este criterio se basa en los descubrimientos en cuanto a que a menudo las características deseadas de los compuestos quirales residen con uno de sus enantiómeros, mientras que el otro enantiómero podría de hecho sumar a un efecto toxicológico potencial del fármaco.

Asimismo, a fin de permitir una completa investigación de cada enantiómero, los compuestos enantiopuros y procesos para obtener compuestos enantiopuros de compuestos quirales son de gran importancia para el desarrollo farmacológico.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

En su primer aspecto, la invención proporciona un compuesto enantiopuro de la Fórmula I



(I)

o una sal de adición del mismo; donde R y R' son según se definen más adelante.

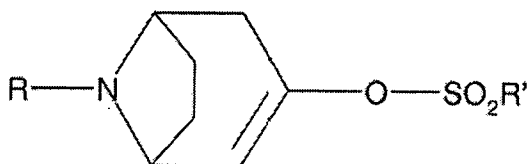
En su segundo aspecto, la invención proporciona un método para preparar el compuesto enantiopuro.

Otros objetivos de la invención serán evidentes para el experto en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada y ejemplos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Compuestos enantiopuros

En su primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto enantiopuro de la Fórmula I



(I)

o una sal de adición del mismo;

donde

R representa alquilo o un grupo de protección; y

R' representa perfluoralquilo.

En una realización, R representa alquilo. En una realización especial, R representa metilo.

En una realización adicional, R representa bencilo, BOC (*t*-butoxicarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetoxycarbonilo) o cualquier otro grupo de protección adecuado.

En aun otra realización, R' representa trifluormetilo.

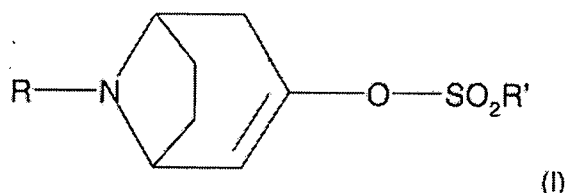
En aun otra realización, la presente invención proporciona 8-metil-3-(trifluormetilsulfonilo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno enantiopuro o su sal de adición.

En una realización adicional, el compuesto químico de la invención es (+)-8-metil-3-(trifluormetilsulfonilo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno enantiopuro o su sal de adición.

En aun otra realización, el compuesto químico de la invención es (-)-8-metil-3-(trifluormetilsulfonilo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno enantiopuro o su sal de adición.

Métodos de Preparación

En su primer aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto enantiopuro de la Fórmula I

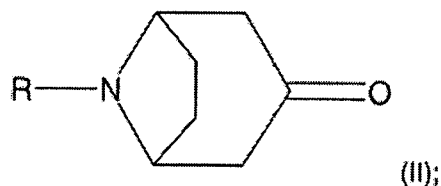


o su sal de adición; donde

R representa alquilo o un grupo protector;

R' representa perfluoralquilo;

método el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



con la N-fenil-bis(perfluoralquilsulfon)imida relevante o su equivalente funcional en presencia de una amida de litio quirál.

En una realización, R representa alquilo. En una realización especial, R representa metilo.

En una realización adicional, R representa bencilo, BOC, (t-butoxicarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetoxycarbonilo) o cualquier otro grupo protector adecuado.

En aun otra realización, R' es trifluormetilo o nonafluorbutilo.

En aun otra realización, la N-fenil-bis(perfluoralquilsulfon)imida o un equivalente funcional se selecciona del grupo formado por N-fenil-bis(trifluorometansulfon)imida, anhídrido trifluormetansulfónico, cloruro de trifluor-metansulfonilo, N-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluormetansulfon)imida, N-(2-piridil)bis(trifluorometansulfon)imida y éster metílico del ácido trifluor-metansulfónico.

En una realización adicional, la amida de litio quiral es una metilbencilamida de litio. En una realización especial, la amida de litio quiral es bis- α -metilbencilamida de N-litio.

En una realización especial, la amida de litio quiral para la reacción se forma mediante la reacción entre una amina quiral y un agente de litiación.

En una realización especial adicional, la amina quiral es (+)-bis- α -metilbencilamina o (-)-bis- α -metilbencilamina y el agente de litiación es butillitio.

En una realización, el método para preparar el compuesto enantiopuro de la Fórmula I puede llevarse a cabo como una síntesis de un recipiente.

En una realización adicional, el método para preparar el compuesto enantiopuro de la Fórmula I puede llevarse a cabo mediante las siguientes etapas:

(1) agregar el compuesto de fórmula II a una mezcla que contiene la amida de litio quiral; seguido por

(2) agregar la N-fenil-bis(perfluoralquilsulfon)imida relevante o su equivalente funcional a la mezcla de la etapa (1).

En aun otra realización, la etapa anterior (1) se lleva a cabo mediante la etapa:

- (1a) mezclar la amina quiral con el agente de litación; seguido por
(1b) agregar el compuesto de fórmula II a la mezcla de la etapa (1).

Los compuestos químicos de la invención pueden prepararse mediante métodos convencionales para la síntesis química, por ej, aquellos descritos en los ejemplos de elaboración. Los materiales de partida para los procesos descritos en la presente solicitud son conocidos o pueden prepararse fácilmente mediante métodos convencionales a partir de productos químicos disponibles en el comercio.

Asimismo, un compuesto de la invención puede convertirse en otro compuesto de la invención utilizando métodos convencionales.

Los productos finales de las reacciones descritas en la presente invención pueden aislarse mediante técnicas convencionales, por ej. mediante extracción, cristalización, destilación, cromatografía, etc.

Cualquier combinación de dos o más de las realizaciones según lo descrito anteriormente se considera dentro del alcance de la presente invención.

Definición de los Sustituyentes

En el contexto de esta invención, un grupo alquilo designa una cadena de hidrocarburos univalente, saturada, recta o ramificada. La cadena de hidrocarburos preferentemente contiene entre uno y ocho átomos de carbono (alquilo C₁₋₈), incluyendo pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, hexilo e isohexilo. En una realización preferida, alquilo representa un grupo alquilo C₁₋₄, incluyendo butilo, isobutilo, butilo secundario, y butilo terciario. En otra realización preferida de esta invención, alquilo representa un grupo alquilo C₁₋₃, el cual puede ser en particular, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En el contexto de esta invención, un grupo perfluoralquilo designa un grupo alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de flúor. Ejemplos incluyen trifluormetilo, pentafluoretilo, heptafluorpropilo y nonafluorbutilo.

Enantiopureza

En el contexto de esta invención, un compuesto que es enantiopuro significa que el compuesto está en exceso enantiomérico de por lo menos 80% (p/p) con respecto al enantiómero opuesto. En una realización, el compuesto enantiopuro está en exceso enantiomérico de por lo menos 85%, 88% o 90% con respecto al enantiómero opuesto. En una realización adicional, el compuesto enantiopuro está en exceso enantiomérico de por lo menos 95%, 98%, o 99% con respecto al enantiómero opuesto.

Amina quiral

Las aminas quirales son útiles – en la forma de la amida de litio equivalente – para la transformación asimétrica de cetonas. Tales aminas quirales son bien conocidas y descritas en la técnica. Estas aminas incluyen, por ejemplo, (+)- y (–)- bis- α -metil-bencilamina.

Grupos protectores

La protección de grupos amino contra la reacción durante una o más etapas de síntesis es un procedimiento bien conocido y descrito en la técnica. Ejemplos de grupos protectores adecuados son aquellos los cuales son utilizados habitualmente en la síntesis de péptidos. Los ejemplos específicos, incluyen, por ej., bencilo, BOC (*t*-butoxicarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetoxycarbonilo) o cualquier otro grupo protector adecuado. Otros detalles sobre grupos protectores adecuados pueden encontrarse en "Protective groups in organic synthesis", *Greene T W and Wits P G* (John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, 1999).

Sales de Adición

El compuesto químico de la invención puede ser provisto en cualquier forma adecuada como un material de partida para otras síntesis. Las formas adecuadas incluyen sales de adición.

Ejemplos de sales de adición incluyen, sin limitación, las sales de adición de ácido orgánico e inorgánico no tóxicas tales como el clorhidrato, el bromhidrato, el nitrato, el perclorato, el fosfato, el sulfato, el formiato, el acetato, el aconato, el ascorbato, el bencensulfonato, el benzoato, el cinamato, el citrato, el embonato, el enantato, el fumarato, el glutamato, el glicolato, el lactato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metansulfonato, el naftalen-2-sulfonato derivado, el ftalato, el salicilato, el sorbato, el estearato, el succinato, el tartrato, el toluen-p-sulfonato, y similares. Tales sales pueden formarse mediante procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica.

Otros ácidos tales como el ácido oxálico, los cuales pueden no ser considerados farmacéuticamente aceptables, también pueden ser utilizados.

En el contexto de esta invención, las "sales de onio" de compuestos que contienen N son también contempladas como sales de adición aceptables. Las "sales de onio" preferidas incluyen las sales de alquil-onio, las sales de cicloalquil-onio, y las sales de cicloalquilalquil-onio.

EJEMPLOS

La invención se ilustra adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, los cuales no tienen el propósito de ser limitativos en forma alguna del alcance de la invención según se reivindica.

(-)-8-Metil -3-(trifluormetilsulfonilo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno

A una mezcla agitada de la sal del ácido clorhídrico de [S-(R*, R*)](-)-bis- α -metil-bencilamina ($[\alpha]_D^{25} = (-)-73,2^\circ$) (86,5 g, 0,33 mmol) y tetrahidrofurano (1000 ml) se agregó a $<5^\circ\text{C}$: Butillitio (264 ml, 2,5 M). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta -70°C y se agregó tropinona (41,8 g, 0,3 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (200 ml) durante un período de 90 min. La mezcla se agitó durante 3 h a -70°C . Se agregó N-fenil-bis(trifluormetansulfon)imida (114,3 g, 0,32 mmol) disuelta en tetrahidrofurano a la mezcla $<70^\circ\text{C}$ durante un período

de tiempo de 2 h. La mezcla se dejó alcanzar la temperatura del ambiente durante la noche. Se agregó agua (3L) seguido por la extracción con éter dietílico (2 x 1L). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 1L). La mezcla cruda del producto del título y la amina quiral se separaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1 kg) utilizando acetato de etilo inicialmente a fin de eluir la amina quiral y luego utilizar una mezcla de metanol y diclorometano (2 : 8). El producto se aisló en 78% (0,233 mol).

La estereoquímica del producto se confirmó mediante derivación a (-)-3-(2-benzotienil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno:

Una mezcla de (-)-8-metil-3-(trifluormetilsulfonilo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno, (4,64 g, 17,1 mmol), 1,2-dimetoxietano (100 ml), ácido 2-benzotienil borónico (4,5 g, 25 mmol), carbonato de potasio (9,2 g, 66,6 mmol), cloruro de litio (2,0 g, 47,2 mmol) y agua (50 ml) se burbujeó con argón durante 10 min. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (0,17 g, 0,13 mmol) seguido por reflujo durante 45 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregó agua (100 ml) seguido por extracción con éter dietílico (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó. La sal del ácido clorhídrico se precipitó mediante la adición de ácido clorhídrico (4 M) disuelto en etanol (5ml, 96%). La adición de agua (50 ml) y amoníaco concentrado (50 ml) seguido por extracción con diclorometano (2 x 50 ml) dieron la base libre. (4,09 g, 100% de la sal) $[\alpha]_D^{25} = (-) -46,3^\circ$. Se preparó la sal del ácido tartárico agregando ácido D-tartárico (2,4 g, 16 mmol) a una mezcla de la base libre y etanol (96%) a reflujo. La mezcla se dejó enfriar durante la noche y se aisló mediante filtración. Rendimiento 5,06 g (12,47 mmol), HPLC quiral (-) 94,9% y (+) 5,1%. La recrystalización de 4,85 g (11,9 mmol) a partir de etanol (150 ml, 96%) proporcionaron (3,26 g, 8,0 mmol), HPLC quiral (-) 97,9% y (+) 2,1%. Pf 67,6-76,0°C.

[Las purezas quirales de los productos se analizaron mediante el siguiente método de HPLC:

Columna: ChromTech Chiral-AGP, 100 x 4,6 mm, 5 μ m. Temperatura: 25°C. Flujo: 0,9 ml/min. Volumen de inyección: 10 μ l. Detección: UV 290 nm. Fase móvil: buffer de acetato de sodio 5 mM pH 5,0 que contiene 3% v/v acetonitrilo.]

(+)-8-Metil -3-(trifluormetilsulfonilo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno

Se preparó de acuerdo con el método C utilizando la otra amina quiral sal del ácido clorhídrico de [R-(R*, R*)](+)-bis- α -metil-bencilamina, $[\alpha]_D^{25} = (+)-73,8^\circ$.

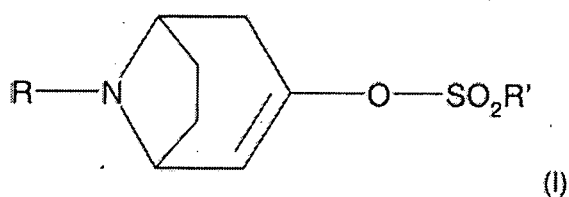
La estereoquímica del producto se confirmó mediante derivación a (+)-3-(2-benzotienil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno según lo descrito anteriormente:

Después de la primera recristalización se convirtió en base libre, $[\alpha]_D^{25} = (+)-46,3^\circ$. Después de la segunda recristalización, se convirtió en base libre, $[\alpha]_D^{25} = (+)-53,3^\circ$. HPLC quiral (+) 98,3% y (-) 1,7%. P.f. 66,2-73,6°C.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto enantiopuro de la Fórmula I



o su sal de adición;

donde

R representa alquilo o un grupo protector; y

R' representa perfluoralquilo.

2. El compuesto químico de acuerdo con la reivindicación 1, donde R representa alquilo.

3. El compuesto químico de acuerdo con la reivindicación 1, donde R' representa trifluormetilo.

4. El compuesto químico de acuerdo con la reivindicación 1, que es (+)-8-Metil-3-(trifluormetilsulfonilo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno enantiopuro;

o su sal de adición.

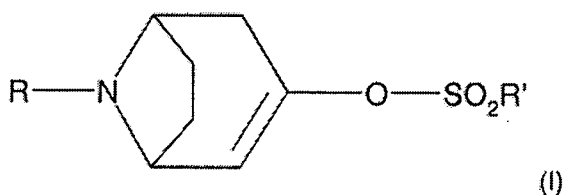
5. El compuesto químico de acuerdo con la reivindicación 1, que es (-)-8-Metil-3-(trifluormetilsulfonilo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno enantiopuro;

o su sal de adición.

6. Un método para preparar un compuesto enantiopuro de la Fórmula I

29

- 11 -



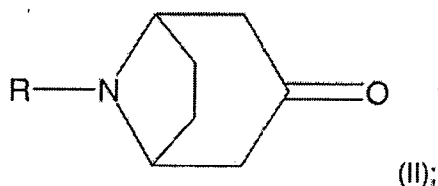
o su sal de adición;

donde

R representa alquilo o un grupo protector; y

R' representa perfluoralquilo;

método que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



con la N-fenil-bis(perfluoralquilsulfon)imida relevante o su equivalente funcional en presencia de una amida de litio quirál.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde R es alquilo.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, donde R' es trifluormetilo.

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, donde la N-fenil-bis(perfluoralquilsulfon)imida o un equivalente funcional se selecciona del grupo de N-fenil-bis(trifluormetansulfon)imida, anhídrido trifluormetansulfónico, cloruro de trifluor-metansulfonilo, N-(5-cloro-2-piridil)bis-(trifluormetansulfon)imida, N-(2-piridil)bis(trifluormetansulfon)imida y éster metílico del ácido trifluor-metansulfónico.

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, donde la amida de litio quirál es una metilbencilamida de litio.

p.: NEUROSEARCH A/S

W

- 12 -

RESUMEN

COMPUESTOS ENANTIOPUROS NOVEDOSOS

Esta invención se refiere a compuestos enantiopuros novedosos, útiles como material de partida para la síntesis de productos farmacéuticos enantiopuros.

En otros aspectos la invención se refiere a un método para preparar los compuestos enantiopuros de la invención.

PATENT COOPERATION TREATY

105 081

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

NeuroSearch AS
Patent Department
Pederstrupvej 93
DK - 2750 Ballerup
DANEMARK

30 JULI 2007

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

19.07.2007

Applicant's or agent's file reference
317-204-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2006/061364

International filing date (day/month/year)
06.04.2006

Priority date (day/month/year)
08.04.2005

Applicant:
NEUROSEARCH AS

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

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

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

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

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Rossi, Cinzia

Tel. +31 70 340-3322



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 317-204-WO	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2006/061364	International filing date (day/month/year) 06.04.2006	Priority date (day/month/year) 08.04.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D451/06		
Applicant NEUROSEARCH AS		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 2007-02-06	Date of completion of this report 19.07.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer Eberhard, Michael Telephone No. +31 70 340-9519 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

3
International application No.
PCT/EP2006/061364

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-6 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

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

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

34
International application No.
PCT/EP2006/061364

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-10</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

V.1 Subject matter

The present application concerns compounds of formula (I) and a process for their preparation.

V.2 Documents

Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: WO 01/46187 A1

D2: US 2004/067931 A1

D3: US-A-5 919 932

D4: DANIEL PETTERSEN, MOHAMED AMEDJKOUH, PER AHLBERG: "The Chemistry of Organolithium Compounds; Chapter 6: Chiral Lithium Amides in Asymmetric Synthesis" 2006

The document D5 was not cited in the international search report. A copy of the document is appended hereto.

D5: Seki et al, Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 2072, XP008077236

V.3 Novelty

Documents D1-D3 disclose racemic 8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene derivatives and processes for their preparation using achiral lithium amides (p. 52 l. 25 - p. 53 l. 12, D1; par. 181/182, D2; Description 9, D3). Said documents do not disclose enantiopure 8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene derivatives and a process for preparing enantiopure 8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene derivatives using chiral lithium amides. Thus, claims 1-10 of the present application can be considered novel with regard to

36

D1-D3 (Article 33(2) PCT).

V.4 Inventive step

- V.4.1** D3 is considered to be the closest prior art. D3 discloses racemic 8-methyl-3-trifluoromethylsulphonyloxy-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene and a processes for its preparation using LDA (Description 9; D3).

The difference to the present application lies in the fact that said compound is obtained in racemic form and that LDA is used and not a chiral lithium amide.

- V.4.2** The problem to be solved with respect to claims 1-5 is considered to be the provision of intermediates for the preparation of enantiopure pharmaceutical compounds.

The solution is the provision of an enantiopure intermediate according to claims 1-5.

The solution of the present application can be regarded as obvious to the skilled person since it is common general knowledge in synthetic chemistry that enantiopure pharmaceutical compounds can be prepared starting from the enantiopure intermediates. Thus, claims 1-5 of the present application cannot be considered inventive (Article 33(2) PCT).

- V.4.3** The problem to be solved with respect to claims 6-10 is considered to be the provision of a process to prepare intermediates for the preparation of enantiopure pharmaceutical compounds.

The solution is the process according to claims 6-10.

Starting from D3 it would be obvious for the skilled person to arrive at the solution of the present application. It is common general knowledge in organic chemistry (see D4 in its entirety, Scheme 30 in particular with regard to reference 68 which is D5 "Seki et al in Chem. Pharm. Bull.", said document is

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

37

International application No.

PCT/EP2006/061364

also annexed and has been published in 1990, the Applicant is referred to Chart 1, reaction starting from compound 1 giving compound 5 in 90% ee and 89% yield in D5) that the use of a chiral base such as a chiral lithium amide will lead to chiral induction when deprotonating a substrate. The skilled person is aware of this and would apply this general knowledge to the process disclosed in D3 (Description 9; D3) and be able to obtain enantiopure 8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene derivatives. Thus, claims 6-10 of the present application cannot be considered inventive with regard to D3 (Article 33(2) PCT).

Documents D1 and D2 (p. 52 l. 25 - p. 53 l. 12, D1; par. 181/182, D2) are equally relevant for the assessment of inventive step.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D3 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT Online Filing Version 3.50 (Build 0001.169e)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	317-204-WO
I	Title of Invention	NOVEL ENANTIOPURE COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	NeuroSearch A/S
II-5	Address	93 Pederstrupvej 2750 Ballerup Denmark
II-6	State of nationality	DK
II-7	State of residence	DK
II-8	Telephone No.	+45 4460 8000
II-9	Facsimile No.	+45 4460 8080
II-11	Applicant's registration No. with the Office	1308705.1
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	PETERS, Dan
III-1-5	Address	c/o NeuroSearch A/S 93 Pederstrupvej 2750 Ballerup Denmark
III-1-6	State of nationality	SE
III-1-7	State of residence	DK

39

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	OLESEN, Dorthe, Filtenborg
III-2-5	Address	c/o NeuroSearch A/S 93 Pederstrupvej 2750 Ballerup Denmark
III-2-6	State of nationality	DK
III-2-7	State of residence	DK
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	DAM, Eva
III-3-5	Address	c/o NeuroSearch A/S 93 Pederstrupvej 2750 Ballerup Denmark
III-3-6	State of nationality	DK
III-3-7	State of residence	DK
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	NeuroSearch A/S
IV-1-2	Address	Patent Department 93 Pederstrupvej 2750 Ballerup Denmark
IV-1-3	Telephone No.	+45 4460 8000
IV-1-4	Facsimile No.	+45 4460 8084
IV-1-5	e-mail	patents@neurosearch.dk
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

40

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	08 April 2005 (08.04.2005)	
VI-1-2	Number	PA 2005 00514	
VI-1-3	Country	DK	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	11 April 2005 (11.04.2005)	
VI-2-2	Number	60/669,917	
VI-2-3	Country	US	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application NeuroSearch A/S is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, PETERS, Dan
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, OLESEN, Dorte, Filtenborg
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, DAM, Eva
VIII-2-1(x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	6	✓
IX-3	Claims	2	✓
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	14	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	✓
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	(PKCS7 Digital Signature)	
X-1-1	Name	DK, NeuroSearch A/S, M. Abildgren 844	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

43

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application NeuroSearch A/S is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, PETERS, Dan
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, OLESEN, Dorte, Filtenborg
VIII-2-1(i)		NeuroSearch A/S is entitled as employer of the inventor, DAM, Eva
VIII-2-1(i)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America



AS: 96467

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

44

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) NeuroSearch A/S

domiciliado(s) en

domiciled in 93 Pederstrupvej
DK-2750 Ballerup, Denmark

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions; derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time, I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this day of 200_

Signature

Name
Title

Peder Velling
Peder Velling
Head of Patents



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las libras de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él



LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

On this 14th day of April of 2005 personally appeared before me

Peder Velling
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Head of patent department
of

Neurosearch A/S

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Denmark
under date of 14th April 2005

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Public Notary (Seal)

HENNING BROMAN
Releasee
NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this 14th day of April of 2005 personally appeared before me

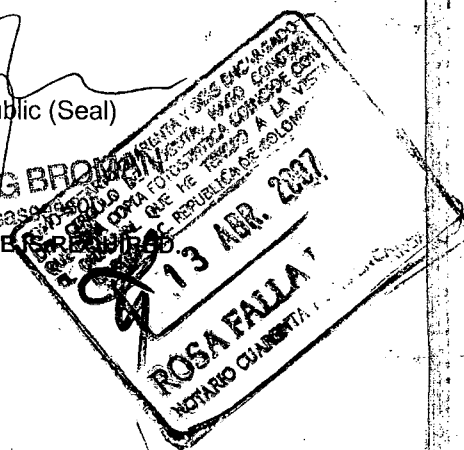
Peder Velling
who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

HENNING BROMAN
Releasee

LEGALIZATION BY APOSTILLE

The City Court of Ballerup
Blegdamsvej 6
2200 Copenhagen
Denmark





THE TRUE SIGNATURE OF
Henning Broman

IS HEREBY CERTIFIED.

COPENHAGEN, 11 APR. 2005
FOR THE MINISTER FOR FOREIGN AFFAIRS.

B.A.

Henning Broman

BIRGITTE THORELL

TECHNICAL
DERIVATIVE
COLOMBIA

EL CONSUL AD-HONOREM DE COLOMBIA EN
COPENHAGUE, DINAMARCA

Feca. 18 APR. 2005 No: 222

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

Ole Waage Pedersen

Ole Waage Pedersen
CONSUL AD-HONOREM

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

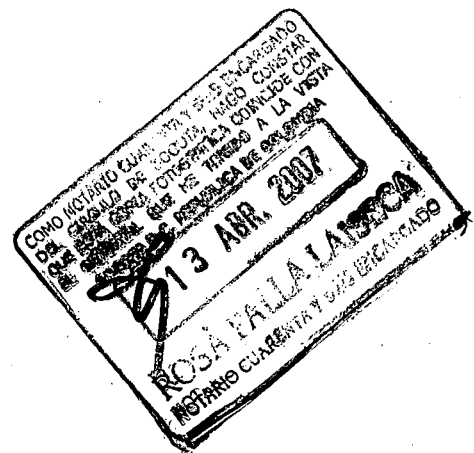
2005 APR 27 A 10:14

mes
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

355440

Ole Waage
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS



46
TRADUCCION OFICIAL NO.364/2005-

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER GENERAL OTORGADO POR **NEUROSEARCH A/S.** SOCIEDAD DOMICILIADA EN 93 pederstrupvej DK-2750 BALLERUP, DINAMARCA, A LOS DOCTORES JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Y/O BEATRIZ JARAMILLO Y/O CARLOS H. PALACIO EASTMAN Y/O HECTOR GOMEZ MEJIA.

FIRMADO: PEDER VELLING, DIRECTOR DE PATENTES

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

HOY 1° DE ABRIL DE 2005 PERSONALMENTE COMPARECIÓ ANTE MI **PEDER VELLING**, A QUIEN CONOZCO Y DE QUIEN ME CONSTA QUE FIRMO EL ANTERIOR DOCUMENTO, Y QUIEN DEBIDAMENTE JURAMENTADO DECLARO Y DIJO QUE ÉL ES EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE **PATENTES DE NEUROSEARCH A/S.**, SOCIEDAD LEGALMENTE CONSTITUIDA PARA UN PERIODO DE DURACIÓN QUE AUN NO HA TERMINADO; QUE EL DECLARANTE ESTA AUTORIZADO POR DICHA COMPAÑÍA PARA CONFERIR ESTE PODER; QUE EL SELLO ESTAMPADO POR ÉL AL PIE DE TAL PODER, EN NOMBRE Y REPRESENTACIÓN DE LA EXPRESADA COMPAÑÍA, ES EL SELLO OFICIAL DE ELLA; Y QUE EL OBJETO PARA EL CUAL SE CONFIERE ESTE INSTRUMENTO ESTA COMPRENDIDO DENTRO DEL DE LA SOCIEDAD. EL SUSCRITO NOTARIO HACE CONSTAR QUE TUVO A LA VISTA LAS PRUEBAS DE LA EXISTENCIA DE LA SOCIEDAD.

DINAMARCA, FECHADO EL 1° DE ABRIL DE 2005.

Y QUE QUIEN CONFIERE EL PRESENTE PODER ES SU REPRESENTANTE.

FIRMADO: HENNING BROMAN, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

CERTIFICADO NOTARIAL (PERSONA NATURAL)

Hoy 1° DE ABRIL DE 2004, COMPARECIÓ ANTE MI PEDER VELLING, A QUIEN CONOZCO Y ME CONSTA QUE ES LA PERSONA FIRMANTE DEL



4x
TRADUCCION OFICIAL NO.364/2005-

DOCUMENTO QUE PRECEDE Y QUIEN DECLARA QUE OTORGA EL MISMO
PARA LOS FINES Y PROPÓSITOS QUE EN EL SE EXPRESAN.

FIRMADO: HENNING BROMAN, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

CORTE DE LA CIUDAD DE BALLERUP

BLEGDAMSVEL 6

2200 COPENHAGUEN, DINAMARCA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

SE CERTIFICA LA AUTENTICIDAD DE LA FIRMA DE HENNING BROMAN
COPENHAGUE, 1° DE ABRIL DE 2005

POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

FIRMADO: BIRGITTE THORELL. HAY SELLO DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES.

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA POR EL
CONSULADO AD-HONOREM DE COLOMBIA EN COPENHAGUE, DINAMARCA
BAJO EL NO. 222 DEL 18 DE ABRIL DE 2005.

FIRMADO: OLE WAAGE PEDERSEN, CÓNSUL AD-HONOREM

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DE OLE WAAGE, CÓNSUL AD-
HONOREM DE COLOMBIA EN DINAMARCA, EFECTUADA POR EL MINISTERIO
DE RELACIONES EXTERIORES EN BOGOTA BAJO EL NO. 355460 DEL 27
DE ABRIL DE 2005.

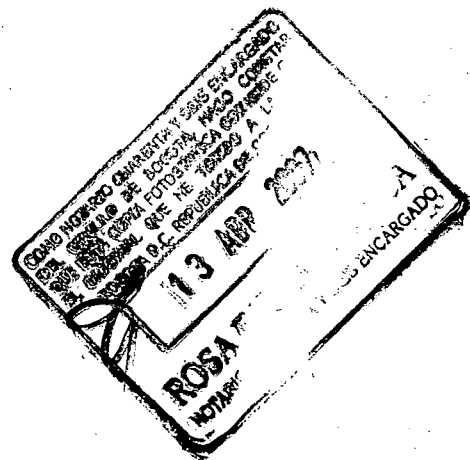
LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



2



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-104774- -00000-0000

Fecha: 2007-10-05 16:15:53

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 47

3
A

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 ☐

Eduar Naranjo

Firma Responsable

05 OCT. 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