

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108199- -00000-0000

Fecha: 2008-10-09 16:39:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD****PATENTE PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL 13 nov. 2008 P2008/000160****SOLICITUD DE:**

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)****Nombre:** NOVARTIS AG**Dirección:** Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel**Nacionalidad o Domicilio:** Suiza**Lugar de Constitución:** Suiza**Teléfono:** _____**Fax:** _____**E-mail:** _____**IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☐**NIT** ☐**C.E.** ☐**Otr** ☐**Cual** _____**Número** _____**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** CARLOS R. OLARTE**Dirección:** World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799**E-mail:** office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☒**NIT** ☐**C.E.** ☐**Otro** ☐**Cual** _____**Número** 79.782.747Bta
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)****Nombre:** Robert PORTMANN**Dirección:** Unterer Rütshetenweg 38, CH-4133 Pratteln Suiza**Nacionalidad o Domicilio:** Suiza

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/003213Fecha Abril 11, 2007Publicación Internacional No. WO 2007/118651Fecha Octubre 25, 2007

6

Título (54) SÍNTESIS DE ACIL-AMINO-ALQUENILEN-AMIDAS ÚTILES COMO
ANTAGONISTAS DE LA SUSTANCIA P.**Clasificación Internacional (51)** C07D 223/12, A61K 31/55, A61P 11/00**Prioridad****SI** ☒**NO** ☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

Abril 13, 2006

Mayo 23, 2006

(31) Número de Solicitud

0607532.9

0610244.6

9

Comprobante de pago No. 08-80,094**Fecha** Octubre 8 de 2008



ANEXOS

2



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. 07-026.397



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



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



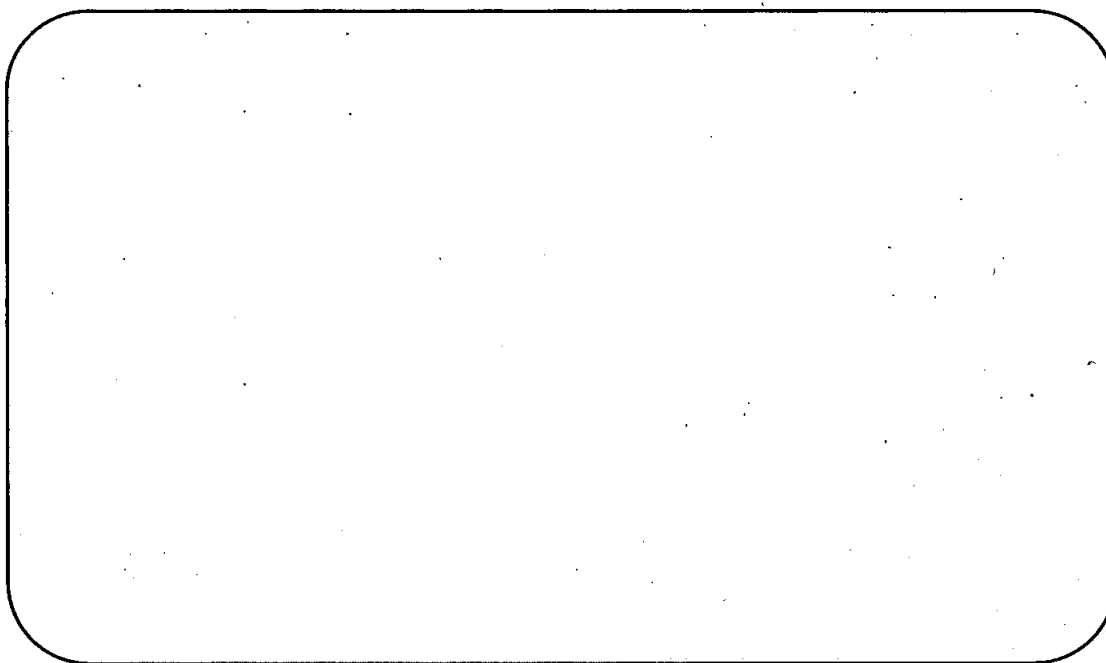
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

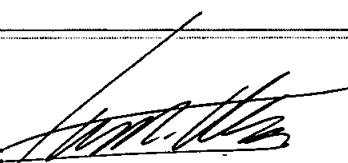


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


 No. 08-108199- -00000-0000
 Fecha: 2008-10-09 16:35:29 Dep: 2020 NUECREACION
 Us: 11 PATENTE Y II ESE 378 FASE NACIONAL II
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 91

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 80,094
 FECHA : OCTUBRE 8 DE 2008

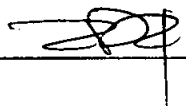
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	11593525	07/10/2008	3,568,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

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

5

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

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

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

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

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

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

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

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 1999

6

Certificación:

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

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

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


Traductor Ofic
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

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

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salina

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Meli

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica

Pascal Traub

8

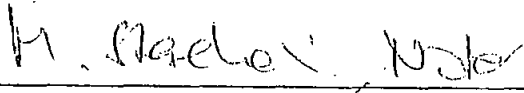
Attestation

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

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

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

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


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

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

9

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified *10. Aug. 2000*

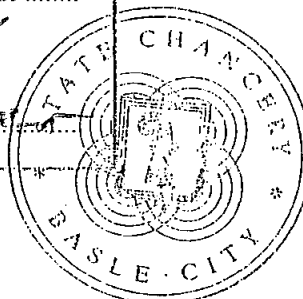
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *1009/18077*

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

Heidi Fischer



Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

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:

in relation to this international application,

Novartis AG and Novartis Pharma GmbH, are entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

PORTMANN, Robert, Unterer Rütshetenweg 38, 4133 Pratteln, CH, dated 22.01.2007

to Novartis AG in respect of all designated States with the exception of AT (Austria) and US (USA) and Novartis Pharma GmbH in respect of Austria.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

CESIÓN

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

Robert PORTMANN Ciudadano Suizo
Unterer Rütshetenweg 38
4133 Prattein
CH

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo 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:

COMPUESTOS ORGÁNICOS

Y presentada en el RO/_____ de 20__, y de acuerdo con la solicitud de Patente Internacional número PCT_____, (2) dicha solicitud de patente(s) (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la(s) solicitud(es) de Patentes Provisionales o no provisionales presentada(s) en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Gran Bretaña el **23 de Mayo de 2006** y de acuerdo con la solicitud numero **0610244.6**, (5) por todas las solicitudes de Patentes, (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitados a, continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), (6) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (7) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o más dichas Patentes y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re-examinación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser

expedidas, 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 haríamos 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 o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, reotorgamientos, 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 en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes adicionales de Patente y todas las solicitudes 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 22de Enero de 2007.

(Firma ilegible) L.S.

Nombre: Robert PORTMANN

3

ACEPTACIÓN DE LA CESIÓN

En referencia con la cesión realizada a NOVARTIS AG de una invención titulada "Composiciones Orgánicas" firmada por Robert PORTMANN; certificamos que dicha cesión ha sido aceptada por NOVARTIS AG.

NOVARTIS AG

Por:	(Firma ilegible)	(Firma ilegible)
Nombre:	Ella Rutschmann	Biljana Colovic
Cargo:	Profesional Administrativo	Jefe de Archivo Extranjero
Fecha:	<u>22 de Enero de 2007.</u>	

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del **Señor Robert Portmann**, ciudadano de Escholzmann, Suiza, residente en Prattein, Suiza.

Yo además certifico que las firmas anteriores son genuinas de la señora **Ella Rutschmann** ciudadana de Lotzwil, Suiza, residente en Basilea y de la señora **Biljana Colovic**, ciudadana de Serbia, residente en Basilea, Suiza, ambas actuando en nombre de **Novartis AG**, en Basilea, Suiza, ambas apoderadas, ambas con firmas conjuntas.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 24 días del mes de enero de 2007

(Firma) Dr. M Staehelin
Notario de Basilea

Leg. Prot. Nr. 7/2007

24

POR COPIA CERTIFICADA

Yo, El firmante Notario Civil, Dr. Roland M. Müller, por este medio certifico que el documento aquí adjunto es una copia fiel del documento original.

Basilea Suiza, este 8 de Septiembre de 2008

Dr. Roland M. Müller
Notario

Leg. Prot. 1247/2008

APOSTILLA

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

1. PAIS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: R. Müller
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICO

5. EN BASILEA
6. EL 9 DE SEPTIEMBRE DE 2008
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 7'982/13'381
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)
Heidi Fisher



062
768
Cgo

ASSIGNMENT

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

Robert PORTMANN	citizen of Switzerland	Unterer Rütshetenweg 38 4133 Pratteln CH
-----------------	------------------------	--

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

ORGANIC COMPOUNDS

filed* in the RO/ _____ 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 Great Britain, patent application filed on April 13, 2006 and accorded Application Number 0607532.9, and the priority of the Great Britain, patent application filed on May 23, 2006 and accorded Application Number 0610244.6, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

16

*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 22 day of January, 2007.

Robert Portmann

L.S.

Robert PORTMANN

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

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

19

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**ORGANIC COMPOUNDS**" signed by **Robert PORTMANN**; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By: E. Rutschmann

Name : Ella Rutschmann

Function : Administrative Professional

Date: 22.01.2007

B. Colovic

Biljana Colovic

Head of Foreign Filing

18

Attestation

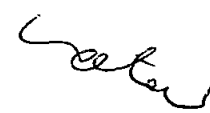
I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signature of **Mr. Robert Portmann**, citizen of Escholz matt, Switzerland, residing in Pratteln, Switzerland.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Ms. Ella Rutschmann**, citizen of Lotzwil, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, and of **Ms. Biljana Colovic**, citizen of Serbia, 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 24th (twenty-fourth) day of January 2007 (two thousand and seven).

Leg.Prot.Nr. 7 /2007



19

FOR CERTIFIED COPY

I, the undersigned Civil Law Notary, **Dr. Roland M. Müller**, hereby certify that the document attached heretofore is a true and authentic photocopy of the original.

BASEL, Switzerland, this 8th (eight) day of September 2008 (twothousandandeight)



Dr. R. Müller
Notar

Dr. Roland M. Müller
Advokat und Notar

Leg. Prot. 1247/2008

APOSTILLE
(Hague Convention of October 5th, 1961)

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

2. is signed by *Dr. Müller*

3. in his/her function as *Notar*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified **9. Sep. 2008**

5. in Basel (Bâle)

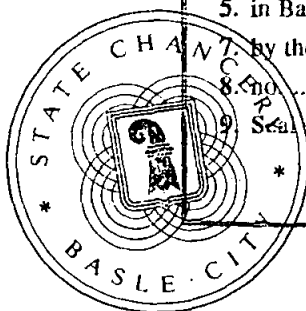
6. on

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

8. No. *7'982/13'887*

9. Seal / stamp:

10. Signature: *Heidi Fischer*
.....**Heidi Fischer**.....



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 October 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/118651 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 223/12 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/003213

(22) International Filing Date: 11 April 2007 (11.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0607532.9 13 April 2006 (13.04.2006) GB
0610244.6 23 May 2006 (23.05.2006) GB

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

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): PORTMANN, Robert
[CH/CH]; Unterer Rüttschetenweg 38, CH-4133 Pratteln
(CH).

(74) Agent: LEON, Susanna, Iris; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, MT, 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:

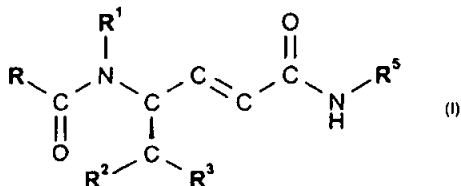
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))

Published:

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

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

(54) Title: SYNTHESIS OF ACYLAMINOALKENYLENE AMIDES USEFUL AS SUBSTANCE P ANTAGONISTS



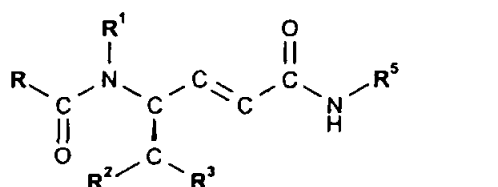
(I)

(57) Abstract: A process for preparing compounds of formula (I) or a
solvate or hydrate thereof, where R, R¹, R², R³ and R⁵ have the mean-
ings as indicated in the specification. Such compounds are useful in the
treatment of a number of conditions associated with substance P and
neurokinin.

SYNTHESIS OF ACYLAMINOALKENYLENE AMIDES USEFUL AS SUBSTANCE P ANTAGONISTS

This invention relates to the preparation of organic compounds, particularly an acylaminoalkylene amide derivative substance P antagonist.

More specifically, the present invention relates to a process for preparing compounds of formula I



or a solvate or hydrate thereof, where

R is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy;

R¹ is hydrogen or C₁-C₇-alkyl;

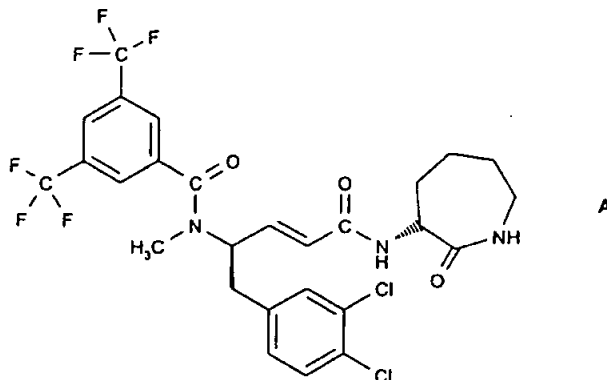
R² is hydrogen, C₁-C₇-alkyl or phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy;

R³ is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy, or R³ is naphthyl, 1H-indol-3-yl or 1-C₁-C₇-alkyl-indol-3-yl; and

R⁵ is C₃-C₈-cycloalkyl, D-azacycloheptan-2-on-3-yl or L-azacycloheptan-2-on-3-yl.

Compounds of formula I are useful in the treatment of a number of conditions associated with substance P and neurokinin.

N-[(E)-(R)-1-(3,4-Dichloro-benzyl)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-allyl]-N-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide is a particularly preferred compound of formula I. It is also known as N-[(R,R)-(E)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-3-(2-oxoazepan-3-yl)-carbamoyl]-allyl-N-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)-benzamide and (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bistrifluoromethyl-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide and has the chemical structure of formula A

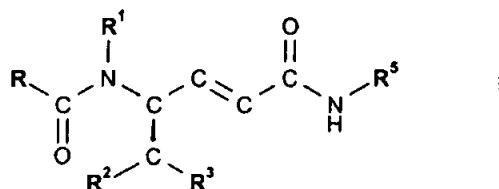


The compound of formula A, especially the hemihydrate thereof, is useful in the treatment of functional motility disorders of the viscera, such as irritable bowel syndrome or functional dyspepsia, especially diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome.

Compounds of formula I can be prepared using the process described in international patent application WO 98/07694, the contents of which are incorporated herein by reference.

However the present invention relates to an improved process for preparing compounds of formula I and solvates and hydrates thereof, especially (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide, with high levels of safety, hygiene and ease of handling. It also facilitates the achievement of good yields on a production scale.

In a first aspect, the present invention provides a process for preparing compounds of formula I



or a solvate or hydrate thereof, where

R is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy;

R¹ is hydrogen or C₁-C₇-alkyl;

R² is hydrogen, C₁-C₇-alkyl or phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy;

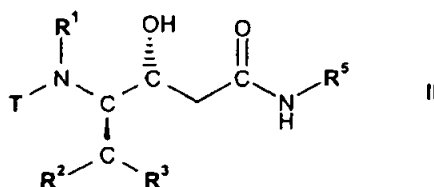


R³ is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy, or R³ is naphthyl, 1H-indol-3-yl or 1-C₁-C₇-alkyl-indol-3-yl; and

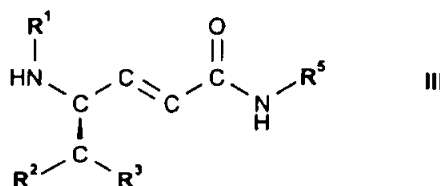
R⁵ is C₃-C₈-cycloalkyl, D-azacycloheptan-2-on-3-yl or L-azacycloheptan-2-on-3-yl,

the process comprising the steps of:

- (a) reacting a compound of formula II

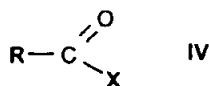


where R¹, R², R³ and R⁵ are as hereinbefore defined and T is a protecting group, with a base to form a compound of formula III



where R¹, R², R³ and R⁵ are as hereinbefore defined; and

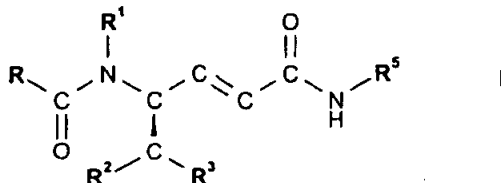
- (b) reacting a compound of formula III where R¹, R², R³ and R⁵ are as hereinbefore defined with a compound of formula IV



where R is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy, and X is halo, in the presence of a base to form a compound of formula I, and

- (c) optionally, forming a desired solvate or hydrate thereof.

In a second aspect, the present invention provides a process for preparing compounds of formula I



or a solvate or hydrate thereof, where

R is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy;

R¹ is hydrogen or C₁-C₇-alkyl;

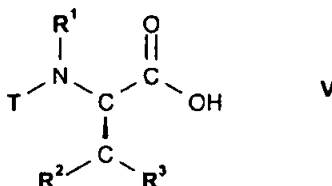
R² is hydrogen, C₁-C₇-alkyl or phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy;

R³ is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy, or R³ is naphthyl, 1H-indol-3-yl or 1-C₁-C₇-alkyl-indol-3-yl; and

R⁵ is C₃-C₈-cycloalkyl, D-azacycloheptan-2-on-3-yl or L-azacycloheptan-2-on-3-yl;

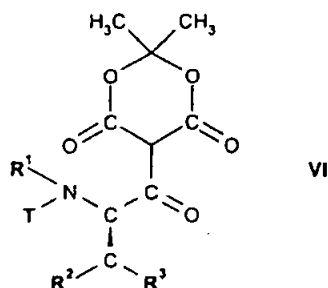
the process comprising the steps of:

- (i) reacting a compound of formula V



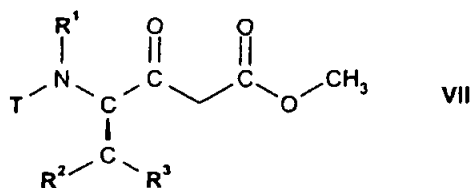
where R¹, R² and R³ are as hereinbefore defined and T is a protecting group with 2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-4,6-dione in the presence of a base to form a compound of formula VI

5



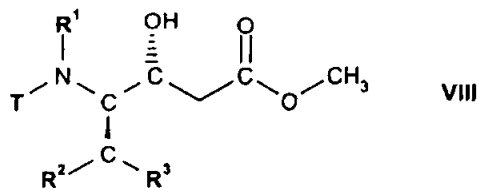
where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group;

- (ii) reacting the compound of formula VI where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group with methanol to give a compound of formula VII



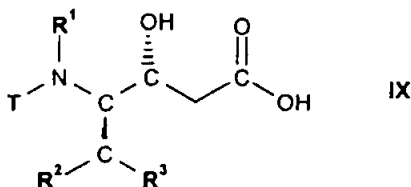
where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group;

- (iii) reducing the compound of formula VII where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group to form a compound of formula VIII



where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group;

- (iv) hydrolysing the compound of formula VIII where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group to give the corresponding carboxylic acid of formula IX

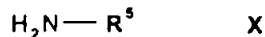


where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group;

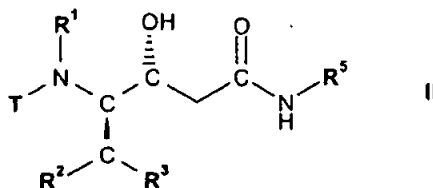
96

6

- (v) reacting the compound of formula IX where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group with a compound of formula X

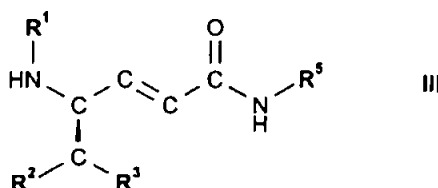


where R^5 is C_3 - C_8 -cycloalkyl, D-azacycloheptan-2-on-3-yl or L-azacycloheptan-2-on-3-yl to form a compound of formula II



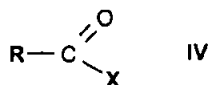
where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group and R^5 is C_3 - C_8 -cycloalkyl, D-azacycloheptan-2-on-3-yl or L-azacycloheptan-2-on-3-yl;

- (vi) optionally, purifying the compound of formula II where R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as hereinbefore defined and T is a protecting group;
- (vii) reacting the compound of formula II where R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as hereinbefore defined and T is a protecting group, with a base to form a compound of formula III



where R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as hereinbefore defined;

- (viii) reacting the compound of formula III where R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as hereinbefore defined is reacted with a compound of formula IV



where R is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_7 -alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C_1 - C_7 -alkoxy, and X is halo, in the presence of a base to form a compound of formula I where R, R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as hereinbefore defined; and

- (ix) optionally, forming a desired solvate or hydrate thereof.



Terms used in the specification have the following meanings:

"Halogen" or "halo" as used herein denotes a element belonging to group 17 (formerly group VII) of the Periodic Table of Elements, which may be, for example, fluorine, chlorine, bromine or iodine. Preferably halogen or halo is chlorine or bromine, especially chlorine.

"C₁-C₇-alkyl" as used herein denotes a straight chain or branched alkyl group comprising 1 to 7 carbons, which may be, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, straight or branched pentyl, straight or branched hexyl or straight, or branched heptyl.

"C₁-C₇-alkoxy" as used herein denotes a straight chain or branched alkyl chain linked to O, which may be, for example, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, straight or branched pentoxy, straight or branched hexyloxy, or straight or branched heptyloxy.

"C₃-C₈-cycloalkyl" as used herein denotes a fully saturated carbocyclic ring having 3 to 8 ring carbon atoms, for example a monocyclic group such as a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl, or a bicyclic group such as bicycloheptyl or bicyclooctyl.

Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", or variations such as "comprises" or "comprising", will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

According to formula I, the following suitable, preferred, more preferred or most preferred aspects of the invention may be incorporated independently, collectively or in any combination.

R is suitably phenyl that is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy.

When R is phenyl substituted by C₁-C₇-alkyl it is suitably phenyl substituted by C₁-C₄-alkyl.

However when R is phenyl substituted by C₁-C₇-alkoxy it is suitably phenyl substituted by C₁-C₄-alkoxy.

28

R is more suitably phenyl that is substituted at one or two positions, especially two positions, by trifluoromethyl. R is especially 3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl.

R¹ is suitably C₁-C₇-alkyl, more suitably C₁-C₄-alkyl, but especially suitably methyl.

R¹ is suitably hydrogen or C₁-C₇-alkyl.

R² is suitably hydrogen.

R³ is suitably phenyl that is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy.

R³ is more suitably phenyl that is substituted at one or two positions, especially two positions, by halo, especially chloro. R³ is especially suitably 3,4-dichloro-phenyl.

R⁵ is suitably D-azacycloheptan-2-on-3-yl.

Compounds of formula I or intermediate compounds that are used to prepare compounds of formula I can be pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula I or isotopically-labelled intermediate compounds that are used to prepare compounds of formula I respectively wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen e.g. ²H and ³H, carbon e.g. ¹¹C, ¹³C and ¹⁴C, chlorine e.g. ³⁶Cl, fluorine e.g. ¹⁸F, iodine e.g. ¹²³I and ¹²⁵I, nitrogen e.g. ¹³N and ¹⁵N, oxygen e.g. ¹⁵O, ¹⁷O and ¹⁸O, and sulfur e.g. ³⁵S.

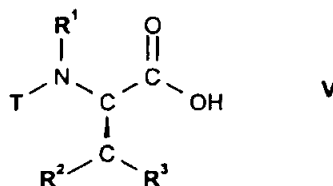
Certain isotopically-labelled compounds of formula I, for example those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium (³H) and carbon-14 (¹⁴C) are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection. Substitution with heavier isotopes such as deuterium (²H) may afford certain therapeutic advantages that result from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances. Substitution with positron

emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labelling compounds of formula I or isotopically-labelling compounds of intermediate compounds that are used to prepare compounds of formula I can generally be achieved by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying examples using an appropriate isotopically-labelled reagent in place of the non-labelled reagent previously used.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallisation may be isotopically substituted e.g. D_2O , d_6 -acetone or d_6 -DMSO.

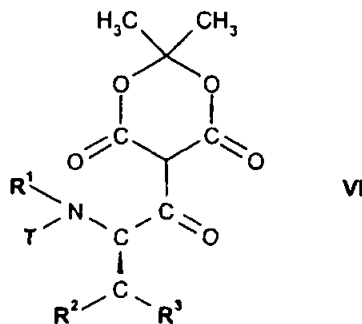
Compounds of formula I can be prepared from a compound of formula V



where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group by carrying out the following multi step process.

In process steps 1 and 2, a compound of formula V as defined above is elongated by two carbon atoms.

In the first of these steps a compound of formula V where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group is reacted with 2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-4,6-dione (meldrum's acid) in the presence of a base to form compounds of formula VI



30

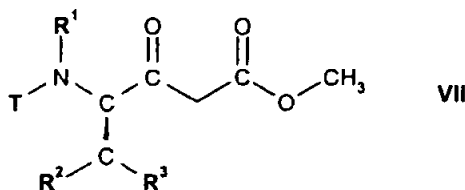
where R¹, R² and R³ are as hereinbefore defined and T is a protecting group or analogously e.g. as hereinafter described in the Examples.

This step is suitably carried out in the presence of base, for example dimethyl-pyridin-4-yl-amine. It is conveniently carried out in an organic solvent, for example toluene. The reaction temperature may be, for example, from room temperature to 60°C, preferably from 25°C to 35°C.

The protecting group T may be chosen from suitable protecting groups for the nature of the functional group, for example as described in *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Second Edition, 1991, which reference also describes procedures suitable for replacement of the protecting groups by hydrogen. The protecting group is suitably t-butoxycarbonyl or BOC.

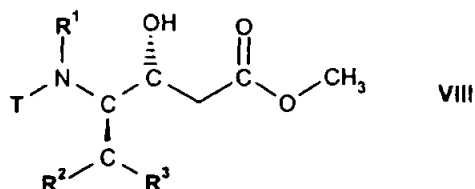
In the process disclosed in WO 98/07694 for preparing compounds of formula I drug substance is obtained by separating two diastereoisomers of a late stage intermediate. This involves losing more than half of the material. Starting the present process with an optically active compound avoids this problem thus affording a significant improvement in yield and less waste.

In process step 2 the compound of formula VI where R¹, R² and R³ are as hereinbefore defined and T is a protecting group is reacted with methanol, preferably in the absence of water, to give a compound of formula VII



where R¹, R² and R³ are as hereinbefore defined and T is a protecting group or analogously e.g. as hereinafter described in the Examples.

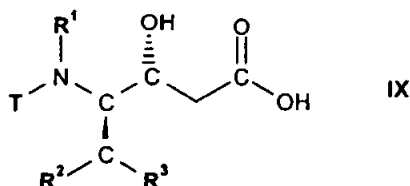
In process step 3 the compound of formula VII where R¹, R² and R³ are as hereinbefore defined and T is a protecting group is reduced to give the corresponding (R)-hydroxy compound, i.e. a compound of formula VIII



where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group. The reaction is carried out using known procedures for reducing ketones or analogously e.g. as hereinafter described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in a mixture of organic solvents, for example tert-butyl methyl ether and methanol, and water. The reducing agent is suitably sodium borohydride. The reaction may be carried out at room temperature, but suitably from 15°C to 25°C.

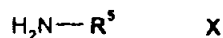
The (R)-hydroxy compound obtained has the right configuration for the later formation of the trans double bond.

In process step 4 the compound of formula VIII where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group is hydrolysed to give the corresponding carboxylic acid i.e. a compound of formula IX

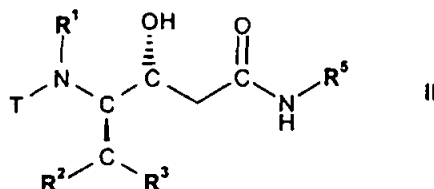


where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group. The reaction is carried out using known procedures for hydrolysing esters to form carboxylic acids or analogously e.g. as hereinafter described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in a mixture of a water soluble organic solvent, for example tert-butyl methyl ether and methanol, and water. The hydrolysing agent is suitably a strong base such as lithium hydroxide monohydrate. The reaction may be carried out at room temperature, but preferably from 15°C to 25°C.

In process step 5 the compound of formula IX where R^1 , R^2 and R^3 are as hereinbefore defined and T is a protecting group is reacted with a compound of formula X



where R^5 is C₃-C₈-cycloalkyl, D-azacycloheptan-2-on-3-yl or L-azacycloheptan-2-on-3-yl to form a compound of formula II

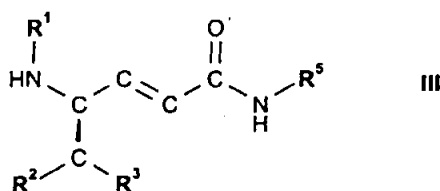


where R¹, R² and R³ are as hereinbefore defined and T is a protecting group and R⁵ is C₃-C₈-cycloalkyl, D-azacycloheptan-2-on-3-yl or L-azacycloheptan-2-on-3-yl.

The reaction is carried out using known procedures for reacting carboxylic acids with amines to form amide derivatives or analogously e.g. as hereinafter described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in an organic solvent, for example N-N-dimethylformamide. The reaction is suitably carried out at room temperature, but preferably from 15°C to 25°C.

In process step 6 the compound of formula II is purified, i.e. undesired isomers are removed. Surprisingly, this is achieved simply by stirring in an organic solvent, for example *t*-butyl methyl ether, at room temperature to 60°C, suitably 45°C to 55°C, but especially suitably about 50°C, to give a product of high purity.

In process step 7 the compound of formula II where R¹, R², R³ and R⁵ are as hereinbefore defined and T is a protecting group is reacted with a base to form a compound of formula III

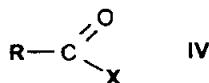


where R¹, R², R³ and R⁵ are as hereinbefore defined. Normally, in beta-hydroxy esters or amides, the hydroxyl group first has to be transformed into a leaving group prior to base-induced elimination under formation of the trans double bond. However, surprisingly, in process 7 the trans double bond is introduced in a one-step base-induced simultaneous removal of both, the (R)-hydroxy and the BOC moiety. Furthermore, the corresponding isomer compound having the hydroxyl group in the (S) configuration, does *not* undergo this reaction.

The reaction is conveniently carried out in an organic solvent, for example tetrahydrofuran. The reaction temperature may be, for example, from -10°C to 10°C, suitably from -5°C to 5°C, but especially suitably from -2°C to 2°C. The reaction conditions given are optimised to keep

the formation of by-products on a low level: with bases stronger than for example sodium ethoxide in ethanol, more cis bond formation, shifting of the double bond to form the enamine and epimerisation in the caprolactam moiety are observed. With weaker bases, long reaction times and only partial conversion are achieved.

In process step 8 the compound of formula III where R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as hereinbefore defined is reacted with a compound of formula IV



where R is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_7 -alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C_1 - C_7 -alkoxy, and X is halo, suitably chloro, in the presence of a base to form a compound of formula I where R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as hereinbefore defined or a salt thereof.

The reaction is carried out using known procedures for reacting amines with acyl halides to form amide derivatives or analogously e.g. as hereinafter described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in an organic solvent, for example tert-butyl methyl ether, and the base is for example triethylamine. The reaction temperature may be, for example, from -10°C to 20°C , suitably from -5°C to 15°C , but especially suitably from 0°C to 5°C .

In process step 9, an optional step, the compound of formula I where R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as hereinbefore defined is crystallised in a suitable solvent to give the free compound, solvate or hydrate.

The compounds of formula I can be obtained in the form of the free compound, a hydrate or solvate thereof containing a solvent used for crystallization. For example when the compound of formula I is the compound of formula A it is crystallised from methanol and water to yield a stable drug substance hemihydrate.

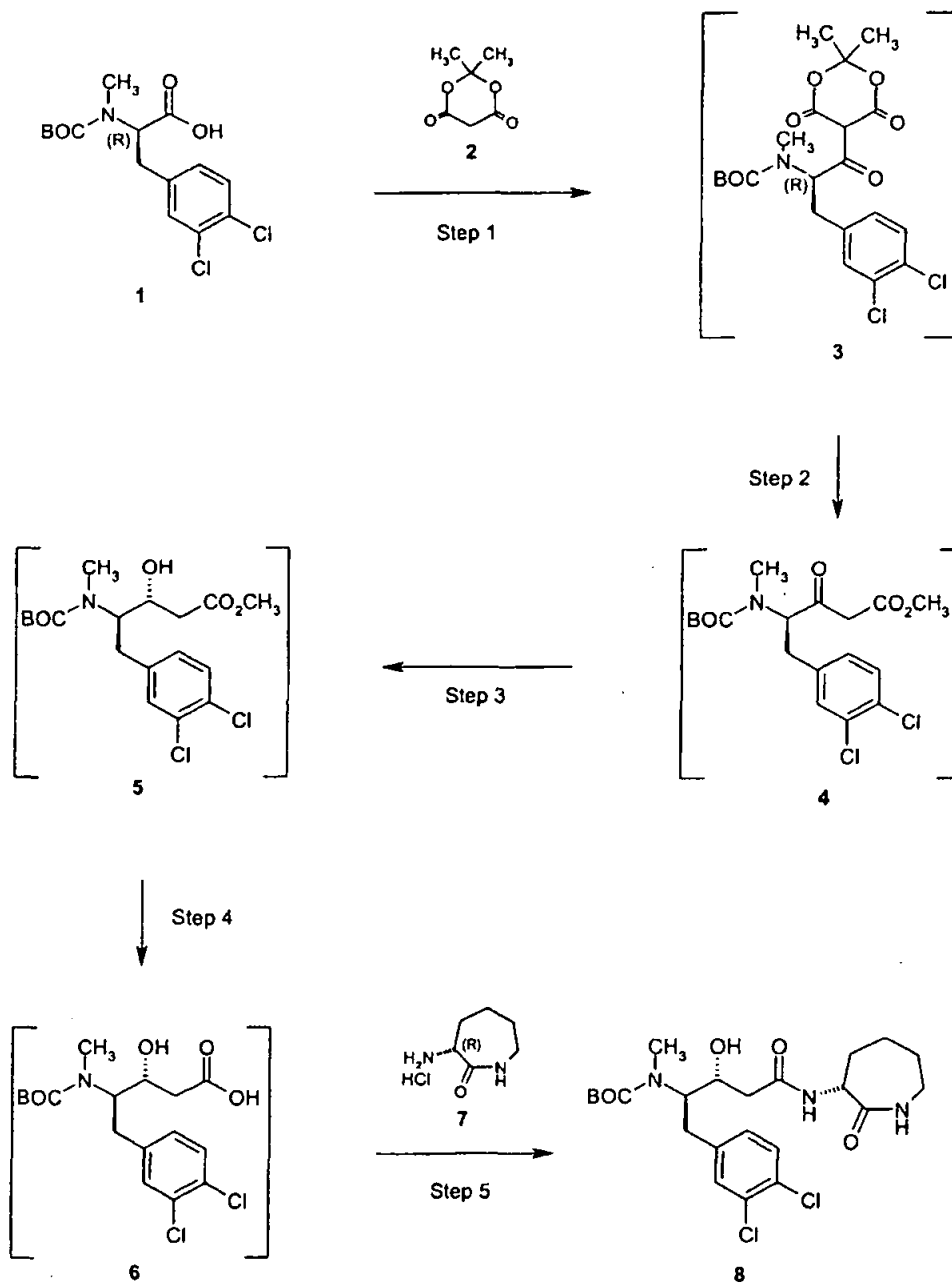
The invention is illustrated by the following Example.

EXAMPLE

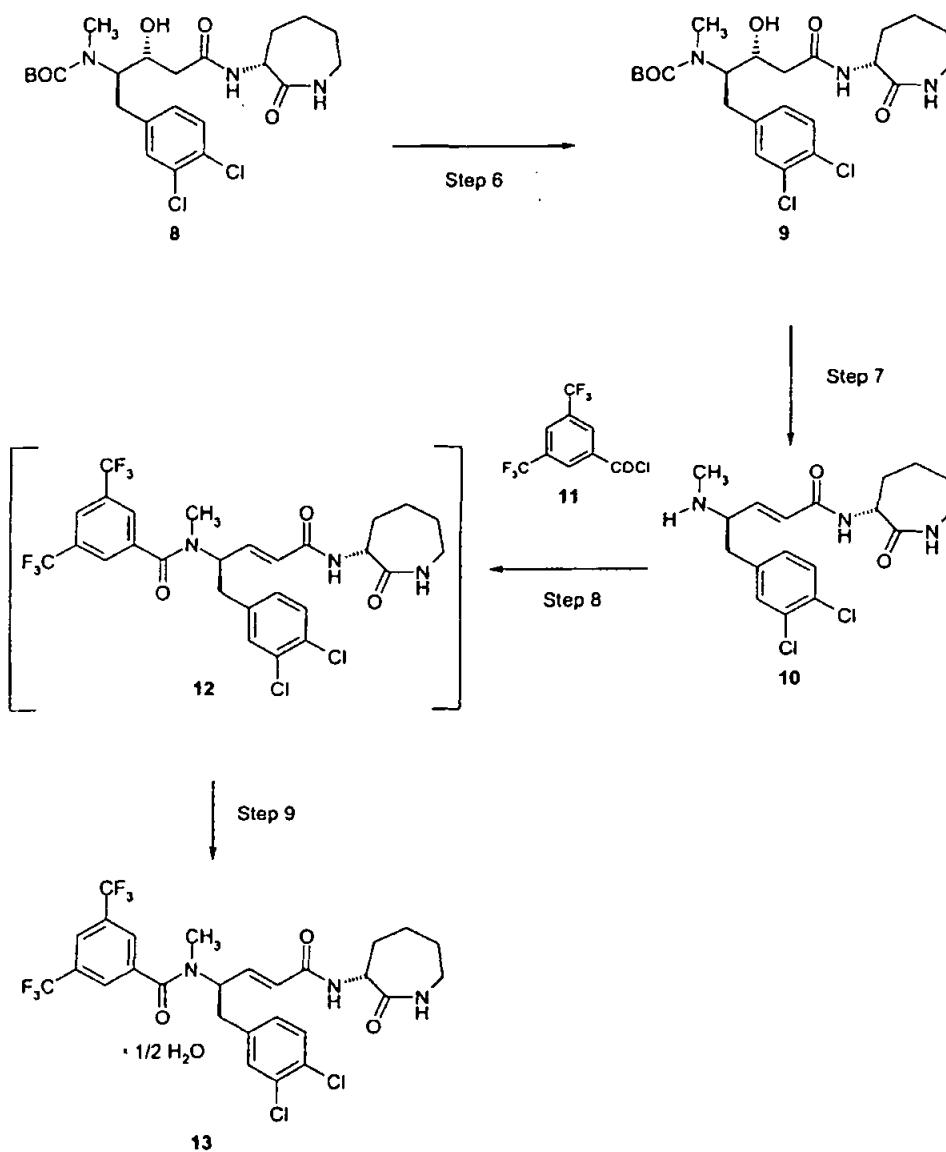
Preparation of N-[(E)-(R)-1-(3,4-Dichloro-benzyl)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-allyl]-N-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide hemihydrate

zh

N-[(E)-(R)-1-(3,4-Dichloro-benzyl)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-allyl]-N-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide hemihydrate is prepared by the following process. All reactions are executed under a nitrogen atmosphere.



15



Steps 1 + 2: (R)-4-(tert-Butoxycarbonyl)-methyl-amino)-5-(3,4-dichloro-phenyl)-3-oxo-pentanoic acid methyl ester (4)

A solution of 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (2.9011g, 13.9 mmol) in toluene (3 ml) is added to a stirred mixture of (R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-methyl-amino)-3-(3,4-dichloro-phenyl)-propionic acid (1, 4.179g, 12 mmol), 2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-4,6-dione (2, 1.7815 g, 12.36 mmol) and dimethyl-pyridin-4-yl-amine (2.0943g, 16.8 mmol) in toluene (32 ml) at 29-31°C over a period of approx. 1 hour. Toluene (1 ml) is used for rinsing. Stirring at 29-31°C is continued for approx. 3 hours. After cooling to ca. 0°C, a 25%w/w solution of potassium

hydrogen sulfate (approx. 9 ml) is added to the suspension at -2°C/2°C, until pH 2-3 is reached. Stirring is stopped and the layers are allowed to separate. The mixture is slowly stirred and filtrated cold (0-5°C) and the filter cake is rinsed with toluene (12 ml, 0-5°C). The layers of the filtrate are allowed to separate at approx. 0-5°C. The lower, aqueous layer is separated. The upper, organic layer, containing the intermediate [(R)-1-(3,4-dichloro-benzyl)-2-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-yl)-2-oxo-ethyl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester (3) is passed through a filter charged with anhydrous sodium sulfate (5g) at 0-5°C and the filtrate is added to a reactor, containing methanol (18 ml, 20-25°C). The filter cake is rinsed with toluene (5 ml) and the filtrate is also added to the reactor. The resulting solution is heated (mantle temperature ca. 68°C) and stirred at approx. 63°C for approx. 4 hours, then concentrated at a mantle temperature of approx. 50°C under reduced pressure to obtain an oily residue, which is dissolved in tert-butyl methyl ether (24 ml) at normal pressure and a mantle temperature of ca. 50°C, then concentrated again under reduced pressure to obtain (R)-4-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-5-(3,4-dichloro-phenyl)-3-oxo-pentanoic acid methyl ester (4) as an oily residue. The residue is dissolved again in tert butyl methyl ether (24 ml) at normal pressure and a mantle temperature of 50°C, then cooled to 18-22°C and used as such in the next step.

Step 3: (3R,4R)-4-(tert-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-5-(3,4-dichloro-phenyl)-3-hydroxy-pentanoic acid methyl ester (5)

Sodium borohydride (0.227g, 6 mmol) is added to the stirred solution of (R)-4-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-5-(3,4-dichloro-phenyl)-3-oxo-pentanoic acid methyl ester (4) in tert-butyl methyl ether at 18-22°C. Water (3 ml) is added over a period of approx. 20 minutes at 18-22°C, then stirring is continued for approx. 15 minutes. Methanol (3 ml) is added over a period of approx. 30 minutes at 18-22°C, then stirring is continued for approx. 30 minutes to give a solution of (3R,4R)-4-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-5-(3,4-dichloro-phenyl)-3-hydroxy-pentanoic acid methyl ester (5), which is used as such in the next step.

Step 4: (3R,4R)-4-(tert-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-5-(3,4-dichloro-phenyl)-3-hydroxy-pentanoic acid (6)

Water (3 ml) is added to the stirred reaction mixture containing (3R,4R)-4-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-5-(3,4-dichloro-phenyl)-3-hydroxy-pentanoic acid methyl ester (5) at 18-22°C, then lithium hydroxide monohydrate (0.755g, 18 mmol) is added. Stirring at 18-22°C is continued for approx. 2 hours. Hydrochloric acid (approx. 12.6 ml of 2N, 25.2 mmol)) is added over a period of approx. 30 minutes, until pH 1.7-2.2 is obtained. Toluene

37

(12 ml) is added to the stirred mixture and stirring at 18-22°C is continued for approx. 10 minutes. Stirring is stopped and the layers are allowed to separate. The lower, aqueous layer is separated and the upper, organic layer is extracted with water (12 ml). Stirring is stopped and the lower, aqueous layer is separated. The organic layer is filtrated over a filter charged with anhydrous sodium sulfate (3g) in order to remove remains of water and 1,3-dicyclohexyl urea, the latter originating from step 1. The filter cake is rinsed with toluene (2 ml), then N,N-dimethylformamide (12 ml) is added to the filtrate. The resulting solution is concentrated by distilling toluene at a mantle temperature of approx. 50°C under reduced pressure, until the volume of the residue is approx. 14 ml. This resulting solution, containing (3R,4R)-4-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-5-(3,4-dichloro-phenyl)-3-hydroxy-pentanoic acid (6) is used as such in the following step.

Step 5: [(1R,2R)-1-(3,4-Dichloro-benzyl)-2-hydroxy-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-propyl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester (8)

Triethylamine (1.396g = 1.91 ml, 13.8 mmol) is added to a stirred mixture of (R)-3-amino-azepan-2-one hydrochloride (7) in N,N-dimethylformamide (12 ml) at 18-22°C, then stirring is continued for approx. 1 hour. 1-Hydroxybenzotriazole hydrate (2.113g, 13.8 mmol) is added at 18-22°C to the stirred mixture, followed by the solution of (3R,4R)-4-tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-5-(3,4-dichloro-phenyl)-3-hydroxy-pentanoic acid (6) in N,N-dimethylformamide. N,N-dimethylformamide (2 ml) is used for rinsing. The mixture is cooled to 0-5°C, then 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (2.847g, 13.8 mmol) is added, followed by N,N-dimethylformamide (1.5 ml), used for rinsing. Stirring at approx. 0-5°C is continued for approx. 1 hour, then the mixture is warmed to approx. 18-22°C and stirred at that temperature for approx. 20 hours. The precipitated solids are removed by filtration and the filter cake is rinsed with N,N-dimethylformamide (12 ml). The filtrate is concentrated at a mantle temperature of approx. 60°C under reduced pressure, until a concentrate of approx. 19.5g is obtained. The resulting suspension is cooled to approx. 20-25°C, then an aqueous solution of potassium hydrogencarbonate (1.92g, 19.17 mmol) in water (32 ml) is added over a period of approx. 20 minutes under evolution of carbon dioxide to give a suspension. The precipitated solids are isolated by filtration, rinsed with water (24 ml) and dried in vacuo at approx. 60°C to constant weight to yield crude [(1R,2R)-1-(3,4-dichloro-benzyl)-2-hydroxy-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-propyl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester (8) (6.019g, 99.8% of theory based on (R)-2-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-3-(3,4-dichloro-phenyl)-propionic acid (1).

28

Step 6: [(1R,2R)-1-(3,4-Dichloro-benzyl)-2-hydroxy-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-propyl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester (9)

[(1R,2R)-1-(3,4-Dichloro-benzyl)-2-hydroxy-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-propyl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester (8) (6.019g) is added to stirred tert-butyl methyl ether (35 ml) at approx. 20-25°C. The mixture is heated to approx. 50-52°C and stirred at that temp. for about 1 hour. The suspension is cooled to approx. 0-5°C and stirred at that temperature for approx. 1 hour. The precipitated solids are isolated by filtration, rinsed with tert-butyl methyl ether (24 ml) and dried in vacuo at approx. 70°C to constant weight to yield [(1R,2R)-1-(3,4-dichloro-benzyl)-2-hydroxy-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-propyl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester (9) (4.2625g, 70.7% of theory based on (R)-2-(tert-butoxy-carbonyl-methyl-amino)-3-(3,4-dichloro-phenyl)-propionic acid (1). Purity: 98.5% area (hplc). The product is further purified by crystallization from dichloromethane/tert-butyl methyl ether: m.p. 186.8-187.4°C, MS-ES⁺: (MNa)⁺ = 524 (³⁵Cl₂), [α]_D²⁰ = + 17.24° (ethanol 94%).

Step 7: (E)-(R)-5-(3,4-Dichloro-phenyl)-4-methylamino-pent-2-enoic acid ((R)-2-oxo-azepan-3-yl)-amide (10)

A stirred mixture of [(1R,2R)-1-(3,4-dichloro-benzyl)-2-hydroxy-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-propyl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester (9) (1.005g, 2.0 mmol) and tetrahydrofuran (12 ml) is cooled to -2°C/2°C, then a 21% w solution of sodium ethoxide in ethanol (1.5 ml, 4.0 mmol) is added at -2°C/2°C over a period of approx. 20 minutes. The resulting solution is stirred at approx. 0°C for about 4.5 hours, then a 5% w aqueous solution of potassium hydrogencarbonate (0.253g, 2.53 mmol in 4.81g water) is added at approx. 0°C over a period of approx. 10 minutes. The temperature is raised to approx. 20°C, then toluene (17 ml) is added. After stirring the mixture for approx. 16 hours at ca. 20°C, stirring is stopped and the layers are allowed to separate. The lower, aqueous layer is separated and the organic layer is extracted with water (3.5 ml). The organic layer is concentrated at a mantle temp. of 60°C under reduced pressure, until approx. 10g of residue are obtained, causing the product to crystallise. After stirring at 60°C for approx. 10 minutes, distillation is continued, until a residue of about 5g is obtained. Water (0.36 ml) is added and stirring at 60°C is continued for approx. 30 minutes. The mixture is cooled to about 0°C over a period of ca. 30 minutes, then stirring at that temperature is continued for approx. 2 hours. The precipitated solids are isolated by filtration and the filter cake is rinsed with toluene (3 ml). After drying at approx. 60°C in vacuo to constant weight, (E)-(R)-5-(3,4-dichloro-phenyl)-4-methylamino-pent-2-enoic acid ((R)-2-oxo-azepan-3-yl)-amide (10) (0.580g, 75.5% of theory based on (9) is obtained: m.p. 153-158°C, MS-ES⁺: (MH)⁺ = 384 (³⁵Cl₂), [α]_D²⁰ = - 80.4° (ethanol).

5d

Step 8: N-[(E)-(R)-1-(3,4-Dichloro-benzyl)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-allyl]-N-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide (12)

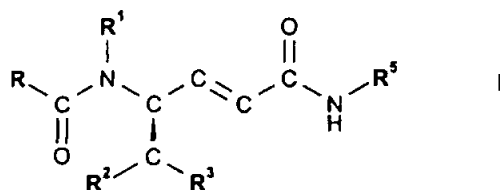
A stirred mixture of (E)-(R)-5-(3,4-dichloro-phenyl)-4-methylamino-pent-2-enoic acid ((R)-2-oxo-azepan-3-yl)-amide (10) (1.1529g, 3 mmol) in tert-butyl methyl ether (10 ml) is cooled to approx. 0°C. 3,5-bis-trifluoromethyl-benzoyl chloride (0.87g = 0.57 ml, 3.15 mmol) is added at 0-5°C over a period of approx. 15 minutes followed by triethylamine (0.319g = 0.44 ml, 3.15 mmol), which is added at approx. 0-5°C over a period of approx. 30 minutes. Stirring at 0-5°C is continued for approx. 10 minutes, then the mixture is warmed to 20-25°C over a period of approx. 30 minutes. The precipitated solids are removed by filtration and the filter cake is rinsed with tert-butyl methyl ether (5 ml). The filtrate is stirred and methanol (3 ml) is added. The solution is concentrated by distilling at a mantle temperature of approx. 50°C under reduced pressure, until a residue of approx. 10.5 ml is obtained. Methanol (8.5 ml) is added and the solution is concentrated again by distilling at a mantle temperature of approx. 50°C under reduced pressure, until a residue of approx. 10.5 ml is obtained. Again, methanol (8.5 ml) is added and the solution is concentrated by distilling at a mantle temperature of approx. 50°C under reduced pressure, until a residue of approx. 10.5 ml is obtained. The solution containing N-[(E)-(R)-1-(3,4-dichloro-benzyl)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-allyl]-N-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide (12) is cooled to 18-22°C and used as such in the next step.

Step 9: N-[(E)-(R)-1-(3,4-Dichloro-benzyl)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-allyl]-N-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide hemihydrate (13)

Water (2.6 ml) is added to the stirred solution (10.5 ml) of N-[(E)-(R)-1-(3,4-dichloro-benzyl)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-allyl]-N-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide (12) in methanol at approx. 18-22°C, whereupon crystallisation begins. After stirring for approx. 10 minutes, water (1 ml) is added at 18-22°C over a period of approx. 20 minutes. Stirring at 18-22°C is continued for 2 hours. The precipitated solids are isolated by filtration and the filter cake is rinsed with a mixture of methanol and water (2 ml + 1 ml), followed by water (3 ml). The solids are dried at 30°C in vacuo to constant weight to yield N-[(E)-(R)-1-(3,4-dichloro-benzyl)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-ylcarbamoyl)-allyl]-N-methyl-3,5-bis-trifluoromethyl-benzamide hemihydrate (13) [1.6241b = 85.5% of theory based on (E)-(R)-5-(3,4-dichloro-phenyl)-4-methylamino-pent-2-enoic acid ((R)-2-oxo-azepan-3-yl)-amide (10)], m.p. 127-131°C, sintering > 123°C, MS-ES⁺: (MH)⁺ = 624 (³⁵Cl₂), [α]_D²⁰ = + 40.6 ° (methanol).

CLAIMS

1. A process for preparing compounds of formula I



or a solvate or hydrate thereof, where

R is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy;

R¹ is hydrogen or C₁-C₇-alkyl;

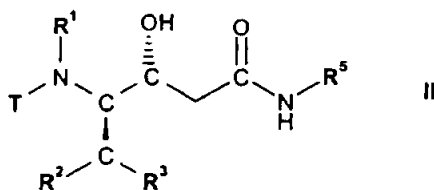
R² is hydrogen, C₁-C₇-alkyl or phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy;

R³ is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy, or R³ is naphthyl, 1H-indol-3-yl or 1-C₁-C₇-alkyl-indol-3-yl; and

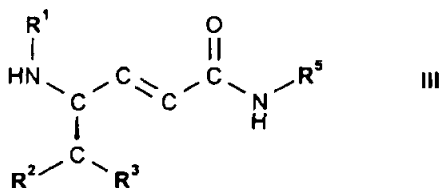
R⁵ is C₃-C₈-cycloalkyl, D-azacycloheptan-2-on-3-yl or L-azacycloheptan-2-on-3-yl,

the process comprising the steps of:

(a) reacting a compound of formula II

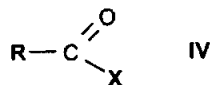


where R¹, R², R³ and R⁵ are as defined in this claim above and T is a protecting group, with a base to form a compound of formula III



where R¹, R², R³ and R⁵ are defined in this claim above; and

- (b) reacting a compound of formula III where R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as defined in this claim above with a compound of formula IV



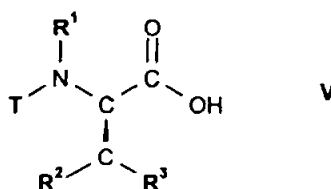
where R is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_7 -alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C_1 - C_7 -alkoxy, and X is halo, in the presence of a base to form a compound of formula I, and

- (c) optionally, forming a desired solvate or hydrate thereof.

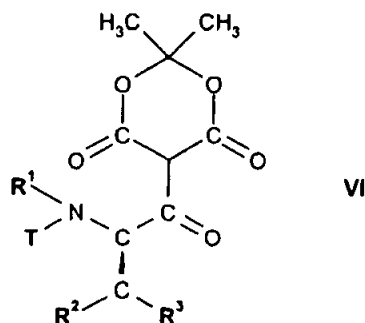
2. A process according to claim 1 wherein the reducing agent used in step (a) is sodium ethoxide.

3. A process according to claim 1 or claim 2 wherein the compound of formula II where R^1 , R^2 , R^3 , R^5 and T are as defined in claim 1 is prepared by the steps of:

- (i) reacting a compound of formula V

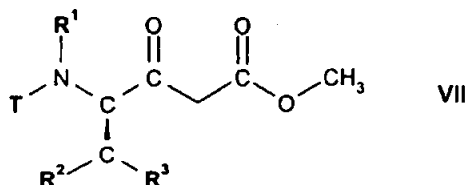


where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group with 2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-4,6-dione in the presence of a base to form a compound of formula VI



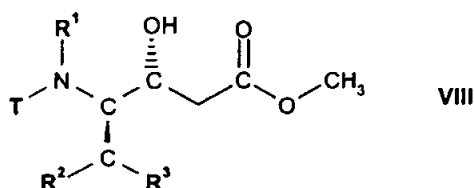
where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group;

- (ii) reacting the compound of formula VI where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group with methanol to give a compound of formula VII



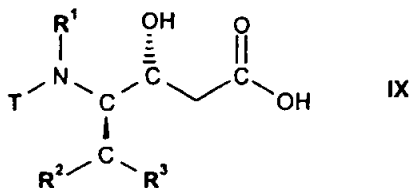
where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group;

- (iii) reducing the compound of formula VII where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group to form a compound of formula VIII



where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group;

- (iv) hydrolysing the compound of formula VIII where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group to give the corresponding carboxylic acid of formula IX



where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group; and

- (v) reacting the compound of formula IX where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group with a compound of formula X

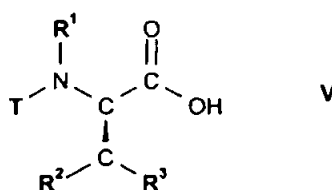


where R^5 is C_3 - C_8 -cycloalkyl, D-azacycloheptan-2-on-3-yl or L-azacycloheptan-2-on-3-yl.

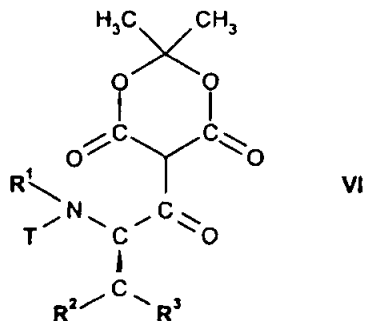
4. A process according to any preceding claim wherein the compound of formula I is (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide hemihydrate.

5. A process for preparing compounds of formula I as claimed in claim 1, the process comprising the steps of:

(i) reacting a compound of formula V

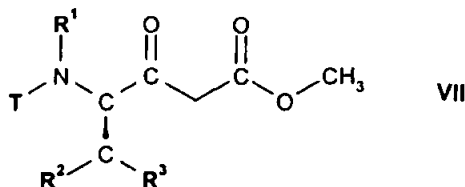


where R¹, R² and R³ are as defined in claim 1 and T is a protecting group with 2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-4,6-dione in the presence of a base to form a compound of formula VI



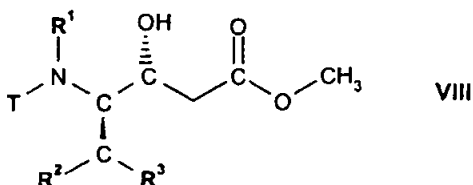
where R¹, R² and R³ are as defined in claim 1 and T is a protecting group;

(ii) reacting the compound of formula VI where R¹, R² and R³ are as defined in claim 1 and T is a protecting group with methanol to give a compound of formula VII



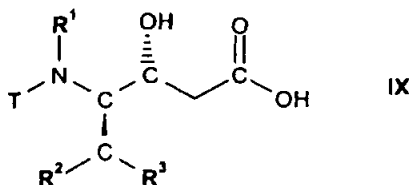
where R¹, R² and R³ are as defined in claim 1 and T is a protecting group;

- (iii) reducing the compound of formula VII where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group to form a compound of formula VIII



where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group;

- (iv) hydrolysing the compound of formula VIII where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group to give the corresponding carboxylic acid of formula IX

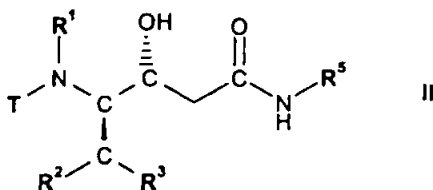


where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group;

- (v) reacting the compound of formula IX where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group with a compound of formula X

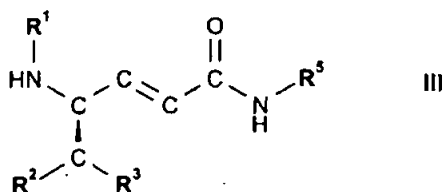


where R^5 is C_3 - C_8 -cycloalkyl, D-azacycloheptan-2-on-3-yl or L-azacycloheptan-2-on-3-yl to form a compound of formula II



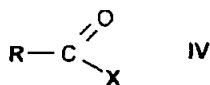
where R^1 , R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and T is a protecting group and R^5 is C_3 - C_8 -cycloalkyl, D-azacycloheptan-2-on-3-yl or L-azacycloheptan-2-on-3-yl;

- (vi) optionally, purifying the compound of formula II where R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as defined in claim 1 and T is a protecting group;
- (vii) reacting the compound of formula II where R^1 , R^2 , R^3 and R^5 are as defined in claim 1 and T is a protecting group, with a base to form a compound of formula III



where R¹, R², R³ and R⁵ are as defined in claim 1;

- (viii) reacting the compound of formula III where R¹, R², R³ and R⁵ are as defined in claim 1 is reacted with a compound of formula IV



where R is phenyl that is unsubstituted or is substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₇-alkyl, trifluoromethyl, hydroxy and C₁-C₇-alkoxy, and X is halo, in the presence of a base to form a compound of formula I where R, R¹, R², R³ and R⁵ are as defined in claim 1; and

- (ix) optionally, forming a desired solvate or hydrate.

6. A process for preparing a compound of formula I as defined in claim 1 substantially as herein described with reference to any one of the Examples.

7. A process for preparing (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide hemihydrate substantially as herein described with reference to any one of the Examples.

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(LOGO)

(CÓDIGO DE BARRAS)

(43) Fecha de Publicación Internacional:
25 de Octubre de 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2007/118651 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional:
C07D 223/12 (2006.01), A61P 11/00 (2006.01)
A61k 31/55 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/EP2007/003213

(22) Fecha de presentación internacional:

11 de Abril de 2007 (11.04.2007)

(25) Idioma de Presentación:

Ingles

(26) Idioma de Publicación:

Ingles

(30) Fecha de Prioridad:

0607532.9

13 de Abril de 2006 (13.04.2006)

GB

0610244.6

23 de Mayo de 2006 (23.05.2006)

GB

(71) Solicitante: (para todos los países designados excepto AT, US):
NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (US).

(71) Solicitante: (para AT únicamente): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes: (solo para US): PORTMANN, Robert [CH/CH];
Unterer Rütshetenweg 38, CH-4133 Pratteln (CH).

(74) Agente: LEON, Susanna, Iris et al; Novartis AG, Corporate Intellectual
Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Estados designados (a menos que se indique lo contrario, para cada 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, 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) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (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), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración bajo la Regla 4.17:

— el derecho de solicitante para aplicar y garantizar una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada

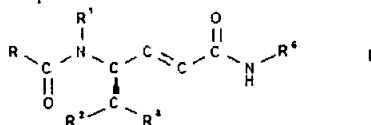
— Con reporte de búsqueda internacional.

-- antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse las enmiendas

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, consulte "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaciones" que aparecen al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: SÍNTESIS DE ACIL-AMINO-ALQUENILEN-AMIDAS ÚTILES COMO ANTAGONISTAS DE LA SUSTANCIA P.

(57) Resumen: Un proceso para la preparación de los compuestos de la Fórmula I:

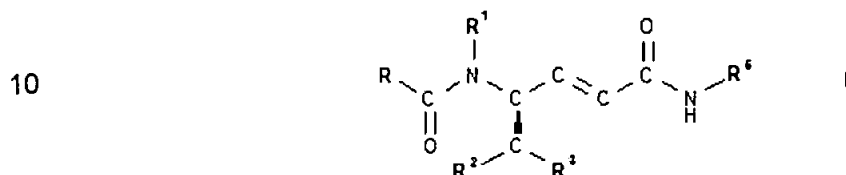


o un solvato o hidrato de los mismos, en donde R, R¹, R², R³, y R⁴ tienen los significados indicados en la memoria descriptiva. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de un número de condiciones asociadas con la sustancia P y la neuroquinina.

SÍNTESIS DE ACIL-AMINO-ALQUENILEN-AMIDAS UTILES COMO ANTAGONISTAS DE LA SUSTANCIA P.

Esta invención se refiere a la preparación de compuestos
5 orgánicos, en particular a un antagonista de la sustancia P derivado
de acil-amino-alquilen-amida.

De una manera más específica, la presente invención se refiere
a un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula I:



o un solvato o hidrato de los mismos, en donde:

R es fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2,
15 ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en
halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo,
hidroxilo, y alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono;

R¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o fenilo
20 que está insustituido o que está sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes
seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de
1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo, hidroxilo, y alcóxido de 1 a
7 átomos de carbono;

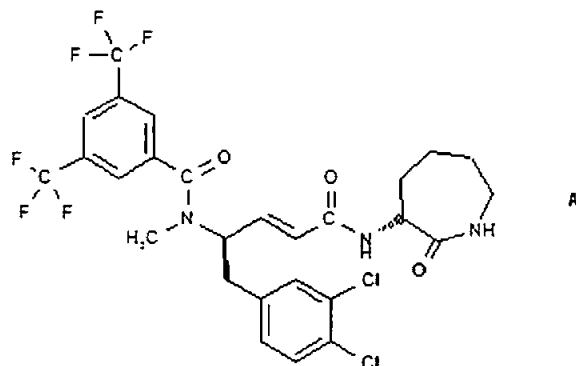
R³ es fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2,
25 ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en

halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo, hidroxilo, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R³ es naftilo, 1H-indol-3-ilo, ó 1-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-indol-3-ilo; y

R⁵ es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, D-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo ó L-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo.

Los compuestos de la Fórmula I son útiles en el tratamiento de un número de condiciones asociadas con la sustancia P y la neuroquinina.

Un compuesto particularmente preferido de la Fórmula I es la N-[(E)-(R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-alil]-N-metil-3,5-bis-trifluoro-metil-benzamida. También se conoce como N-[(R,R)-(E)-1-(3,4-dicloro-bencil)-3-(2-oxo-azepan-3-il)-carbamoil]-alil-N-metil-3,5-bis-(trifluoro-metil)-benzamida y N-[(R)-épsilon-caprolactam-3-il]-amida del ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bis-trifluoro-metil-benzoil)-amino]-4-(3,4-dicloro-bencil)-but-2-enoico, y tiene la estructura química de la Fórmula A:



El compuesto de la Fórmula A, especialmente el hemi-hidrato del mismo, es útil en el tratamiento de trastornos funcionales de

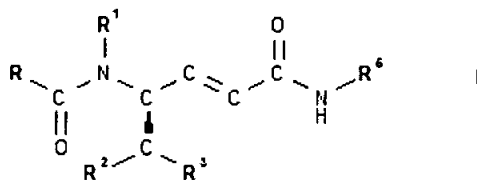
na

movilidad de la vísceras, tales como síndrome de intestino irritable o dispepsia funcional, en especial síndrome de intestino irritable con diarrea predominante.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar empleando el proceso descrito en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 98/07694, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

Sin embargo, la presente invención se refiere a un proceso mejorado para preparar los compuestos de la Fórmula I, y los solvatos e hidratos de los mismos, en especial la N-[(R)-épsilon-caprolactam-3-il]-amida del ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bis-trifluoro-metil-benzoil)-amino]-4-(3,4-dicloro-bencil)-but-2-enoico, con altos niveles de seguridad, higiene, y facilidad de manejo. También facilita el alcance de buenos rendimientos a una escala de producción.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula I:



o un solvato o hidrato de los mismos, en donde:

R es fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en

50

halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo, hidroxilo, y alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono;

R^1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

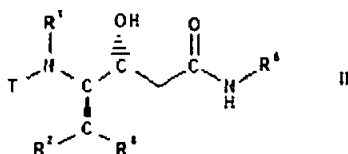
R^2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo, hidroxilo, y alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono;

R^3 es fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo, hidroxilo, y alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, o R^3 es naftilo, 1H-indol-3-ilo, ó 1-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-indol-3-ilo; y

R^5 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, D-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo ó L-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo,

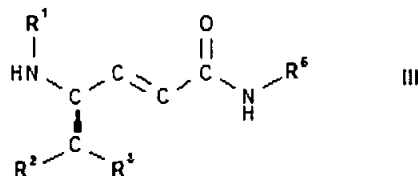
comprendiendo el proceso los pasos de:

(a) Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, con una base, para formar un compuesto de la Fórmula III:

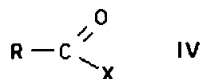
SI



5

en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen anteriormente en la presente; y

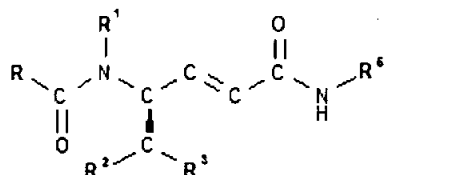
(b) Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula III, en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de la Fórmula IV:



en donde R es fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, hidroxilo, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno, en la presencia de una base, para formar un compuesto de la Fórmula I, y

(c) Opcionalmente, formar un solvato o hidrato deseado de los mismos.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula I:



5 o un solvato o hidrato de los mismos, en donde:

R es fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo, hidroxilo, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono;

10 R¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

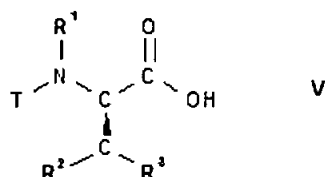
R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo, hidroxilo, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono;

15 R³ es fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo, hidroxilo, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R³ es naftilo, 1H-indol-3-ilo, ó 1-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-indol-3-ilo; y

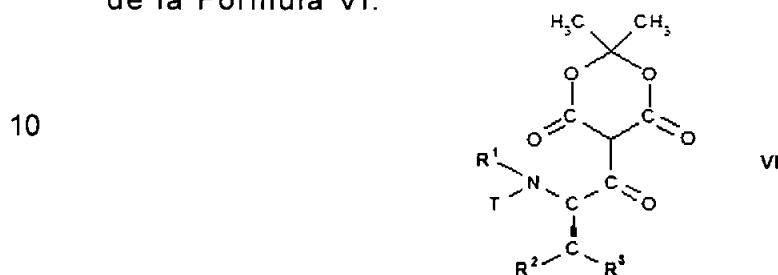
20 R⁵ es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, D-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo ó L-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo;

comprendiendo el proceso los pasos de:

(i) Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula V:

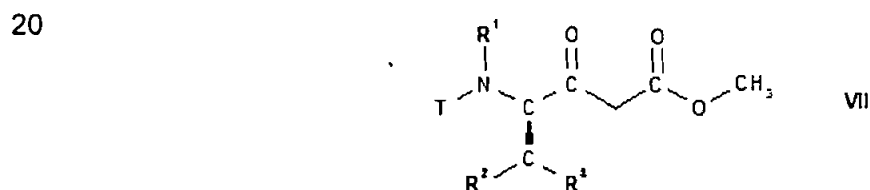


- 5 en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, con 2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona, en la presencia de una base, para formar un compuesto de la Fórmula VI:



- 15 en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector;

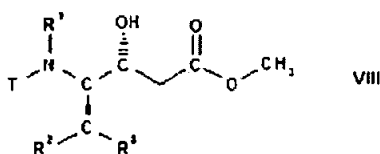
(ii) Hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VI, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, con metanol, para dar un compuesto de la Fórmula VII:



- 25 en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector;

(iii) Reducir el compuesto de la Fórmula VII, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, para formar un compuesto de la Fórmula VIII:

5

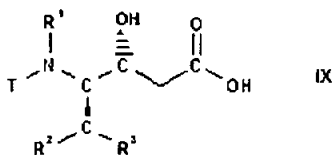


en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector;

10

(iv) Hidrolizar el compuesto de la Fórmula VIII, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, para dar el ácido carboxílico correspondiente de la Fórmula IX:

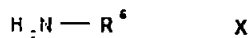
15



en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector;

20

(v) Hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IX, en donde R^1 , y R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, con un compuesto de la Fórmula X:

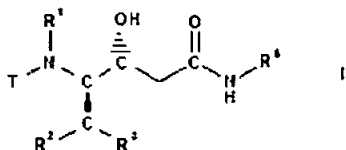


25

en donde R^5 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, D-aza-



cicloheptan-2-on-3-ilo, ó L-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo, para formar un compuesto de la Fórmula II:



5

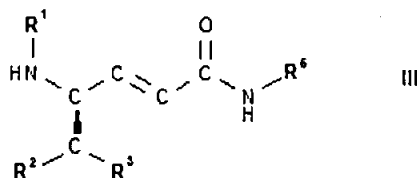
en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, y R^5 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, D-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo, ó L-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo;

10

(vi) Opcionalmente, purificar el compuesto de la Fórmula II, en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector;

(vii) Hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula II, en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, con una base, para formar un compuesto de la Fórmula III:

15



20

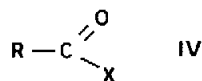
en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen anteriormente en la presente;

(viii) Hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula III, en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen anteriormente en la

25

gb

presente, con un compuesto de la Fórmula IV:



5 en donde R es fenilo que está insustituido o que está sustituido
por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que
consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-
metilo, hidroxilo, y alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, y X es
halógeno, en la presencia de una base, para formar un compuesto de
10 la Fórmula I, en donde R, R¹, R², R³, y R⁵ son como se definen
anteriormente en la presente; y

(ix) Opcionalmente, formar un solvato o hidrato deseado del
mismo.

15 Los términos utilizados en la memoria descriptiva tienen los
siguientes significados:

“Halógeno” o “halo”, como se utiliza en la presente, denota un
elemento que pertenece al grupo 17 (anteriormente el grupo VII) de
la Tabla Periódica de los Elementos, el cual puede ser, por ejemplo,
flúor, cloro, bromo, ó yodo. De preferencia halógeno o halo es cloro
20 o bromo, en especial cloro.

“Alquilo de 1 a 7 átomos de carbono”, como se utiliza en la
presente, denota un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que
comprende de 1 a 7 átomos de carbono, el cual puede ser, por
ejemplo, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal,
25 isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo de cadena recta o

ramificada, hexilo de cadena recta o ramificada, o heptilo de cadena recta o ramificada.

5 "Alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota una cadena de alquilo de cadena recta o ramificada enlazada con O, el cual puede ser, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal, isobutoxilo, butoxilo secundario, butoxilo terciario, pentoxilo de cadena recta o ramificada, hexiloxilo de cadena recta o ramificada, o heptiloxilo de cadena recta o ramificada.

10 "Cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota un anillo carbocíclico completamente saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono del anillo, por ejemplo un grupo monocíclico, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ó ciclo-octilo, o un grupo bicíclico tal como
15 bicicloheptilo o biciclo-octilo.

A través de toda esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "comprendiendo", se entenderá que implica la
20 inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionados, pero no la exclusión de otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

De acuerdo con la Fórmula I, los siguientes aspectos adecuados, preferidos, más preferidos, o muy preferidos de la
25 invención, se pueden incorporar de una manera independiente,

56

colectiva, o cualquier combinación.

R es adecuadamente fenilo que está sustituido por 1, 2, ó 3
sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en
halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo,
5 hidroxilo, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono. Cuando R es fenilo
sustituido por alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, es adecuadamente
fenilo sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Sin
embargo, cuando R es fenilo sustituido por alcoxilo de 1 a 7 átomos
de carbono, es adecuadamente fenilo sustituido por alcoxilo de 1 a 4
10 átomos de carbono.

R es más adecuadamente fenilo que está sustituido en una o
dos posiciones, en especial en dos posiciones, por trifluoro-metilo. R
es en especial 3,5-bis-trifluoro-metil-fenilo.

R¹ es adecuadamente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más
15 adecuadamente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, pero en especial
adecuadamente metilo.

R¹ es adecuadamente hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de
carbono.

R² es adecuadamente hidrógeno.

20 R³ es adecuadamente fenilo que está sustituido por 1, 2, ó 3
sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en
halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo,
hidroxilo, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

R³ es más adecuadamente fenilo que está sustituido en una o
25 dos posiciones, en especial en dos posiciones, por halógeno, en

ga

especial cloro. R^3 es en especial adecuadamente 3,4-dicloro-fenilo.

R^5 es adecuadamente D-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo.

Los compuestos de la Fórmula I, o los compuestos intermediarios que se utilizan para preparar los compuestos de la Fórmula I, pueden ser compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la Fórmula I, o compuestos intermediarios isotópicamente marcados que se utilicen para preparar los compuestos de la Fórmula I, respectivamente, en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tengan el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra usualmente en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, por ejemplo ^2H y ^3H , carbono, por ejemplo ^{11}C , ^{13}C , y ^{14}C , cloro, por ejemplo ^{36}Cl , flúor, por ejemplo ^{18}F , yodo, por ejemplo ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, por ejemplo ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, por ejemplo ^{15}O , ^{17}O , y ^{18}O , y azufre, por ejemplo ^{35}S .

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la Fórmula I, por ejemplo aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución en tejido de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos de tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C) con particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y fácil medio de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (^2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor

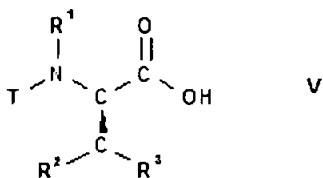
60

estabilidad metabólica, por ejemplo la mayor vida media *in vivo* o los requerimientos de dosificación reducida, y por consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , y ^{13}N , puede ser
5 útil en los estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

Los compuestos isotópicamente marcadores de la Fórmula I o los compuestos isotópicamente marcadores de los compuestos intermediarios que se utilizan para preparar los compuestos de la
10 Fórmula I, en general se pueden lograr mediante técnicas convencionales conocidos por los expertos en este campo, o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente utilizado.

15 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, ó d_6 -DMSO.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar a partir de
20 un compuesto de la Fórmula V:



25 en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la

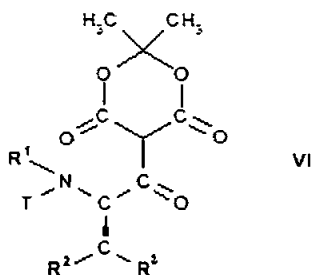
61

presente, y T es un grupo protector, llevando a cabo el siguiente proceso de múltiples pasos.

En los pasos del proceso 1 y 2, un compuesto de la Fórmula V como se define anteriormente, se alarga por dos átomos de carbono.

5 En el primero de estos pasos, un compuesto de la Fórmula V, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, se hace reaccionar con 2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) en la presencia de una base, para formar los compuestos de la Fórmula VI:

10



15

en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, o de una manera análoga, por ejemplo, como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

20

Este paso se lleva a cabo adecuadamente en la presencia de una base, por ejemplo dimetil-piridin-4-il-amina. Convenientemente se lleva a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo tolueno. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, desde la temperatura ambiente hasta 60°C, de preferencia de 25°C a 35°C.

25

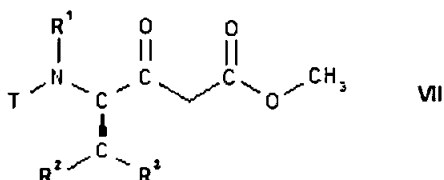
El grupo protector T se puede seleccionar a partir de los grupos protectores adecuados para la naturaleza del grupo funcional, por

CV

ejemplo como se describe en Protective Groups Inorganic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Segunda Edición,, 1991, cuya referencia también describe procedimientos adecuados para el reemplazo de los grupos protectores por
 5 hidrógeno. El grupo protector es adecuadamente terbutoxi-carbonilo, ó BOC.

En el proceso que se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO 98/07694 para la preparación de los compuestos de la Fórmula I, la sustancia de fármaco se obtiene
 10 mediante la separación de dos diaestereoisómeros de un intermediario de la última etapa. Esto involucra perder más de la mitad del material. El inicio del presente proceso con un compuesto ópticamente activo evita este problema, proporcionando de esta manera una mejora significativa en el rendimiento y menos
 15 desperdicio.

En el paso del proceso 2, el compuesto de la Fórmula VI, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, se hace reaccionar con metanol, de preferencia en ausencia de agua, para dar un compuesto de la
 20 Fórmula VII:

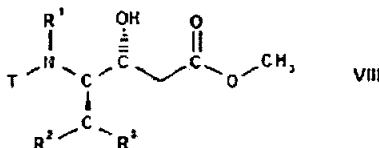


25 en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la

presente, y T es un grupo protector, o de una manera análoga, por ejemplo, como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

En el paso del proceso 3, el compuesto de la Fórmula VII, en donde R¹, R², y R³ son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, se reduce para dar el compuesto de (R)-hidroxilo correspondiente, es decir, un compuesto de la Fórmula VIII:

10



15

20

en donde R¹, R², y R³ son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector. La reacción se lleva a cabo empleando los procedimientos conocidos para reducir cetonas, o de una manera análoga, por ejemplo, como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos. La reacción convenientemente se lleva a cabo en una mezcla de solventes orgánicos, por ejemplo terbutil-metil-éter y metanol, y agua. El agente reductor es adecuadamente borohidruro de sodio. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, pero adecuadamente de 15°C a 25°C.

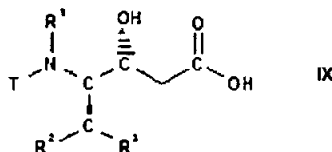
El compuesto (R)-hidroxilo obtenido tiene la configuración correcta para la última formación del doble enlace *trans*.

25

En el paso del proceso 4, el compuesto de la Fórmula VIII, en donde R¹, R², y R³ son como se definen anteriormente en la

64

presente, y T es un grupo protector, se hidroliza para dar el ácido carboxílico correspondiente, es decir, un compuesto de la Fórmula IX:



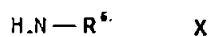
5

en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector. La reacción se lleva a cabo empleando los procedimientos conocidos para hidrolizar ésteres con el fin de formar ácidos carboxílicos, o de una manera análoga, por ejemplo, como se describe posteriormente en la presente en los Ejemplos. La reacción convenientemente se lleva a cabo en una mezcla de un solvente orgánico soluble en agua, por ejemplo terbutil-metil-éter y metanol, y agua. El agente hidrolizante adecuadamente es una base fuerte, tal como monohidrato de hidróxido de litio. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, pero de preferencia de 15°C a 25°C .

15

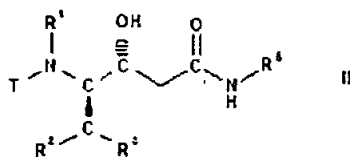
En el paso del proceso 5, el compuesto de la Fórmula IX, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la presente, y T es un grupo protector, se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula X:

20



25

en donde R^5 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, D-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo, ó L-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo, para formar un compuesto de la Fórmula II:



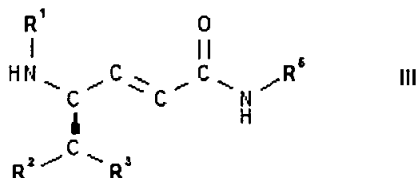
en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen anteriormente en la
 5 presente, y T es un grupo protector, y R^5 es cicloalquilo de 3 a 8
 átomos de carbono, D-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo, ó L-aza-
 cicloheptan-2-on-3-ilo.

La reacción se lleva a cabo empleando procedimientos
 conocidos para la reacción de los ácidos carboxílicos con aminas
 10 para formar derivados de amida, o de una manera análoga, por
 ejemplo, como se describe posteriormente en la presente, en los
 Ejemplos. La reacción convenientemente se lleva a cabo en un
 solvente orgánico, por ejemplo N,N-dimetil-formamida. La reacción
 se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente, pero de
 15 preferencia de 5°C a 25°C .

En el paso del proceso 6, el compuesto de la Fórmula II se
 purifica, es decir, se remueven los isómeros indeseados. De una
 manera sorprendente, esto se logra simplemente agitando en un
 solvente orgánico, por ejemplo terbutil-metil-éter, desde la
 20 temperatura ambiente hasta 60°C , adecuadamente de 45°C a 55°C ,
 pero en especial adecuadamente a aproximadamente 50°C , para dar
 un producto de alta pureza.

En el paso del proceso 7, el compuesto de la Fórmula II, en
 donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen anteriormente en la
 25 presente, y T es un grupo protector, se hace reaccionar con una

base para formar un compuesto de la Fórmula III:



5

en donde R¹, R², R³, y R⁵ son como se definen anteriormente en la presente. Normalmente, en los beta-hidroxi-ésteres o en las amidas, primero se tiene que transformar el grupo hidroxilo en un grupo saliente antes de la eliminación inducida por base bajo la formación del doble enlace *trans*. Sin embargo, de una manera sorprendente, en el paso del proceso 7, se introduce el doble enlace *trans* en una remoción simultánea inducida por base de un solo paso de ambos, el (R)-hidroxilo y la fracción de BOC. Además, el compuesto isomérico correspondiente que tiene el grupo hidroxilo en la configuración (S), no sufre esta reacción.

15

La reacción convenientemente se lleva a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de -10°C a 10°C, adecuadamente de -5°C a 5°C, pero en especial adecuadamente de -2°C a 2°C. Las condiciones de reacción dadas se optimizan para mantener la formación de sub-productos en un nivel bajo: con las bases más fuertes que, por ejemplo, etóxido de sodio en etanol, se observa más formación del enlace *cis*, el cambio del doble enlace para formar la enamina, y la epimerización en la fracción de caprolactama. Con las bases más débiles, se alcanzan largos tiempos de reacción, y

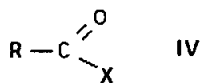
20

25

solamente una conversión parcial.

En el paso del proceso 8, el compuesto de la Fórmula III, en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen anteriormente en la presente, se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula IV:

5



en donde R es fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que
10 consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, hidroxilo, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno, adecuadamente cloro, en la presencia de una base, para formar un compuesto de la fórmula I, en donde R, R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen anteriormente en la presente, o una sal del
15 mismo.

La reacción se lleva a cabo empleando procedimientos conocidos para la reacción de aminas con haluros de acilo, para formar los derivados de amida, o de una manera análoga, por ejemplo, como se describe posteriormente en la presente, en los
20 Ejemplos. La reacción convenientemente se lleva a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo terbutil-metil-éter, y la base es, por ejemplo, trietil-amina. La temperatura de reacción puede ser, por ejemplo, de -10°C a 20°C , adecuadamente de -5°C a 15°C , pero en especialmente adecuadamente de 0°C a 5°C .

25 En el paso del proceso 9, un paso opcional, el compuesto de la

Fórmula I, en donde R, R¹, R², R³, y R⁵ son como se definen anteriormente en la presente, se cristaliza en un solvente adecuado, para dar el compuesto libre, el solvato, o el hidrato.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden obtener en la forma del compuesto libre, un hidrato o solvato de los mismos, conteniendo un solvente utilizado para la cristalización. Por ejemplo, cuando el compuesto de la Fórmula I es el compuesto de la Fórmula A, se cristaliza a partir de metanol y agua, para proporcionar un hemi-hidrato de la sustancia de fármaco estable.

La invención se ilustra mediante el siguiente Ejemplo.

EJEMPLO

Preparación del hemi-hidrato de N-[(E)-(R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-alil]-N-metil-3,5-bis-trifluoro-metil-benzamida.

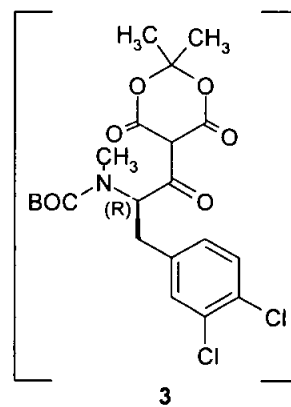
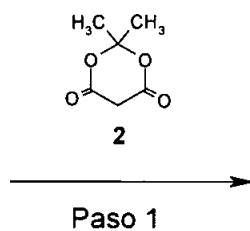
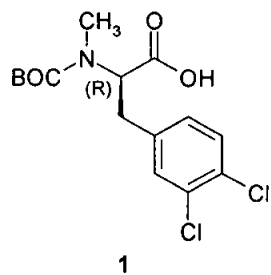
El hemi-hidrato de N-[(E)-(R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-alil]-N-metil-3,5-bis-trifluoro-metil-benzamida se prepara mediante el siguiente proceso. Todas las reacciones se ejecutan bajo una atmósfera de nitrógeno.

20

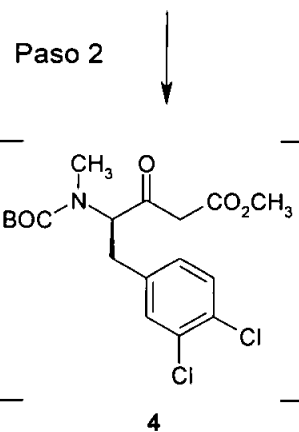
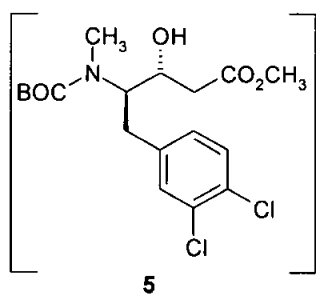
25



5



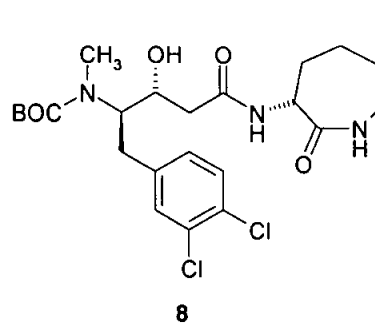
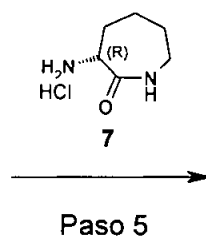
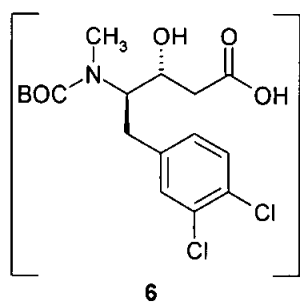
10



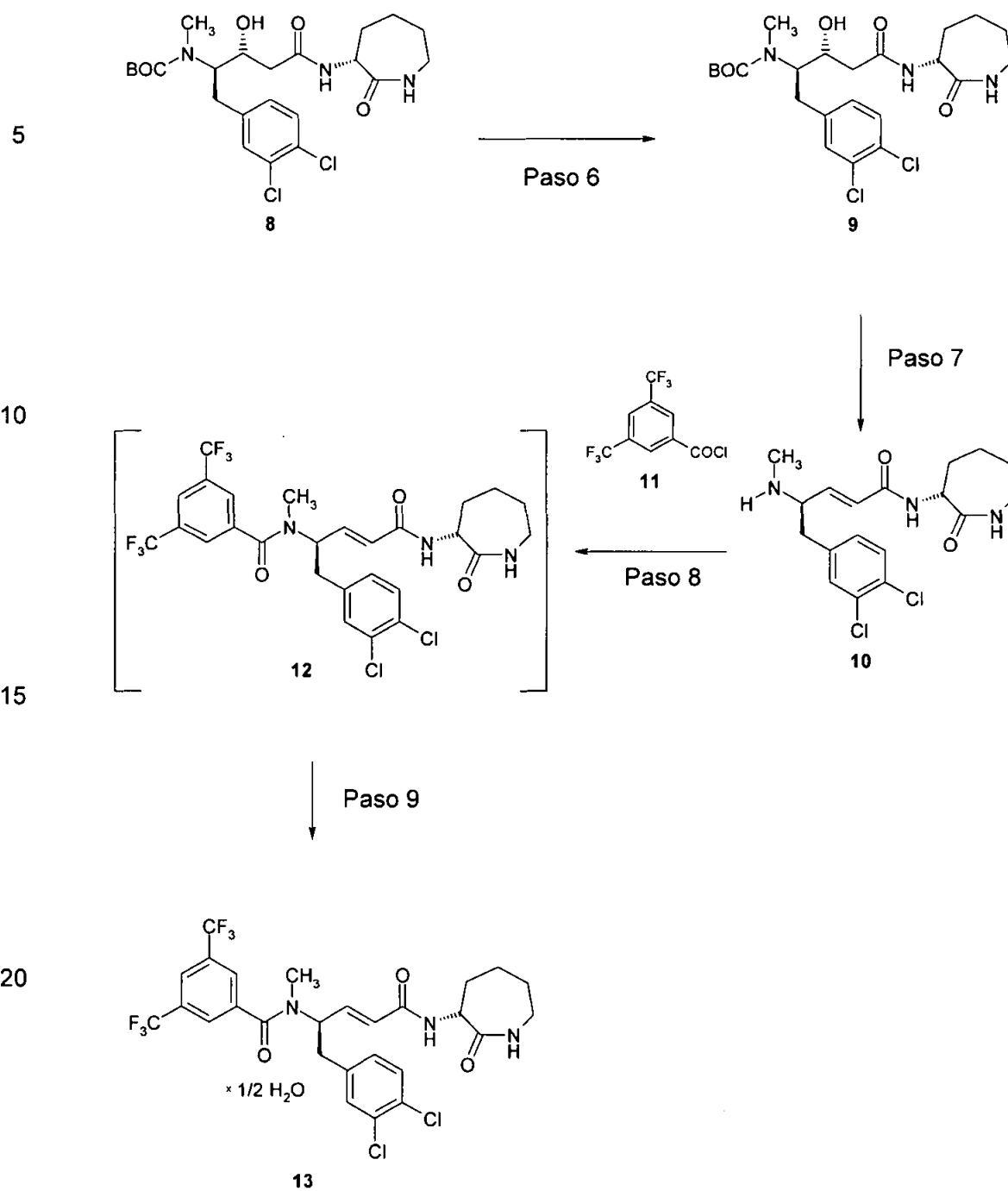
15



20



25



amino)-5-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-pentanoico (4)

Una solución de 1,3-diciclo-hexil-carbodi-imida (2.9011 gramos, 13.9 milimoles) en tolueno (3 mililitros) se agrega a una mezcla agitada del ácido (R)-2-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico (1, 4.179 gramos, 12 milimoles), 2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (22, 1.7815 gramos, 12.36 milimoles), y dimetil-piridin-4-il-amina (2.0943 gramos, 16.8 milimoles) en tolueno (32 mililitros) a 29-31°C durante un período de aproximadamente 1 hora. Se utiliza tolueno (1 mililitro) para enjuagar. La agitación a 29-31°C se continúa durante aproximadamente 3 horas. Después de enfriar a aproximadamente 0°C, se agrega una solución al 25 por ciento en peso/peso de sulfato ácido de potasio (aproximadamente 9 mililitros) a la suspensión a -2°C/2°C, hasta que se alcance un pH de 2 a 3. La agitación se detiene, y las capas se dejan separarse. La mezcla se agita lentamente y se filtra fría (0-5°C), y la torta del filtro se enjuaga con tolueno (12 mililitros, 0-5°C). Las capas del filtrado se dejan separarse a aproximadamente 0-5°C. La capa acuosa inferior se separa. La capa orgánica superior, que contiene al intermediario de terbutil-éster del ácido [(R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]-dioxan-5-il)-2-oxo-etil]-metil-carbámico (3), se pasa a través de un filtro cargado con sulfato de sodio anhidro (5 gramos) a 0-5°C, y el filtrado se agrega al reactor, que contiene metanol (18 mililitros, 20-25°C). La torta del filtro se enjuaga con tolueno (5 mililitros), y también se agrega el filtrado al reactor. La solución resultante se calienta (temperatura del manto de

aproximadamente 68°C) y se agita a aproximadamente 63°C durante aproximadamente 4 horas, y luego se concentra a una temperatura del manto de aproximadamente 50°C bajo presión reducida, para obtener un residuo oleoso, el cual se disuelve en terbutil-metil-éter (24 mililitros) a presión normal y a una temperatura del manto de aproximadamente 50°C; luego se concentra nuevamente bajo presión reducida para obtener el metil-éster del ácido (R)-4-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-5-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-pentanoico (4) como un residuo oleoso. El residuo se disuelve nuevamente en terbutil-metil-éter (24 mililitros) a una presión normal y a una temperatura del manto de 50°C, y luego se enfría a 18-22°C, y se utiliza como tal en el siguiente paso.

Paso 3: Metil-éster del ácido (3R,4R)-4-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-5-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-pentanoico (5)

Se agrega borohidruro de sodio (0.227 gramos, 6 milimoles) a la solución agitada del metil-éster del ácido (R)-4-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-5-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-pentanoico (4) en terbutil-metil-éter a 18-22°C. Se agrega agua (3 mililitros) durante un período de aproximadamente 20 minutos a 18-22°C, y luego se continúa la agitación durante aproximadamente 15 minutos. Se agrega metanol (3 mililitros) durante un período de aproximadamente 30 minutos a 18-22°C, y luego se continúa la agitación durante aproximadamente 30 minutos, para dar una solución del metil-éster del ácido (3R,4R)-4-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-5-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-pentanoico (5), el cual se utiliza como tal en el

siguiente paso.

Paso 4: Ácido (3R,4R)-4-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-5-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-pentanoico (6)

Se agrega agua (3 mililitros) a la mezcla de reacción agitada que contiene el metil-éster del ácido (3R,4R)-4-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-5-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-pentanoico (5) a 18-22°C, y luego se agrega monohidrato de hidróxido de litio (0.755 gramos, 18 milimoles). La agitación a 18-22°C se continúa durante aproximadamente 2 horas. Se agrega ácido clorhídrico (aproximadamente 12.6 mililitros) de 2N, 25.2 milimoles) durante un período de aproximadamente 30 minutos, hasta que se obtiene un pH de 1.7 a 2.2. Se agrega tolueno (12 mililitros) a la mezcla agitada, y se continúa la agitación a 18-22°C durante aproximadamente 10 minutos. La agitación se detiene, y las capas se dejan separarse. La capa acuosa inferior se separa, y la capa orgánica superior se extrae con agua (12 mililitros). La agitación se detiene, y se separa la capa acuosa inferior. La capa orgánica se filtra sobre un filtro cargado con sulfato de sodio anhidro (3 gramos), con el objeto de remover el resto del agua y la 1,3-biciclo-hexil-urea, originándose ésta última del paso 1. La torta del filtro se enjuaga con tolueno (2 mililitros), y luego se agrega N,N-dimetil-formamida (12 mililitros) al filtrado. La solución resultante se concentra destilando el tolueno a una temperatura del manto de aproximadamente 50°C bajo presión reducida, hasta que el volumen del residuo es de aproximadamente 14 mililitros. Esta solución resultante, que contiene el ácido (3R,4R)-

4-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-5-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-pentanoico (6) se utiliza como tal en el siguiente paso.

Paso 5: Terbutil-éster del ácido [(1R,2R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-hidroxi-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-propil]-metil-carbámico

5 (8)

Se agrega trietil-amina (1.396 gramos = 1.91 mililitros, 13.8 milimoles) a una mezcla agitada del clorhidrato de (R)-3-amino-azepan-2-ona (7) en N,N-dimetil-formamida (12 mililitros) a 18-22°C, y luego se continúa la agitación durante aproximadamente 1 hora. Se
10 agrega hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (2.113 gramos, 13.8 milimoles) a 18-22°C a la mezcla agitada, seguido por la solución del ácido (3R,4R)-4-terbutoxi-carbonil-metil-amino)-5-(3,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-pentanoico (6) en N,N-dimetil-formamida. Se utiliza N,N-dimetil-formamida (2 mililitros) para el enjuague. La mezcla se enfría
15 a 0-5°C, luego se agrega 1,3-diciclo-hexil-carbodi-imida (2.847 gramos, 13.8 milimoles), seguida por N,N-dimetil-formamida (1.5 mililitros), utilizada para el enjuague. Se continúa la agitación a aproximadamente 0-5°C durante aproximadamente 1 hora, luego se calienta la mezcla a aproximadamente 18-22°C, y se agita a esa
20 temperatura durante aproximadamente 20 horas. Los sólidos precipitados se remueven mediante filtración, y la torta del filtro se enjuaga con N,N-dimetil-formamida (12 mililitros). El filtrado se concentra a una temperatura del manto de aproximadamente 60°C bajo presión reducida, hasta que se obtiene un concentrado de
25 aproximadamente 19.5 gramos. La suspensión resultante se enfría a

aproximadamente 20-25°C, y luego se agrega una solución acuosa de carbonato ácido de potasio (1.92 gramos, 19.17 milimoles) en agua (32 mililitros) durante un período de aproximadamente 20 minutos, bajo desprendimiento de dióxido de carbono, para dar una suspensión. Los sólidos precipitados se aíslan mediante precipitación, se enjuagan con agua (24 mililitros), y se secan al vacío a aproximadamente 60°C hasta un peso constante, para proporcionar el terbutil-éster del ácido [(1R,2R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-hidroxi-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-propil]-metil-carbámico crudo (8) (6.019 gramos, 99.8 por ciento de la teoría, basándose en el ácido (R)-2-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-3-(3,4-dicloro-fenil-propiónico (1)).

Paso 6: Terbutil-éster del ácido [(1R,2R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-hidroxi-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-propil]-metil-carbámico (9)

Se agrega el terbutil-éster del ácido [(1R,2R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-hidroxi-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-propil]-metil-carbámico (8) (6.019 gramos) al terbutil-metil-éter agitado (35 mililitros) a aproximadamente 20-25°C. La mezcla se calienta a aproximadamente 50-52°C, y se agita a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. La suspensión se enfría a aproximadamente 0-5°C, y se agita a esa temperatura durante aproximadamente 1 hora. Los sólidos precipitados se aíslan mediante filtración, se enjuagan con terbutil-metil-éter (24 mililitros), y se secan al vacío a aproximadamente 70°C hasta un peso

constante, para proporcionar el terbutil-éster del ácido [(1R,2R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-hidroxi-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-propil]-metil-carbámico (9) (4.2625 gramos, 70.7 por ciento de la teoría, basándose en el ácido (R)-2-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-3-(3,4-dicloro-fenil-propiónico (1). Pureza: 98.5 por ciento de área (hplc)). El producto se purifica adicionalmente mediante cristalización a partir de dicloro-metano/terbutil-metil-éter: p. f. 186.8-187.4°C, MS-ES⁺: (MNa)⁺ = 524 (³⁵Cl₂), $[\alpha]_D^{20} = +17.24^\circ$ (etanol al 94 por ciento).

10 Paso 7: Ácido ((R)-2-oxo-azepan-3-il)-amida del ácido (E)-(R)-5-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-amino-pent-2-enoico (10)

Una mezcla agitada del terbutil-éster del ácido [(1R,2R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-2-hidroxi-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-propil]-metil-carbámico (9) (1.005 gramos, 2.0 milimoles) y tetrahidrofurano (12 mililitros) se enfría a -2°C/2°C, y luego se agrega una solución al 21 por ciento en peso de etóxido de sodio en etanol (1.5 mililitros, 4.0 milimoles) a -2°C/2°C durante un período de aproximadamente 20 minutos. La solución resultante se agita a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 4.5 horas, y luego se agrega una solución acuosa al 5 por ciento en peso de carbonato ácido de potasio (0.253 gramos, 2.53 milimoles en 4.81 gramos de agua) a aproximadamente 0°C, durante un período de aproximadamente 10 minutos. La mezcla se eleva hasta aproximadamente 20°C, y luego se agrega tolueno (17 mililitros). Después de agitar la mezcla durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 20°C, se detiene la agitación, y se deja

que las capas se separen. La capa acuosa inferior se separa, y la capa orgánica se extrae con agua (3.5 mililitros). La capa orgánica se concentra a una temperatura del manto de 60°C bajo presión reducida, hasta que se obtienen aproximadamente 10 gramos del residuo, haciendo que se cristalice el producto. Después de agitar a 60°C durante aproximadamente 10 minutos, se continúa la destilación, hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 5 gramos. Se agrega agua (0.36 mililitros), y se continúa la agitación a 60°C durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfría a aproximadamente 0°C durante un período de aproximadamente 30 minutos, y luego se continúa la agitación a esa temperatura durante aproximadamente 2 horas. Los sólidos precipitados se aíslan mediante filtración, y la torta del filtro se enjuaga con tolueno (3 mililitros). Después de secarse a aproximadamente 60°C al vacío hasta un peso constante, se obtiene la ((R)-2-oxo-azepan-3-il)-amida del ácido (E)-(R)-5-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-amino-pent-2-enoico (10) (0.580 gramos, 75.5 por ciento de la teoría, basándose en el (9)): p. f. 153-158°C, MS-ES: (MH⁺) = 384 (³⁵Cl₂), [α]_D²⁰ = 80.4° (etanol).

Paso 8: N-[(E)-(R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-alil]-N-metil-3,5-bis-trifluoro-metil-benzamida (12)

Una mezcla agitada de la ((R)-2-oxo-azepan-3-il)-amida del ácido (E)-(R)-5-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-amino-pent-2-enoico (10) (1.1529 gramos, 3 milimoles) en terbutil-metil-éter (10 mililitros) se enfría a aproximadamente 0°C. Se agrega cloruro de 3,5-bis-trifluoro-

metil-benzoílo (0.87 gramos = 0.57 mililitros, 3.15 milimoles) a 0-5°C durante un período de aproximadamente 15 minutos, seguido por trietil-amina (0.319 gramos = 0.44 mililitros, 3.15 milimoles), que se agrega a aproximadamente 0-5°C durante un período de

5 aproximadamente 30 minutos. Se continúa la agitación a 0-5°C durante aproximadamente 10 minutos, y luego la mezcla se calienta a 20-25°C durante un período de aproximadamente 30 minutos. Los sólidos precipitados se remueven mediante filtración, y la torta del filtro se enjuaga con terbutil-metil-éter (5 mililitros). El filtrado se

10 agita, y se agrega metanol (3 mililitros). La solución se concentra mediante destilación a una temperatura del manto de aproximadamente 50°C bajo presión reducida, hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 10.5 mililitros. Se agrega metanol (8.5 mililitros), y la solución se concentra nuevamente mediante

15 destilación a una temperatura del manto de aproximadamente 50°C bajo presión reducida, hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 10.5 mililitros. Nuevamente, se agrega metanol (8.5 mililitros), y la solución se concentra mediante destilación a una temperatura del manto de aproximadamente 50°C bajo presión

20 reducida, hasta que se obtiene un residuo de aproximadamente 10.5 mililitros. La solución que contiene la N-[(E)-(R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-alil]-N-metil-3,5-bis-trifluoro-metil-benzamida (12) se enfría a 18-22°C, y se utiliza como tal en el siguiente paso.

25 Paso 9: Hemi-hidrato de N-[(E)-(R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-3-((R)-2-

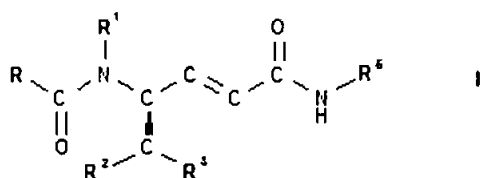
oxo-azepan-3-il-carbamoil)-alil]-N-metil-3,5-bis-trifluoro-metil-
benzamida (13)

Se agrega agua (2.6 mililitros) a la solución agitada (10.5 mililitros) de N-[(E)-(R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-alil]-N-metil-3,5-bis-trifluoro-metil-benzamida (12) en metanol a aproximadamente 18-22°C, sobre lo cual empieza la cristalización. Después de agitar durante aproximadamente 10 minutos, se agrega agua (1 mililitro) a 18-22°C durante un período de aproximadamente 20 minutos. Se continúa la agitación a 18-22°C durante 2 horas. Los sólidos precipitados se aíslan mediante filtración, y la torta del filtro se enjuaga con una mezcla de metanol y agua (2 mililitros + 1 mililitro), seguida por agua (3 mililitros). Los sólidos se secan a 30°C al vacío hasta un peso constante, para proporcionar el hemi-hidrato de N-[(E)-(R)-1-(3,4-dicloro-bencil)-3-((R)-2-oxo-azepan-3-il-carbamoil)-alil]-N-metil-3,5-bis-trifluoro-metil-benzamida (13)) [1.6241 gramos = 85.5 por ciento de la teoría, basándose en la ((R)-2-oxo-azepan-3-il)-amida del ácido (E)-(R)-5-(3,4-dicloro-fenil)-4-metil-amino-pent-2-enoico (10)], p. f. 127-131°C, sinterización >123°C, MS-ES⁺: (MH)⁺ = 624 (³⁵Cl₂), [α]_D²⁰ = +40.6° (metanol).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de compuestos de la
Fórmula I:

5



o un solvato o hidrato de los mismos, en donde:

R es fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2,
10 ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en
halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo,
hidroxilo, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

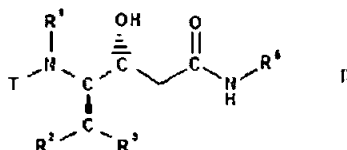
R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o fenilo
15 que está insustituido o que está sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes
seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de
1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo, hidroxilo, y alcoxilo de 1 a
7 átomos de carbono;

R³ es fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2,
20 ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en
halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-metilo,
hidroxilo, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R³ es naftilo, 1H-
indol-3-ilo, ó 1-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-indol-3-ilo; y

R⁵ es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, D-aza-
25 cicloheptan-2-on-3-ilo ó L-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo,

comprendiendo el proceso los pasos de:

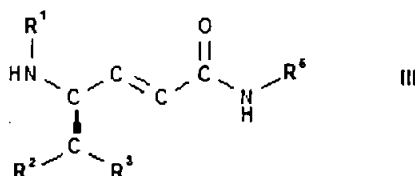
(a) Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II:



5

en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen en esta reivindicación anteriormente, y T es un grupo protector, con una base, para formar un compuesto de la Fórmula III:

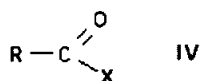
10



15 en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen en esta reivindicación anteriormente; y

(b) Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula III, en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen en esta reivindicación anteriormente, con un compuesto de la Fórmula IV:

20



en donde R es fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluoro-

25

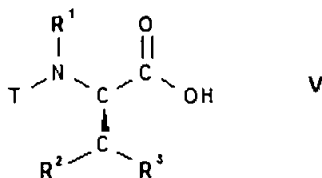
metilo, hidroxilo, y alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno, en la presencia de una base, para formar un compuesto de la Fórmula I, y

(c) Opcionalmente, formar un solvato o hidrato deseado de los mismos.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente reductor utilizado en el paso (a) es etóxido de sodio.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula II, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , y T son como se definen en la reivindicación 1, se prepara mediante los pasos de:

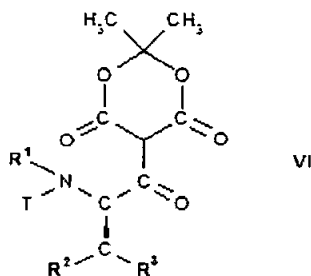
(i) Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula V:



15

en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector, con 2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona, en la presencia de una base, para formar un compuesto de la Fórmula VI:

20

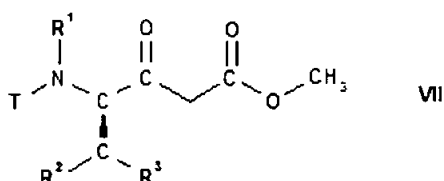


25



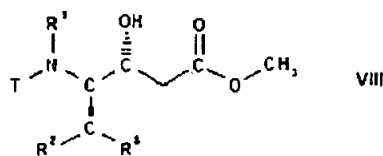
en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector;

(ii) Hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VI, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector, con metanol, para dar un compuesto de la Fórmula VII:



en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector;

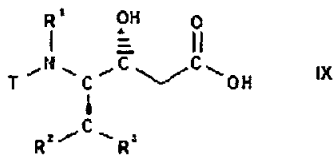
(iii) Reducir el compuesto de la Fórmula VII, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector, para formar un compuesto de la Fórmula VIII:



en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector;

(iv) Hidrolizar el compuesto de la Fórmula VIII, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector, para dar el ácido carboxílico correspondiente de la

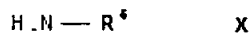
Fórmula IX:



5

en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector; y

(v) Hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IX, en donde R^1 , y R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector, con un compuesto de la Fórmula X:



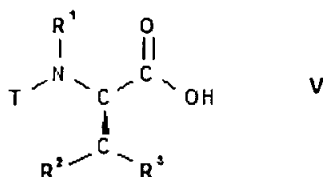
en donde R^5 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, D-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo, ó L-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo.

4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de la Fórmula I es hemi-hidrato de N-((R)-épsilon-caprolactam-3-il]-amida del ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bis-trifluoro-metil-benzoil)-amino]-4-(3,4-dicloro-bencil)-but-2-enoico.

5. Un proceso para la preparación de los compuestos de la Fórmula I, como se reclama en la reivindicación 1, comprendiendo el proceso los pasos de:

(i) Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula V:

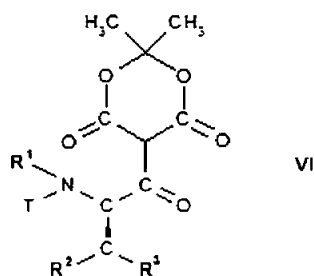
25



5

en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector, con 2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona, en la presencia de una base, para formar un compuesto de la Fórmula VI:

10

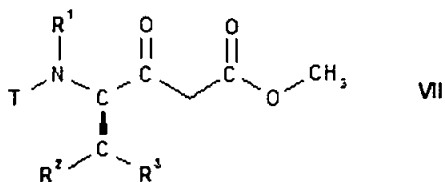


15

en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector;

(ii) Hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VI, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector, con metanol, para dar un compuesto de la Fórmula VII:

20



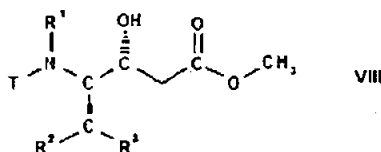
25

en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T

es un grupo protector;

(iii) Reducir el compuesto de la Fórmula VII, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector, para formar un compuesto de la Fórmula VIII:

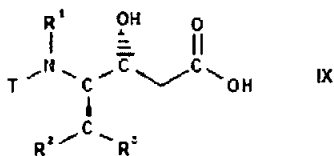
5



10 en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector;

(iv) Hidrolizar el compuesto de la Fórmula VIII, en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector, para dar el ácido carboxílico correspondiente de la

15 Fórmula IX:

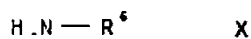


20

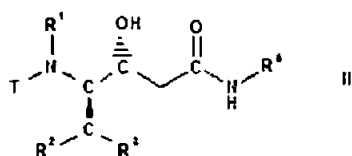
en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector; y

(v) Hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IX, en donde R^1 , y R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector, con un compuesto de la Fórmula X:

25



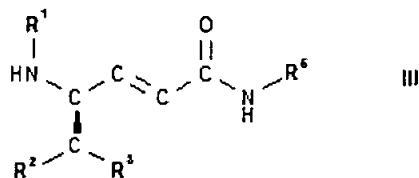
en donde R^5 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, D-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo, ó L-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo, para formar un compuesto de la Fórmula II:



en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector, y R^5 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, D-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo, ó L-aza-cicloheptan-2-on-3-ilo;

(vi) Opcionalmente, purificar el compuesto de la Fórmula II, en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector;

(vii) Hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula II, en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen en la reivindicación 1, y T es un grupo protector, con una base, para formar un compuesto de la Fórmula III:

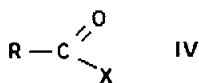


en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen en la

reivindicación 1;

(viii) Hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula III, en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la Fórmula IV:

5



10

en donde R es fenilo que está insustituido o que está sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, hidroxilo, y alcóxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y X es halógeno, en la presencia de una base, para formar un compuesto de la Fórmula I, en donde R, R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 son como se definen en la reivindicación 1; y

15

(ix) Opcionalmente, formar un solvato o hidrato deseado.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I, como se define en la reivindicación 1, sustancialmente como se describe en la presente con referencia a cualquiera de los Ejemplos.

20

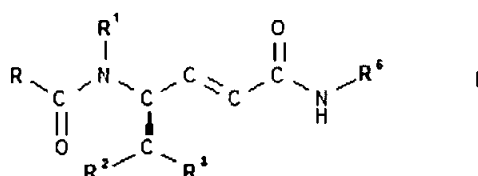
7. Un proceso para la preparación del hemi-hidrato de N-[(R)-épsilon-caprolactama-3-il-amida del ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bis-trifluoro-metil-benzoil)-amino]-4-(3,4-dicloro-bencil)-but-2-enoico, sustancialmente como se describe en la presente con referencia a cualquiera de los Ejemplos.

25

RESUMEN

Un proceso para la preparación de los compuestos de la
Fórmula I:

5



10

o un solvato o hidrato de los mismos, en donde R, R¹, R¹, R²,
R³, y R⁵ tienen los significados indicados en la memoria descriptiva.
Estos compuestos son útiles en el tratamiento de un número de
condiciones asociadas con la sustancia P y la neuroquinina.

* * * * *

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/003213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D223/12 A61K31/55 A61P11/00

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 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/07694 A (CIBA GEIGY AG [CH]; GERSPACHER MARC [CH]; VON SPRECHER ANDREAS [CH]; M) 26 February 1998 (1998-02-26) cited in the application claim 15 -----	1-7

☐ 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. *Z* document member of the same patent family
--	--

Date of the actual completion of the international search 8 August 2007	Date of mailing of the international search report 21/08/2007
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 MATES VALDIVIELSO, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/003213

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9807694	A	26-02-1998	AT 224875 T 15-10-2002
			AU 721850 B2 13-07-2000
			AU 4299397 A 06-03-1998
			BR 9711350 A 17-08-1999
			CA 2264065 A1 26-02-1998
			CN 1233238 A 27-10-1999
			CZ 9900581 A3 16-06-1999
			DE 69715886 D1 31-10-2002
			DE 69715886 T2 15-05-2003
			DK 923550 T3 06-01-2003
			EP 0923550 A1 23-06-1999
			ES 2184083 T3 01-04-2003
			HK 1021372 A1 20-06-2003
			HU 0001165 A2 28-11-2000
			ID 18059 A 26-02-1998
			IL 128631 A 12-09-2002
			JP 3654908 B2 02-06-2005
			JP 2001503387 T 13-03-2001
			NO 990786 A 25-03-1999
			NZ 334736 A 29-09-2000
			PL 331740 A1 02-08-1999
			PT 923550 T 31-01-2003
			RU 2185375 C2 20-07-2002
			SK 22199 A3 14-02-2000
			TR 9900363 T2 21-04-1999
			TW 438777 B 07-06-2001
			US 6319917 B1 20-11-2001
			ZA 9707493 A 03-08-1998



No. 08-108199- -00000-0000

Fecha: 2008-10-09 16:39:29

Tipo: 11 PATENTE/II

Act: 411 PRESENTACION

Dep: 2020 NUECREACION

Eve: 378 FASE NACIONAL

Folios: 91



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 _____

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