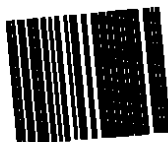


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 73348

INVENCIÓN

JD D

E DI

Fecha Recibida: 27/09/92
Hora: 15:21:42

Por: [illegible]
Firma: [illegible]

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

NOVARTIS AG

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

SUIZA

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

BASILEA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio

CRA. 11A No. 94-78. OFICINA 305

Ciudad

SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Teléfono 6 162051/51

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1. MURAT ACEMOGLU; 2. THOMAS ALLMENDINGER; 3. JOHN VINCENT
CALIENNI; 4. JACQUES CERCUS; 5. OLIVER LOISELUR;
6. GOTTFRIED SEDELMEIER; 7. DAVID XU.

Identificación

Dirección

1. BASILEA, SUIZA; 2. LÖRRACH, ALEMANIA; 3. CRANFORD, NEW JERSEY,
E.U.A.; 4. RIXHEIM, FRANCIA; 5. SAINT-LOUIS, FRANCIA; 6. SCHALLSTADT,
ALEMANIA; 7. WHIPPANY, NEW JERSEY, E.U.A.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

PROCISO PARA LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDO FENILACTICO.

PRIORIDAD REIVINDICADA:

sí

☒

NO

☐

TIPO DE PRIORIDAD:

ANDINA

☐

UNIONISTA

☒

(33) País GRAN BRETAÑA

Fecha SEPTIEMBRE 27, 1992

(31) No. Solicitud 2922830.6

Para publicar a los

☒

6 meses

☐

12 meses

☐

18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

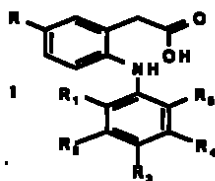
(5) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61

2376/P

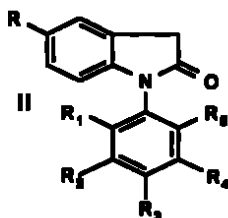
RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Proveer un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

R es metilo o etilo;
 R₁ es cloro o flúor;
 R₂ es hidrógeno o flúor;
 R₃ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, o hidroxilo;
 R₄ es hidrógeno o flúor; y
 R₅ es cloro, flúor, trifluorometilo, o metilo,
 en el entendido de que R₁, R₂, R₃, y R₄ no sean todos flúor cuando R sea etilo y R₅ sea H;
 el cual comprende hidrolizar una lactama de la fórmula II:



en donde los símbolos son como se definen anteriormente, con una base; y en el proceso anterior, si se desea, proteger temporalmente cualesquiera grupos reactivos que interfieran, y luego aislar el compuesto resultante de la invención; y si se desea, convertir el ácido carboxílico libre del compuesto de la fórmula I en un derivado de éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o si se desea, convertir el ácido libre de la fórmula I en una sal, o una sal resultante en el ácido libre o en otra sal.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 17.398 ☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 17.398 ☒

Recibo de la tasa respectiva No. 57, 304 ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud: ☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple ☐

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propiedad según formato ☒

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms ☐

Otros documentos ☐

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

Melvin J. Suba



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 806176009-2

SENDERIA Y COMERCIO
 Sucursal: ...
 Fecha: 2000-09-27 15:21:45
 ...
 Dependencia: ...

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 57,304
 FECHA : SEPTIEMBRE 11 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2042016	7,250,000.00

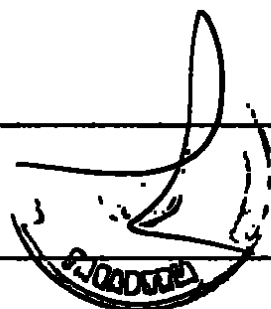
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

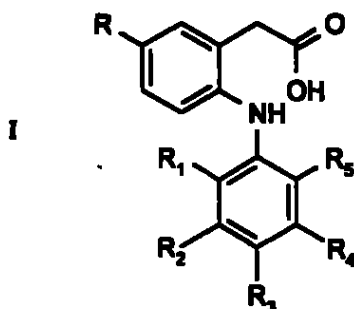


OK

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21
 Fax: 281 31 25
 Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

PROCESO PARA DERIVADOS DEL ACIDO FENILACETICO

La presente invención se refiere a procesos para la producción de los ácidos 2-fenilamino-5-alkilfenilacéticos (los compuestos de la fórmula I dada más adelante), intermediarios para los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos;



10

en donde:

R es metilo o etilo;

R₁ es cloro o flúor;

15 R₂ es hidrógeno o flúor;

R₃ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, o hidroxilo;

R₄ es hidrógeno o flúor; y

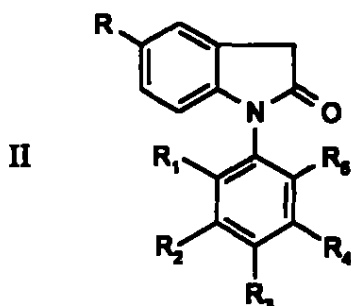
R₅ es cloro, flúor, trifluorometilo, o metilo,

20 en el entendido de que R₁, R₂, R₃, y R₄ no sean todos flúor cuando R sea etilo y R₃ sea H.

los compuestos de 140 01233 46

De acuerdo con 1 anterior, en un primer aspecto, la invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de profármaco farmacéuticamente aceptable y fisiológicamente dissociable del mismo,

el cual comprende hidrolizar una lactama de la fórmula II:



en donde los símbolos son como se definen anteriormente, con una base.

Los procesos anteriores pueden incluir, si se desea, proteger temporalmente cualesquiera grupos reactivos que interfieran, y luego aislar el compuesto resultante de la invención; y si se desea, convertir el ácido carboxílico libre del compuesto de la fórmula I en un derivado de éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o si se desea, convertir el ácido libre de la fórmula I en una sal, o una sal resultante en el ácido libre o en otra sal.

Los procesos anteriores se pueden realizar bajo con-

diciones conocidas en la técnica para la disociación hidrolítica de lactamas, de preferencia con una base fuerte, tal como hidróxido de sodio acuoso (por ejemplo, una solución acuosa al 30 por ciento de NaOH), opcionalmente en la presencia de un
5 solvente orgánico miscible en agua, tal como etanol o metanol, de preferencia a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura en la escala de aproximadamente 50°C a 100°C (por ejemplo, como se describe en general en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,558,690). La mezcla de reacción
10 resultante convenientemente se neutraliza con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, para dar el producto de ácido libre de la fórmula I, el cual se puede recuperar mediante cristalización, por ejemplo al enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y filtración.

Reactivos y solventes.
Los ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables son derivados de éster que se pueden convertir mediante solvólisis o bajo condiciones fisiológicas a los ácidos carboxílicos libres de la fórmula I. Estos ésteres son, por ejemplo, alquilésteres inferiores (tales como el metil ó etil éster),
20 carboxialquilésteres inferiores, tales como el carboximetiléster, nitro-oxialquilésteres inferiores (tales como el 4-nitroxibutiléster), y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables representan sales de metal, tales como sales de metal alcalino, por ejemplo
25 sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio, así como sales de

440 0123346.

amonio, que se forman, por ejemplo, con amoniaco y mono- ó dialquilaminas, tales como sales de dietilamonio, o con aminoácidos, tales como sales de arginina e histidina.

Los compuestos preferidos de la fórmula I que se pueden preparar de acuerdo con la presente invención incluyen:

5 ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-6'-metilanilino)fenilacético;
ácido 5-metil-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)fenilacético;
ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloroanilino)fenilacético;
ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloroanilino)fenilacético, sal potásica;
10 ca;
ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloroanilino)fenilacético, sal sódica;
ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético;
ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloro-4'-metilanilino)fenilacético;
ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-metilanilino)fenilacético;
15 ácido 5-metil-2-(2',4'-difluoro-6'-cloroanilino)fenilacético;
ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4',6'-dicloroanilino)fenilacético;
ácido 5-metil-2-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilanilino)fenilacético;
ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-6'-cloroanilino)fenilacético;
20 ácido 5-etil-2-(2'-cloro-6'-metilanilino)fenilacético;
ácido 5-etil-2-(2',3',6'-trifluoroanilino)fenilacético;
ácido 5-etil-2-(2',3',5',6'-tetrafluoro-4'-etoxianilino)fenilacético;
ácido 5-etil-2-(2'-cloro-4',6'-difluoroanilino)fenilacético;
25 ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-6'-fluoroanilino)fenilacético;

ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-6'-metilanilino)fenilacético;

ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-6'-metilanilino)fenilacético;

ácido 5-etil-2-(2',4'-difluoro-6'-metilanilino)fenilacético;

5 ácido 5-etil-2-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilanilino)fenilacético;

ácido 5-metil-2-(2'-cloro-4'-hidroxi-6'-fluoroanilino)fenilacético;

ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-6'-trifluorometilanilino)fenilacético, y

10 ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-6'-trifluorometilanilino)fenilacético,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

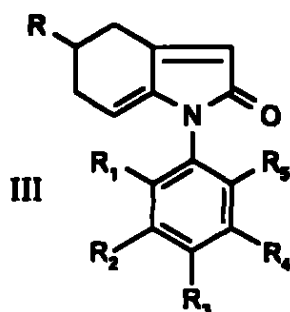
De preferencia también los procesos de la invención se pueden utilizar para preparar compuestos de la fórmula I en donde R es metilo ó etilo; R₁ es cloro o flúor; R₂ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, o hidroxilo; R₄ es

20 hidrógeno; R₅ es cloro, flúor, o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La lactama de la fórmula II se puede preparar mediante la oxidación de una lactama de la fórmula III:

25

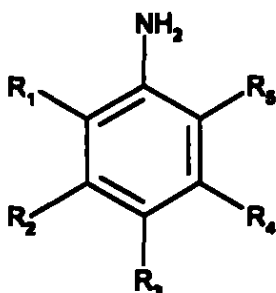
-



Se pueden utilizar condiciones de oxidación ligeras convencionales, tales como el tratamiento con yodo en un solvente orgánico, por ejemplo el tratamiento con I_2 en propanol o THF/AcOH.

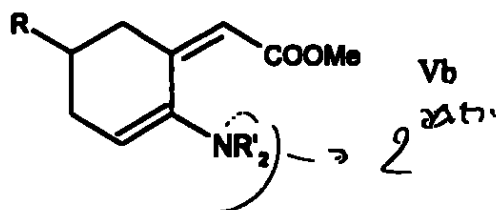
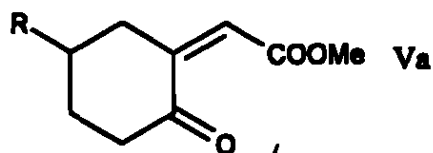
~~X~~ La lactama de la fórmula III se puede preparar mediante el acoplamiento de un derivado de la anilina de la fórmula IV:

10



en donde los símbolos son como se definen anteriormente, con un derivado de ciclohexanona de la fórmula Va, o un derivado de ciclohexeno sustituido por amino de la fórmula Vb:

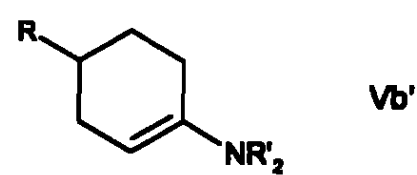
15



en donde R es etilo o metilo, y R' es alquil inferior o similar.

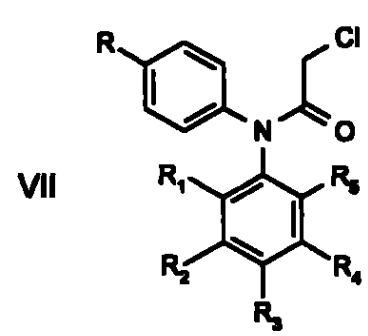
El acoplamiento del IV con el Va y el Vb, normalmente involucra la eliminación de agua o de la amina secundaria, HNR'₂, por ejemplo bajo condiciones ácidas.

El Vb se puede preparar mediante la reacción del derivado de ciclohexeno sustituido por amino de la fórmula Vb':



en donde R y R' son como se definen anteriormente, metoxigligoxalato. El Vb se puede convertir al Va mediante hidrólisis, por ejemplo como se describe posteriormente en la presente en los ejemplos.

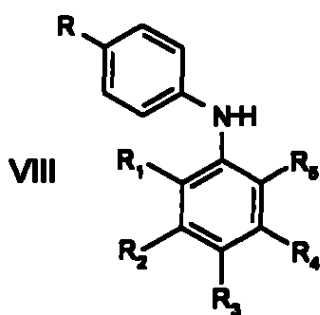
De una manera alternativa, la lactama de la fórmula II se obtiene mediante ciclación de un compuesto de la fórmula VII:



en donde los símbolos son como se definen anteriormente.

El proceso de ciclación convenientemente se realiza bajo condiciones de alquilación de Friedel-Crafts, por ejemplo en la presencia de un catalizador Friedel-Crafts tal como cloruro de aluminio o dicloruro de etilaluminio, de preferencia a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura en la escala de aproximadamente 100°C a aproximadamente 180°C. La reacción de ciclación se puede realizar en la presencia de un solvente inerte, tal como diclorobenceno, o de preferencia se calienta una fusión del compuesto de la fórmula VII con el catalizador Friedel-Crafts.

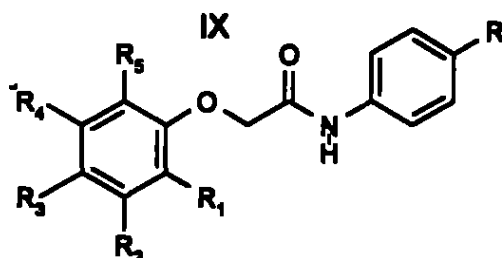
El compuesto de la fórmula VII se prepara mediante N-acilación de una difenilamina de la fórmula VIII:



en donde los símbolos son como se definen anteriormente, con un cloruro de haloacetilo.

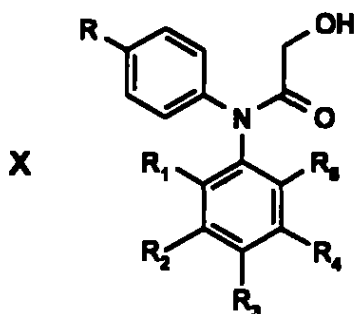
Por ejemplo, el compuesto de la fórmula VIII se calienta, por ejemplo a aproximadamente 80°C con cloruro de cloroacetilo. El producto se puede recuperar diluyendo la mezcla de reacción con solvente, por ejemplo 2-propanol, y cristalización.

El compuest de la fórmula VIII se puede obtener mediante reconfiguración e hidrólisis de un compuesto de la fórmula IX:



en donde los símbolos son como se definen anteriormente.

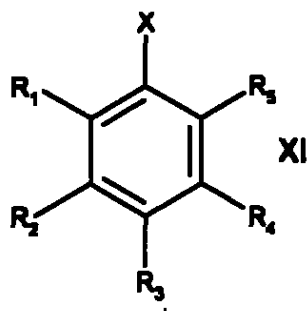
De una manera conveniente, el compuesto de la fórmula IX se trata con una base orgánica, por ejemplo un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido de sodio, de preferencia con calentamiento, por ejemplo a una temperatura de cuando menos aproximadamente 75°C. Durante este procedimiento, se forma un producto intermediario de la fórmula X:



en donde los símbolos son como se definen anteriormente, como un resultado de la reacción de reconfiguración inicial, pero sufre disociación directa bajo las condiciones de

reacción prevalectientes, para dar el compuesto de difenilamina de la fórmula VIII.

De una manera alternativa, el compuesto de difenilamina de la fórmula VIII se puede obtener mediante el acoplamiento del derivado de halobenceno correspondiente de la fórmula XI:

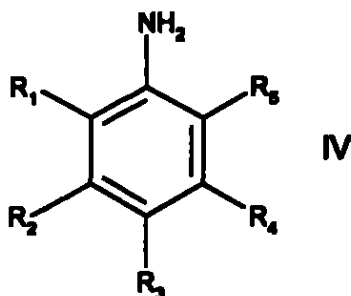


ortho meta

en donde X es un halógeno, por ejemplo I ó Br, y los otros símbolos son como se definen anteriormente, con p-toluidina ó 4-etilanilina. *- buer! anilina*

Esta reacción de acoplamiento se puede realizar mediante la utilización de la química de Buchwald. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula VI y la p-toluidina y la 4-etilanilina, se mezclan con una base orgánica, por ejemplo butilato terciario de sodio, y un ligando apropiado, por ejemplo BINAP, en un solvente orgánico tal como tolueno; se agrega un compuesto de paladio o un precursor de catalizador, tal como Pd(dba)₂, y la mezcla de reacción se calienta. Después de enfriarse y de tratarse con ácido, por ejemplo HCl, se puede recuperar el producto de difenilamina de la fórmula VIII a partir de la fase orgánica de la mezcla de reacción.

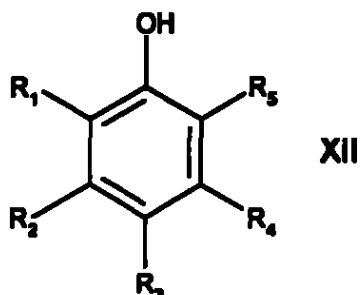
En una alternativa adicional, se puede obtener el compuesto de difenilamina de la fórmula VIII mediante el acoplamiento del derivado de anilina correspondiente de la fórmula IV:



5 como se define anteriormente, con 4-bromotolueno ó 1-etil-4-bromobenceno. Esta reacción de acoplamiento se puede realizar de una manera similar mediante la utilización de química de Buchwald. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula IV y el 4-bromotolueno o el 1-etil-4-bromobenceno se mezclan con una base orgánica, por ejemplo butilato terciario de sodio en un solvente orgánico, tal como tolueno; se agrega un compuesto de paladio o un precursor de catalizador, por ejemplo $\text{Pd}(\text{dba})_2$, y un ligando, por ejemplo $\text{P}(\text{tBu})_3$, o BINAP, a esta mezcla de reacción, que luego se agita a temperatura elevada, por ejemplo a 110°C, hasta terminar la reacción, por ejemplo durante la noche. De una manera similar, se puede recuperar el producto de difenilamina de la fórmula VIII a partir de la fase orgánica de la mezcla de reacción, por ejemplo después del enfriamiento y 20 tratamiento con ácido, por ejemplo HCl.

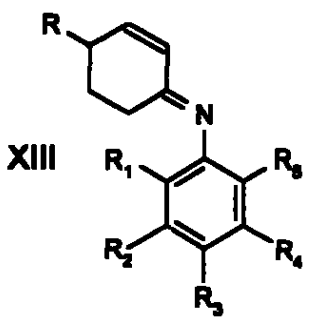
El compuesto de la fórmula IX se puede preparar me-

diante la alquilación del derivado de fenol correspondiente de la fórmula XII:



en donde los símbolos son como se definen anteriormente, con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida ó 2-cloro-N-(4-etilfenil)acetamida. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula XII y 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida ó 2-cloro-N-(4-etilfenil)acetamida se mezclan en un solvente orgánico, tal como 2-propanol, en la presencia de una base, por ejemplo K_2CO_3 , y la mezcla de reacción se hierve hasta terminar la reacción, por ejemplo, durante aproximadamente 4 horas. La 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida y la 2-cloro-N-(4-etilfenil)acetamida se pueden preparar, por ejemplo, *in situ*, mediante la reacción de 4-metil- ó 4-etilanilina con cloruro de cloroacetilo. El compuesto de la fórmula IX se puede recuperar de la mezcla de reacción si se desea. Sin embargo, de preferencia el compuesto de la fórmula IX no se aísla, sino que se convierte al compuesto de la fórmula VIII, mediante reconfiguración e hidrólisis como se describió anteriormente, realizada sobre la mezcla de reacción del producto resultante de la alquilación del compuesto de la fórmula XII.

De una manera alternativa, la difenilamina de la fórmula VIII se puede preparar mediante la oxidación del compuesto correspondiente de la fórmula XIII (o un tautómero del mismo):



5 en donde los símbolos son como se definen anteriormente.

La reacción de deshidrogenación se puede realizar mediante tratamiento con yodo en un solvente alcohólico, por ejemplo I, en isopropanol ó THF/AcOH.

10 El compuesto de la fórmula XIII se puede preparar mediante el acoplamiento de 1-metoxi-4-metilciclohexa-1,4-dieno ó 1-metoxi-4-etilciclohexa-1,4-dieno con un derivado de anilina de la fórmula IV como se define anteriormente.

15 Esta reacción de acoplamiento se puede realizar en la presencia de un catalizador, tal como TiCl₄, en solventes orgánicos, por ejemplo tetrahidrofurano y clorobenceno, de preferencia con enfriamiento, por ejemplo a aproximadamente -40°C.

20 El 1-metoxi-4-metilciclohexa-1,4-dieno ó el 1-metoxi-etilciclohexa-1,4-dieno se pueden preparar mediante la reducción parcial de 4-metilanisol o de 4-etilanisol mediante reducción de Birch, por ejemplo mediante tratamiento con Na en amo-

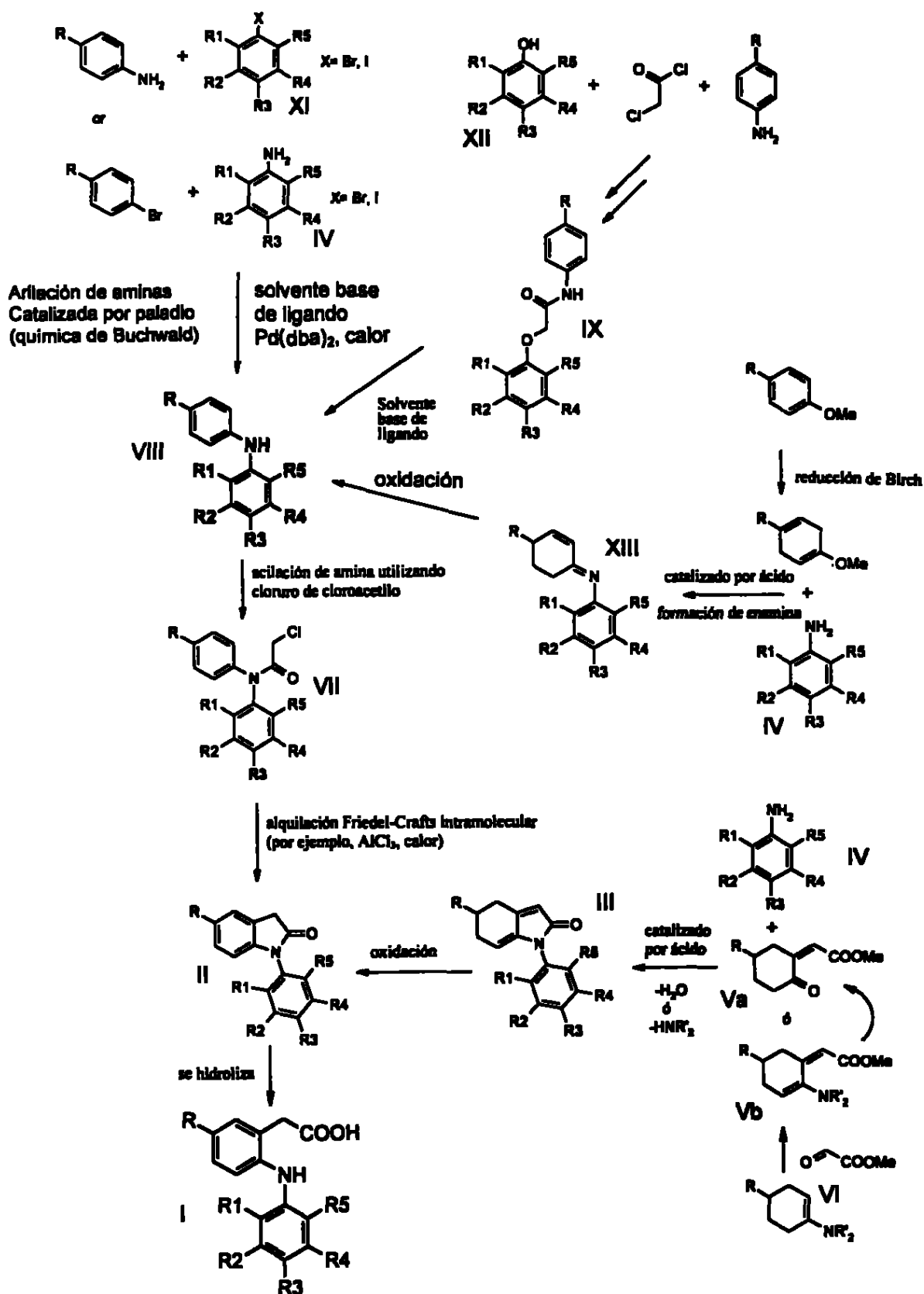
niaco líquido, por ejemplo como es descrito por Subba Rao y colaboradores, Australian Journal of Chemistry 1992, 45, páginas 187-203.

De una manera conveniente, el compuesto de la fórmula XIII no se aísla, sino que se sigue la reacción de acoplamiento entre el compuesto de la fórmula IV y el 1-metoxi-4-metilciclohexa-1,4-dieno o el 1-metoxi-4-etilciclohexa-1,4-dieno, mediante deshidrogenación, para dar el derivado de difenilamina de la fórmula VIII.

En los compuestos de partida e intermediarios, que se convierten a los compuestos de las fórmulas I a XIII de una manera como se describe anteriormente en la presente, los grupos funcionales presentes, tales como los grupos amino, hidroxilo, y carboxilo, opcionalmente se protegen mediante grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica de preparación. Los grupos hidroxilo, amino, y carboxilo protegidos son aquéllos que se pueden convertir bajo condiciones ligeras en grupos amino, hidroxilo, y carboxilo libres, sin que tengan lugar otras reacciones secundarias indeseables. Por ejemplo, los grupos protectores de hidroxilo son de preferencia grupos bencilo o bencilo sustituido.

Los procesos para la preparación de los derivados del ácido 2-fenilamino-5-alkilfenilacético, como se describen anteriormente, se muestran esquemáticamente en la siguiente página.

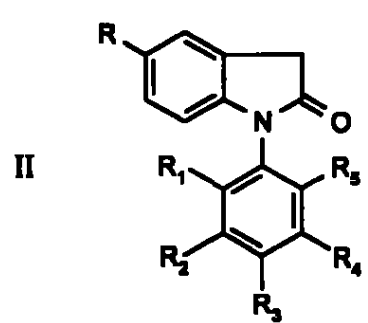
Panorama de las metodologías sintéticas



El proceso para la producción de los compuestos de las fórmulas II, III, Va, Vb, VII, VIII, IX, X, y XIII, como se describen anteriormente, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

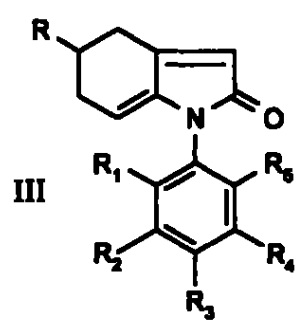
5 Por consiguiente, en aspectos adicionales, la invención incluye un proceso seleccionado a partir de: *US 4,991,605*

a) Un proceso para la producción de la lactama de la fórmula II: *folios 14, 15*



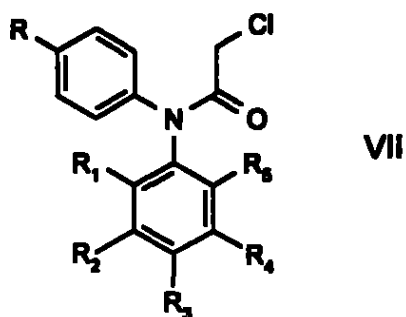
10

el cual comprende oxidar una lactama de la fórmula III:



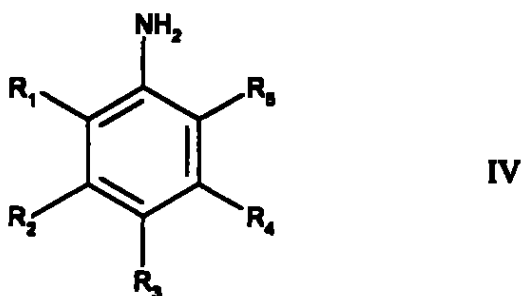
15

b) Un proceso para la producción de la lactama de la fórmula II como se define anteriormente, el cual comprende la ciclación de un compuesto de la fórmula VII:



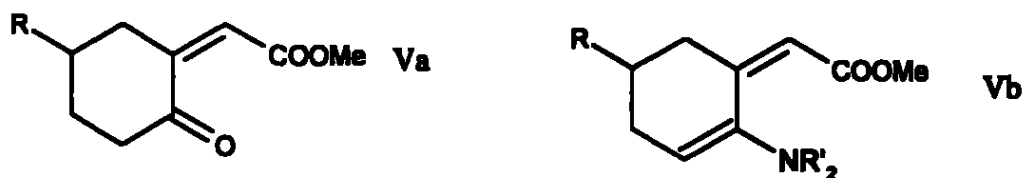
c) Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula III como se define anteriormente, el cual comprende acoplar un derivado de anilina de la fórmula IV:

5



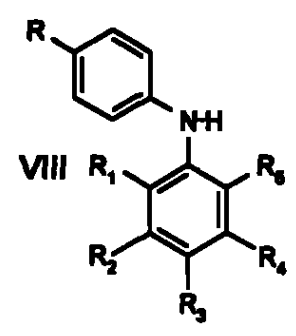
con un derivado de ciclohexanona de la fórmula Va, o un derivado de ciclohexeno sustituido por amina de la fórmula Vb:

10



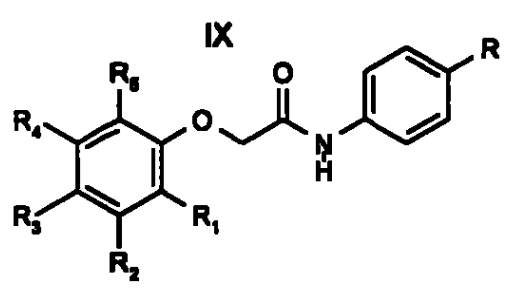
en donde R es etilo o metilo, y R' es alquilo inferior o similar.

d) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula VII, el cual comprende la N-acilación de una difenilamina de la fórmula VIII:

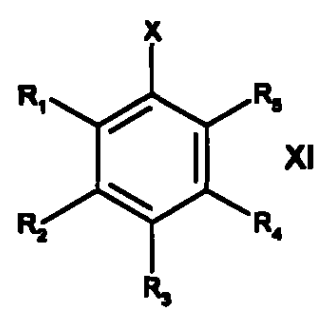


con un cloruro de haloacetilo.

e) Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula de la fórmula VIII, el cual comprende la reconfiguración e hidrólisis de un compuesto de la fórmula IX:



f) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula VIII, el cual comprende acoplar un derivado de halo- benceno de la fórmula XI con p-toluidina ó 4-etilanilina:

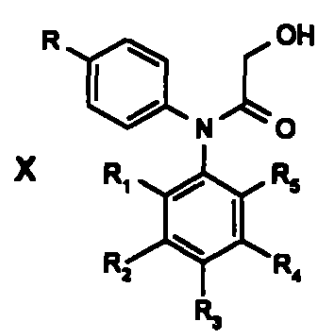


g) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula VIII, el cual comprende acoplar un derivado de anilina de la fórmula IV con 4-bromotolueno ó 1-etil-4-

bromobenceno.

h) Un proceso para la producción de un compuest de la fórmula VIII, el cual comprende la disociación de un compuesto de la fórmula X:

5



en donde los símbolos son como se definen anteriormente.

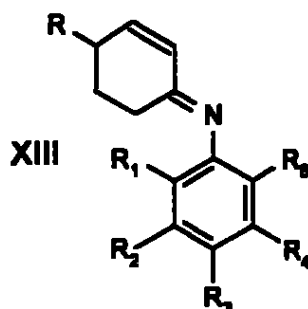
i) Un proceso para la formación de un compuesto de la fórmula X, el cual comprende la reconfiguración de un compuesto de la fórmula IX.

j) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula IX, el cual comprende la alquilación de un compuesto de la fórmula XII con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida ó 2-cloro-N-(4-etilfenil)acetamida.

k) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula VIII, el cual comprende la alquilación de un compuesto de la fórmula XII con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida ó 2-cloro-N-(4-etilfenil)acetamida, seguida por reconfiguración y disociación del compuesto intermediario de la fórmula IX.

l) Un proceso para la producción de un compuesto de

la fórmula VIII, el cual comprende la oxidación del compuesto correspondiente de la fórmula XIII (o un tautómero del mismo):



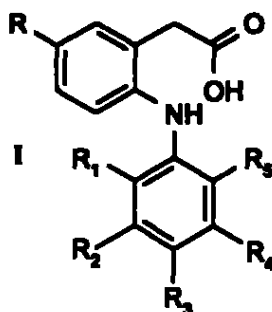
5 m) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula XIII, el cual comprende acoplar 1-metoxi-4-metilciclohexa-1,4-dieno ó 1-metoxi-4-etilciclohexa-1,4-dieno con un derivado de anilina de la fórmula IV como se define anteriormente, y

10 n) un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula VIII, el cual comprende acoplar 1-metoxi-4-metilciclohexa-1,4-dieno ó 1-metoxi-4-etilciclohexa-1,4-dieno con un derivado de anilina de la fórmula IV, seguido por deshidrogenación,

15 en donde todos los símbolos utilizados son como se definen anteriormente.

Se puede utilizar uno o más de los procesos a) a n) anteriores en una secuencia apropiada (ver el esquema dado anteriormente) en la preparación del compuesto de la fórmula I.

20 Por consiguiente, la invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I:



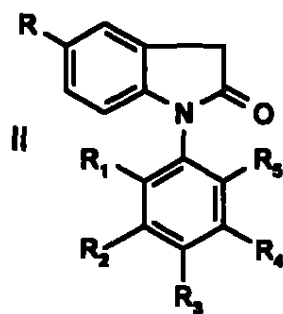
en donde los símbolos son como se definen anteriormente, el cual comprende uno o más de los procesos a) a m) definidos anteriormente.

Todavía además, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se prepara mediante un proceso que comprende uno o más de los procesos a) a m) definidos anteriormente, de preferencia con un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

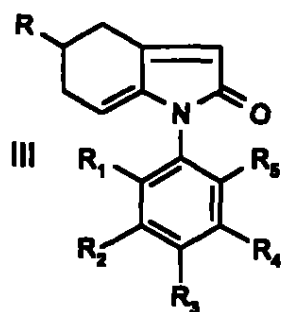
Los compuestos de las fórmulas II, III, VII, VIII, IX, X, y XIII se incluyen por sí mismos dentro del alcance de la presente invención.

Por consiguiente, en todavía aspectos adicionales, la invención proporciona un compuesto seleccionado a partir de:

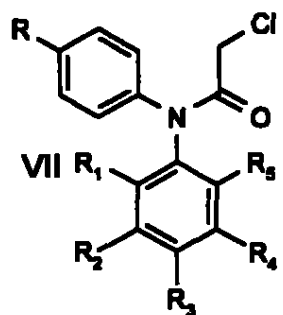
a) un compuesto de la fórmula II:



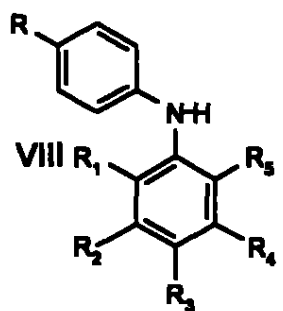
b) un compuesto de la fórmula III:



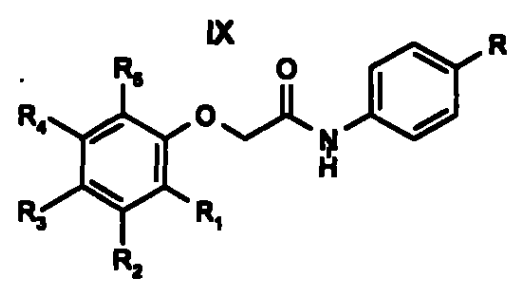
c) un compuesto de la fórmula VII:



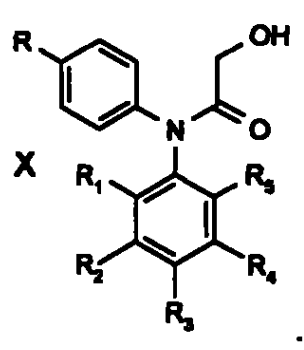
d) un compuesto de la fórmula VIII:



e) un compuesto de la fórmula IX:

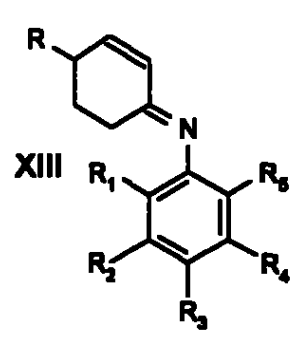


f) un compuesto de la fórmula X:



5 y

g) un compuesto de la fórmula XIII, o un tautómero del mismo:



10 en donde los símbolos son como se definen anteriormente.

Los compuestos de la fórmula XII, en donde uno de R₁ ó R₆ es cloro, y el otro es flúor, se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de la cloración de fenoles, de

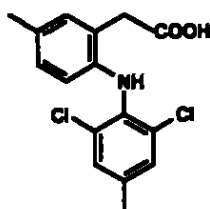
preferencia en la presencia de cantidades catalíticas de una amina secundaria, por ejemplo di-isopropilamina. En una modalidad preferida de acuerdo con la presente invención, la reacción de cloración comprende la adición simultánea de cloro y fenol a la mezcla de reacción, de preferencia utilizando una fracción de hexano como el solvente. Se ha encontrado que la adición simultánea de cuando menos parte, de preferencia la mayor parte, del cloro y el fenol a la mezcla de reacción, da lugar a una alta productividad y selectividad en la producción del producto deseado, comparándose con los productos secundarios indeseados. Además, el uso de fracciones de hexano permite el aislamiento del producto de fenol deseado en una alta pureza (por ejemplo, del 99 por ciento), mediante cristalización.

La invención se describe además a manera de ilustración solamente en los siguientes ejemplos.

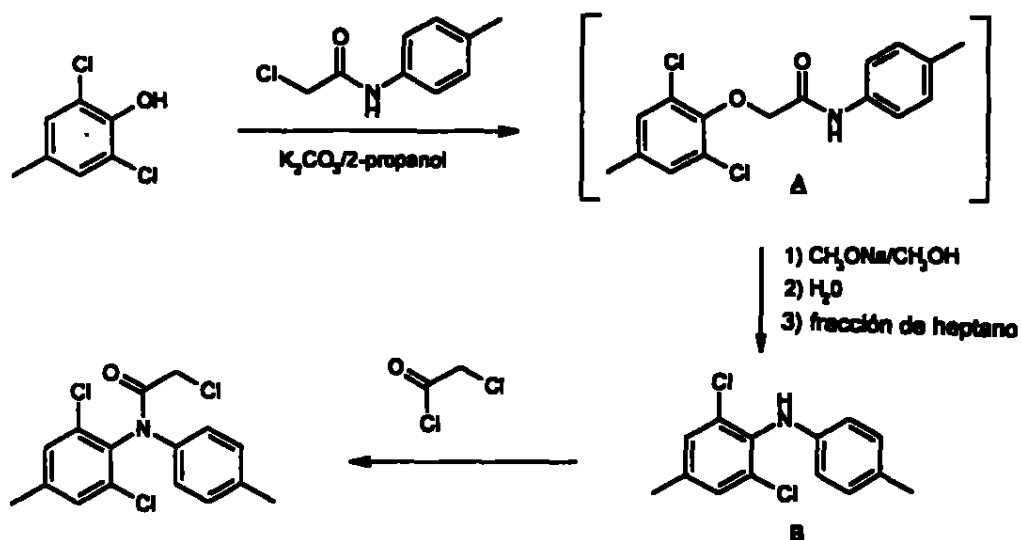
EJEMPLOS

Los Ejemplos 1 a 5 describen la preparación de compuestos de la fórmula I mediante una ruta que involucra una reconfiguración de tipo de Smiles.

Ejemplo 1: La preparación del ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloro-4'-metilanilino)fenilacético



1a): N-(2',6'-dicloro-4'-metilfenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina



Se disuelven 12 gramos (67 milimoles) de 2,6-dicloro-4-metilfenol en 25 mililitros de 2-propanol, seguido por la adición de 10.5 gramos (76 milimoles) de carbonato de potasio, y 13.4 gramos (70 milimoles) de 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida. La mezcla se pone a reflujo durante 4 horas. En este tiempo, se termina la formación del A: 2-(2',6'-dicloro-4'-metilfenoxi)-N-(4-metilfenil)acetamida. Se agregan lentamente 13.6 mililitros de una solución de metilato de sodio al 30 por ciento en metanol, y se incrementa la temperatura hasta aproximadamente 85°C mediante la destilación de 25 mililitros del solvente. La mezcla se agita durante 2 horas más para terminar la formación del B.

Se agregan 25 mililitros de agua a 70°C para btener

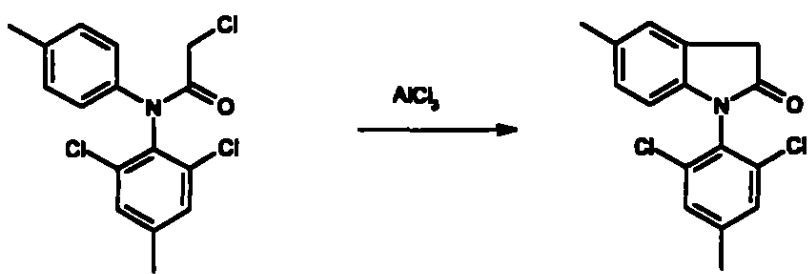
una solución de d s fases. La capa inferior se desecha. La capa superior se diluye con 20 mililitros de la fracción de heptano, y se lava con 20 mililitros de agua dos veces. La fase orgánica se separa y se concentra al vacío para obtener N-(2',6'-
5 dicloro-4'-metilfenil)-4-metilanilina como un aceite crudo. GC/MS: 265(100, M⁺), 195(130).

Este aceite se calienta a 90°C, se trata con 6.1 mililitros de cloruro de cloroacetilo, y después de 2 horas la mezcla se diluye a 70°C con 60 mililitros de 2-propanol. La solución se enfría a aproximadamente 30°C, y se siembra. La suspensión precipitada se enfría a 0°C. Los cristales se aíslan por filtración, se lavan con 2-propanol frío, y se secan para obtener N-(2',6'-dicloro-4'-metilfenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina. P.f.: 140-141°C.

15 ¹H-RMN (DMF-d7, 413K, 400 Mz) 2.33 (s, 3H, CH₃); 2.40 (s, 3H, CH₃); 4.18 (s, 2H, CH₂); 7.22 [d, 2H, HC(5) y HC(3)]; 7.38 [d, 2H, HC(2) y HC(6)]; 7.42 [s, 2H, HC(3') y HC(5')].

1b): N-(2',6'-dicloro-4'-metilfenil)-5-metiloxindol

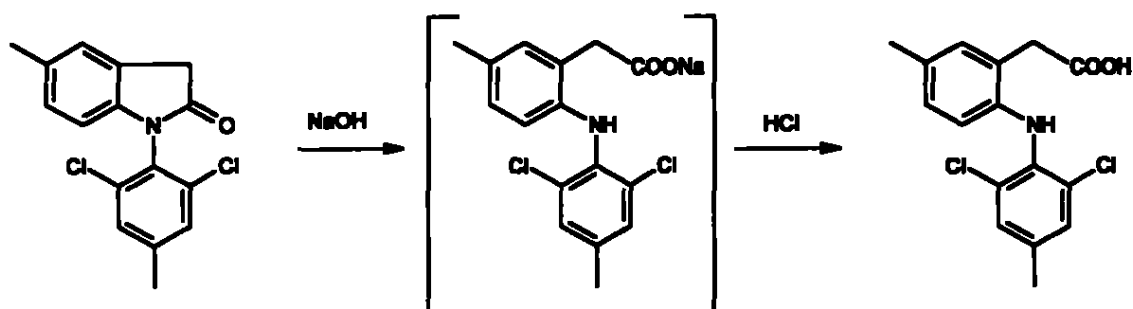
20



Una mezcla de 6.85 gramos (20 milimoles) de N-(2',6'-dicloro-4'-metilfenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina, y 3.36 gramos (26 milimoles) de cloruro de aluminio, se calienta lentamente a 160-170°C, y se mantiene a esta temperatura durante 3 a 4 horas. Durante este tiempo, se burbujea continuamente nitrógeno en la fusión. La mezcla se diluye con 20 mililitros de tolueno, y se agregan 20 mililitros de agua tibia. La capa orgánica se separa, se lava con agua, y se evapora. El residuo se cristaliza en 20 mililitros de 2-propanol, dando N-(2',6'-dicloro-4'-metilfenil)-5-metiloxindol. P.f. 163-164°C.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500Mz, 300K) 2.29 (s, 3H, CH₃-C5); 2.41 (s, 3H, CH₃-C'4); 3.81 (s, 2H, CH₂); 6.27 [d, 1H, HC(7)]; 7.00 [d, 1H, HC(6)]; 7.19 [s, 1H, HC(4)]; 7.58 [s, 2H, HC(3') y HC(5')].

1c): ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloro-4'-metilanilino)fenilacético



Una mezcla de 1.5 gramos del ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloro-4'-metilanilino)fenilacético y 20 mililitros de etanol

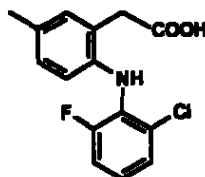
se trata a reflujo. Se agregan lentamente 1.6 gramos de una solución de hidróxido de sodio al 30 por ciento, y se continúa el reflujo durante 4 a 5 horas. La solución se enfría a aproximadamente 40°C, y se trata lentamente con una solución de 5 gramos del ácido clorhídrico concentrado en 5 gramos de agua hasta un pH de 3 a 4. La suspensión obtenida se enfría a 20°C. Los cristales se recolectan por filtración, se lavan con agua, y se secan, dando el ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloro-4'-metilanolino)fenilacético.

10 P.f. 179-182°C.

De una manera similar, los compuestos de los Ejemplos 2 a 5 se preparan sustancialmente como se describe anteriormente en el Ejemplo 1.

15

Ejemplo 2: Acido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético



20 2a): N-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina

El mismo procedimiento que en el Ejemplo 1a, empezando a partir de 2-cloro-6-fluorofenol.

P.f.: 80-82°C.

¹H-RMN (DMF-d7, 393K, 400Mz) 2.4 (s, 3H, CH₃); 4.3 (s, 2H, CH₂); 7.35 [d, 2H, HC(3-5)]; 7.43 [m, 1H, HC(5')]; 7.48 [d, 2H, HC(2-6)]; 7.55 [d, 1H, HC(3')]; 7.6 [m, 1H, HC(4')].

5

2b): N-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-5-metiloxindol

El mismo procedimiento que en el Ejemplo 1b.

P.f.: 137-138°C. ¹H-RMN (DMSO-d6, 500MHz, 300K) 2.27 (s, 3H, CH₃); 3.83 (s, 2H, CH₂); 6.35 [d, 1H, HC(7)]; 7.01 [d, 1H, HC(6)]; 7.19 [s, 1H, HC(4)]; 7.52 [d, 1H, HC(5')]; 7.60 [d, 1H, HC(3')]; 7.63 [d, 1H, HC(4')].

10

2c): Acido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético

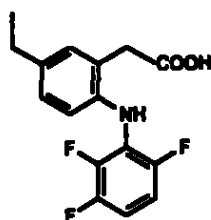
El mismo procedimiento en 1c.

15 P.f.: 152-154°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 500MHz, 300K) δ 2.21 (s, 3H, CH₃), 3.64 (s, 2H, CH₂); 6.42 [dd, J = 8.0Hz, J_{H-F} = 3.0, 1H, HC(6)], 6.90 [dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, HC(5)] 7.01 [d, J = 2.0Hz, 1H, HC(3)], 7.09 (s, 1H, NH), 7.09 [ddd, J = 8.5Hz, J_{H-F} = 5.5, 1H, HC(4')], 7.23 [ddd, J = 8.5, 1.5Hz, J_{H-F} = 11.0, 1H, HC(5')], 7.34 [ddd, J = 8.5, 1.5 Hz, J_{H-F} = 1.5, 1H, HC(3')], 12.67 (s, 1H, COOH).

20

Ejemplo 3: Acido 5-etil-2-(2',3',6'-trifluoroanilino)fenilacético

25



3a): N-(2',3',6'-trifluorofenil)-N-cloroacetil-4-etilanilina

El mismo procedimiento que en el Ejemplo 1a, empezando a partir de 2,3,6-trifluorofenol y 2-cloro-N-(4-etilfenil)acetamida.

P.f.: 49-50°C. ^1H -RMN (DMF-d₇, 413K, 400MHz) 1.24 (t, 3H, CH₃); 2.70 (q, 2H, CH₂-CH₃); 4.25 (s, 2H, CH₂-Cl); 7.20 [m, 1H, HC(5')]; 7.34 [d, 2H, HC(3-5)]; 7.42 [d, 2H, HC(2-6)]; 7.46 [m, 1H, HC(4')].

3b): N-(2',3',6'-trifluorofenil)-5-etiloxindol

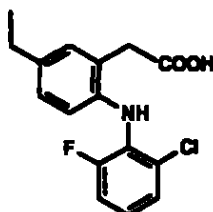
El mismo procedimiento que en el Ejemplo 1b.

P.f.: 171-172°C. ^1H -RMN (DMSO-d₆, 500Mz, 300K) 1.18 (t, 3H, CH₃); 2.60 [q, 2H, CH₂-CH₃]; 3.89 [s, 2H, CH₂-CO]; 6.62 [d, 1H, HC(7)]; 7.09 [d, 1H, HC(6)]; 7.25 [s, 1H, HC(4)]; 7.46 [m, 1H, HC(5')]; 7.76 M, 1H, HC(4')].

3c): Acido 5-etil-2-(2',3',6'-trifluoroanilino)fenilacético

El mismo procedimiento que en el 1c.

Ejemplo 4: Acido 5-etil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético



4a): N-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-N-cloroacetil-4-etilanilina

El mismo procedimiento que en el 1a, empezando a partir de 2-cloro-6-fluorofenol y 2-cloro-N-4-etilfenilacetamida.

- 5 P.f.: 67-68°C. ¹H-RMN (DMF-d7, 413K, 500MHz) 1.23 (t, 3H, CH₃); .268 (q, 2H, CH₂-CH₃); 4.20 (s, 2H, CH₂-Cl); 7.29 [d, 2H, HC(3-5)]; 7.34 [m, 1H, HC(5')]; 7.43 [d, 2H, HC(2-6)]; 7.48 [m, 2H, HC(3'-4')].

10 4b): N-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-5-etiloxindol

El mismo procedimiento que en el 1b.

- P.f.: 129-130°C. ¹H-RMN (DMSO-d6, 300K) 1.18 (t, 3H, CH₃); 2.59 (q, 2H, CH₂-CH₃); 3.86 (s, 2H, CH₂-CO); 6.39 [d, 1H, HC(7)]; 7.05 [d, 1H, HC(6)]; 7.24 [s, 1H, HC(4)]; 7.59 [m, 1H, HC(4')];
15 7.64 [m, 2H, HC(3') y HC(5')].

4c): Acido 5-etil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético

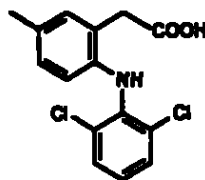
El mismo procedimiento que en el 1c.

P.f.: 147-148°C.

20

Ejemplo 5: Acido 5-metil-2-(2',6'-dicloroanilino)fenilacético

- -



5a): N-(2',6'-diclorofenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina

El mismo procedimiento que en el Ejemplo 1a, empezando a partir de 2,6-diclorofenol y 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida.

P.f.: 129-130°C. ¹H-RMN.

5b): N-(2',6'-diclorofenil)-5'-metiloxindol

El mismo procedimiento que en el 1b.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500MHz, 300K) 2.30 (s, 3H, CH₃); 3.85 (s, 2H, CH₂); 6.29 [d, 1H, HC(7)]; 7.02 [d, 2H, HC(6)]; 7.22 [s, 1H, HC(4)], 7.62 [t, 1H, HC(4')]; 7.76 [d, 2H, HC(3') y HC(5')].

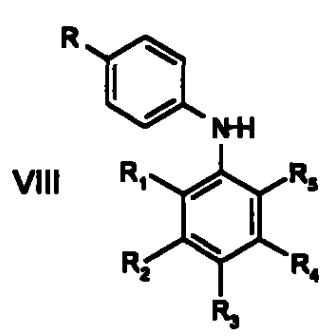
5c): Acido 5-metil-2-(2',6'-dicloroanilino)fenilacético

El mismo procedimiento que en el 1c.

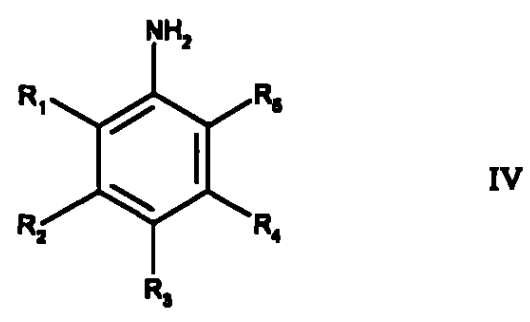
P.f.: 168-170°C.

Una fusión de 124.8 gramos (400 milimoles) de 2-cloro-N-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)acetamida a 100-120°C, se trata con 69.3 gramos (520 milimoles) de cloruro de aluminio en pequeñas partes. La mezcla se calienta a 160°C, y se agita durante 4 a 6 horas a esta temperatura.

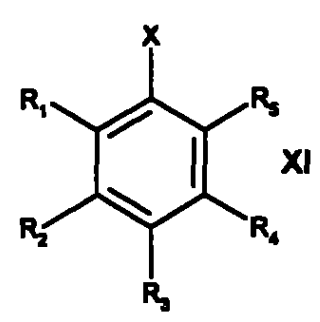
Como una alternativa a los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 5, se preparan los compuestos de difenilamina de la fórmula VIII:



5 mediante química de Buchwald como se describe más adelante en los Ejemplos 6 a 12, ya sea mediante el acoplamiento de un derivado de anilina de la fórmula IV:

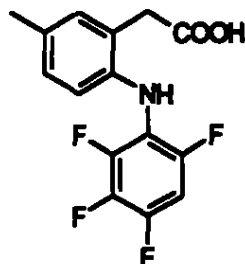


con 4-bromotolueno ó 1-etil-4-bromobenceno, como se describe en los Ejemplos 6 a 11, o mediante el acoplamiento de un derivado de halobenceno de la fórmula XI:

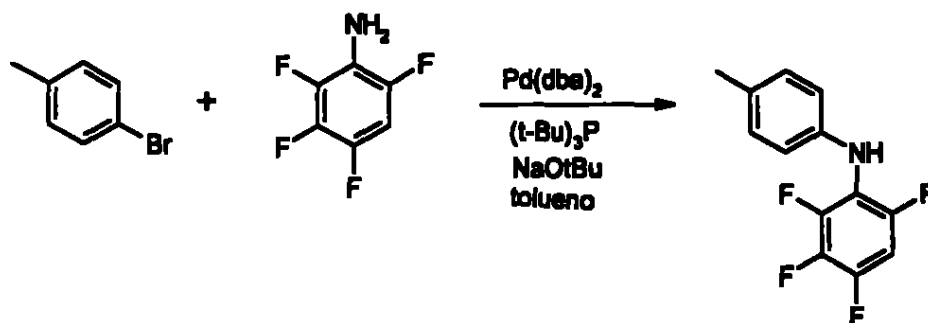


c n p-toluidina ó 4-etilanilina como se describe en el Ejemplo 12. Los compuestos de la fórmula VIII así obtenidos se pueden convertir en los compuestos correspondientes de la fórmula I mediante procedimientos sustancialmente como se describen anteriormente en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6: Acido 5-metil-2-(2',3',4',6'-tetrafluoroanilino)-fenilacético



10 6a): N-(2',3',4',6'-tetrafluorofenil)-4-metilanilina



Una mezcla de 2,3,4,6-tetrafluoroanilina (0.72 gramos, 4.4 milimoles), 4-bromotolueno (0.8 gramos, 4.7 milimoles), tolueno (55 mililitros), terbutóxido de sodio (0.8 gramos, 8.3 milimoles), triterbutilfosfina (130 miligramos, 0.64 milimoles), y bis-dibencilidenacetona-paladio(0) (125 miligramos, 0.2 milimoles), se calienta bajo nitrógeno a 85°C durante

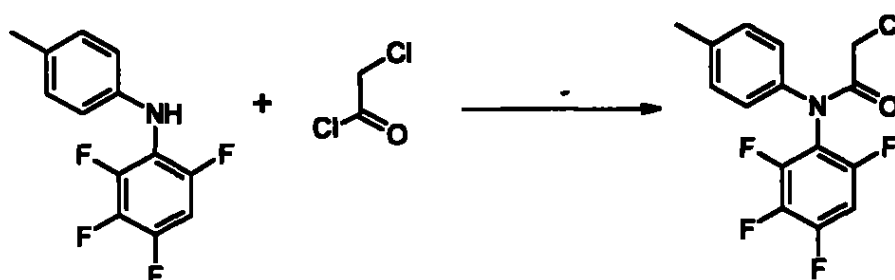
3 horas. Después de enfriarse, se agrega agua (50 mililitros), HCl acuoso concentrado (10 mililitros), y Hyflo (1 gramo), y se continúa la agitación durante aproximadamente 1 hora, seguida por filtración. La fase orgánica se lava con agua dos veces, se
 5 evapora, y el residuo se somete a cromatografía por evaporación sobre sílice (45 gramos), utilizando heptano/tolueno (2:1) como el eluyente, para proporcionar N-(2',3',4',6'-tetrafluorofenil)-4-metilanilina (0.92 gramos, 3.6 milimoles) como un aceite, el cual se cristaliza (p.f. 64-65°C).

10 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2.20 (s, 3H, CH_3); 6.63 (d, 8.2Hz, 2H, C-2-H); 6.99 (d, 8.2Hz, 2H, C-3-H); 7.56 (m simétrico, 1H, C-5'-H); 7.84 (s, 1H, NH).

Se aísla N,N-bis-p-tolil-2,3,4,6-tetrafluoroanilina como un subproducto, p.f.: 94-96°C.

15

6b): N-(2',3',4',6'-trifluorofenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina

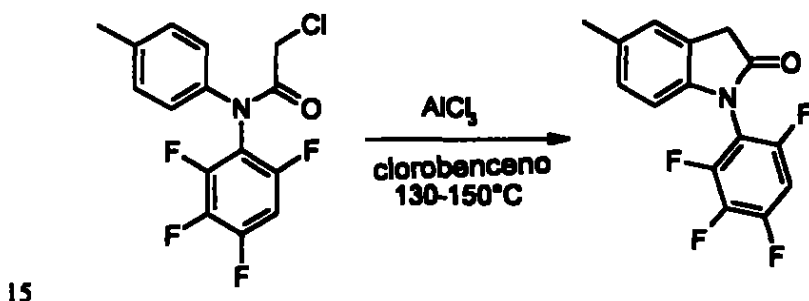


20

La mezcla de N-(2',3',4',6'-tetrafluorofenil)-4-metianilina (0.82 gramos, 3.2 milimoles), y cloruro de cloroa-

cetilo (1.6 gramos), se calienta con agitación a 90°C bajo nitrógeno durante 1.3 horas. Para destruir el exceso del cloruro de ácido, se agregan 2-propanol y agua (2 mililitros de cada uno), y se continúa la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de agregar tolueno (20 mililitros), la mezcla se extrae con bicarbonato de sodio, y la fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación (sílice, tolueno), para obtener N-(2',3',4',6'-tetrafluorofenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina (0.98 gramos, 2.95 milimoles) como un aceite.

6c): N-(2',3',4',6'-tetrafluorofenil)-5-metiloxindol



La solución de N-(2',3',4',6'-tetrafluorofenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina (0.97 gramos, 2.97 milimoles) en clorobenceno (2.5 gramos), se trata con tricloruro de aluminio (1.05 gramos, 7.8 milimoles), y la mezcla se calienta con agitación en un baño de aceite (155°C) durante 5 horas, mientras se inunda el matraz con nitrógeno. Se agregan tolueno (30 mili-

litros) y agua (20 mililitros), y se continúa la agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las fases se separan, y la fase orgánica se lava con ácido clorhídrico (2N) y agua. La evaporación bajo presión reducida proporciona un sólido
5 (0.84 gramos, 2.85 milimoles), el cual se recrystaliza a partir de 2-propanol, para proporcionar el N-(2',3',4',6'-trifluorofenil)-5-metiloxindol puro, p.f. 172-173°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 2.28 (s, 3H, CH₃); 3.65 (s, 2H, CH₂-CO); 6.39 (d, 7.5Hz, 1H, C-3-H); 6.85-7.0 (m, 1H, C-5'-H); 6.98
10 (d, 7.5Hz, 1H, C-4-H); 7.09 (s, 1H, C-6-H).

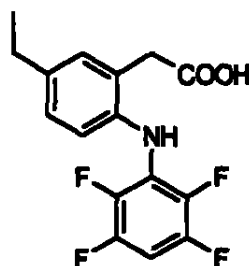
6d): Acido 5-metil-2-(2',3',4',6'-tetrafluoroanilino)fenil-lacético

La suspensión de 350 miligramos de N-(2',3',4',6'-tetrafluorofenil)-5-metiloxindol en 20 mililitros de etanol y 5
15 mililitros de agua, se desgasifica pasándola a través de nitrógeno durante 1.5 horas. Luego se agregan 260 miligramos de hidróxido de sodio acuoso al 30 por ciento, y la mezcla se calienta a reflujo durante 6.5 horas. Entonces se remueve la mayor parte del etanol mediante destilación, y la mezcla se enfría a temperatura ambiente, seguido por la adición lenta del
20 ácido clorhídrico 1N (1.05 gramos) para alcanzar un pH de aproximadamente 3. Luego el precipitado se filtra, se lava con etanol/agua (1:1), y se seca al vacío a temperatura ambiente, proporcionando el producto del título.
25

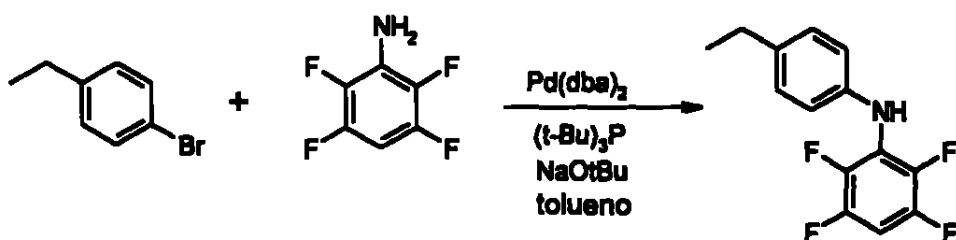
P.f.: 153-156°C.

Ejemplo 7: Acido 5-etil-2-(2',3',5,6'-tetrafluoroanilino)fenil-lacético

5



7a): N-(2',3',5',6'-tetrafluorofenil)-4-etilanilina



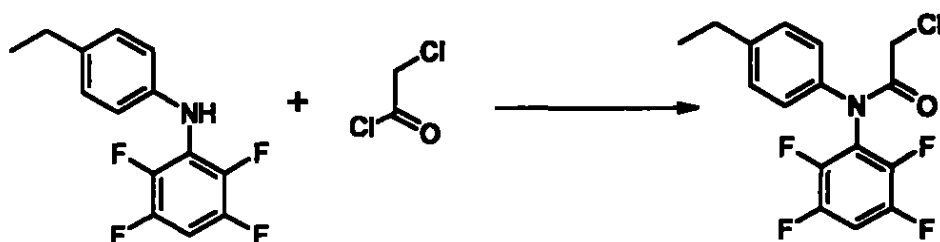
10 Una mezcla de 2,3,5,6-tetrafluoroanilina (4.5 gramos, 27.3 milimoles), 4-etilbromobenceno (5.0 gramos, 27 milimoles), tolueno (50 mililitros), terbutóxido de sodio (4.67 gramos, 48 milimoles), triterbutilfosfina (217 miligramos, 1.07 milimoles), y bis-dibencilidenacetona-paladio(0) (260 miligramos, 15 0.45 milimoles), se calienta bajo nitrógeno a 85°C durante 15.5 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se agregan agua (30 mililitros), ácido clorhídrico concentrado (20 mililitros), y Hyflo. Después de agitar durante 45 minutos, la mezcla se filtra, y la fase orgánica se lava con agua tres veces. El

solvente se evapora al vacío, y el residuo se pasa por cromatografía sobre sílice, utilizando hexano/tolueno (9:1 a 3:1), proporcionando N-(2',3',5',6'-tetrafluorofenil)-4-etilanilina como un líquido.

5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): 1.26 (t, 3H, cd_3); 2.65 (q, 2H, CH_2), 5.65 (s, br, 1H, NH); 6.73 (tt, 1H, C-4'-H); 6.88 (d, 2H, C-2,6-H); 7.15 (d, 2H, C-3,5-H).

MS, m/e: 268 (M-H), 248 (M-HF).

10 7b): N-(2',3',5',6'-tetrafluorofenil)-N-cloroacetil-4-etilanilina



Se mezclan N-(2',3',5',6'-tetrafluorofenil)-4-etilanilina (2.05 gramos) y cloruro de cloroacetilo (1.99 gra-
 15 mos) sin solvente, y se calientan con agitación a 90°C bajo nitrógeno durante 20 horas. Se agregan tetrahidrofurano (10 mililitros) y bicarbonato de sodio acuoso después del enfriamiento, y la agitación se continúa durante aproximadamente 1 hora. La
 20 fase orgánica se diluye con tolueno, y se lava con agua tres veces, y se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación y cromatografía del residuo (sílice, tolueno) dieron N-

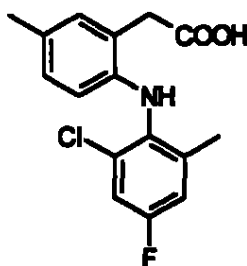
(2',3',5',6'-tetraflu rofenil)-N-cloroacetil-4-etilanilina

(1.84 gramos) como un sólido, el cual se recristaliza a partir de heptano, p.f.: 72°C.

¹H-RMN (400MHz, DMF-d7, 140°C): 1.25 (t, 3H, CH3); 2.70 (q, 2H, CH2); 4.28 (s, 2H, CH2-CO); 7.35 (d, 2H, C-3,5-H); 7.43 (d, 2H, C2,6-H); 7.65 (tt, 1H, C-4'-H).

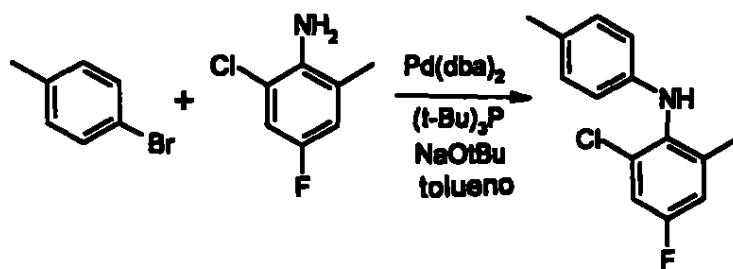
Después, el producto del paso 7b se convierte similarmente al ácido 5-etil-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)fenilacético sustancialmente como se describe anteriormente en el Ejemplo 6.

Ejemplo 8: Acido 5-metil-2-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilanilino)-fenilacético



15

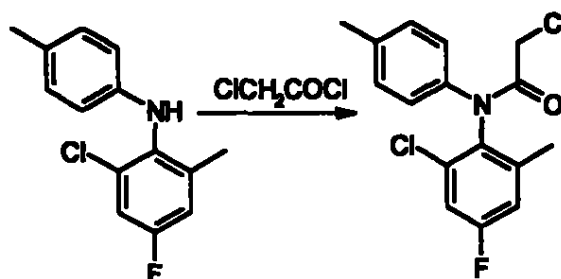
8a): (N-2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilfenil)-4-metilanilina



3.08 gramos (19.3 milimoles) de 2-clor-4-fluoro-6-metilanilina (preparada a partir de N-acetil-4-fluoro-2-metilanilina mediante cloración seguida por hidrólisis), 3.48 gramos (20.3 milimoles) de 4-bromotolueno, se disuelven en 55 mililitros de tolueno, y después de la adición de 3.43 gramos (36 milimoles) de terbutóxido de sodio, 166 miligramos (0.82 milimoles) de triterbutilfosfina, y 460 miligramos (0.8 milimoles) de bis-dibencilideno-paladio(0), la mezcla se calienta con agitación bajo nitrógeno a 90°C durante 40 minutos. El procesamiento ácido acuoso usual (50 mililitros de agua, 10 mililitros de HCl concentrado, 1 gramo de Hyflo, filtración, lavado de la fase orgánica con agua, secado, y evaporación) dio 5.5 gramos del producto crudo, el cual se puede purificar mediante cromatografía por evaporación utilizando sílice y heptano como eluyente, proporcionando 3.52 gramos de N-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilfenil)-4-metilanilina como una sustancia oleosa.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2.18 (s, 3H, C-4-CH₃); 6.37 (d, 2H, C-2,6-H); 6.92 (d, 2H, C-3,5-H); 7.19 (dd, 1H, C-5'-H); 7.32 (s, 1H, NH); 7.35 (dd, 1H, C-3'-H).

8b): N-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilfenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina

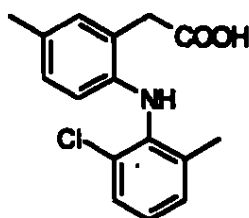


1.32 gramos de N-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilfenil)-4-metilanilina se hacen reaccionar con cloruro de cloroacetilo (1.76 gramos) a 90°C durante 30 minutos. La mezcla enfriada se agita con tolueno (20 mililitros) y carbonato de sodio acuoso durante 30 minutos, y la fase orgánica se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre sílice, utilizando tolueno, proporcionando 1.04 gramos de N-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilfenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina como un sólido, el cual se recrystaliza a partir de heptano2-propanol (9:1), p.f.: 96-97°C.

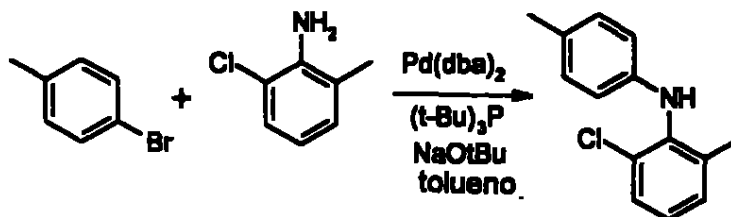
¹H-RMN (400 MHz, DMF-d₇, 120°C, todos los picos aparecen ampliados o divididos): 2.43 (s, 3H, C-4-CH₃); 4.31 (s, 2H, Cl-CH₂-CO); 7.31 (d, 1H, C-5'H); 7.32 y 7.40 (AB, 4H, C-2,6- y -3,5-H); 7.45 (s, 1H, C-3'-H).

Posteriormente, el producto del paso 8b) se convierte similarmente al ácido 5-metil-2-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilanilino)fenilacético sustancialmente como se describe anteriormente en el Ejemplo 6.

Ejemplo 9: Acido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-metilfenil)fenil-lacético



9a): N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-4-metilanilina



5

1.02 gramos (7.2 milimoles) de 2-cloro-6-metilanilina, 1.23 gramos (7.2 milimoles) de 4-bromotolueno, 1.15 gramos (12 milimoles) de terbutóxido de sodio, 160 miligramos (0.7 milimoles) de triterbutilfosfina, y 130 miligramos (0.23 milimoles) de bis-dibencilidenacetona-paladio(0), se hacen reaccionar en 50 mililitros de tolueno bajo nitrógeno a 90°C durante 20 minutos, y a 60°C durante la noche. El procesamiento acuoso (HCl 3N, con Hyflo, lavando la fase orgánica con agua) y la cromatografía por evaporación sobre sílice utilizando heptano/tolueno (4:1) como eluyente, proporcionan 1.49 gramos de N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-4'-metilanilina.

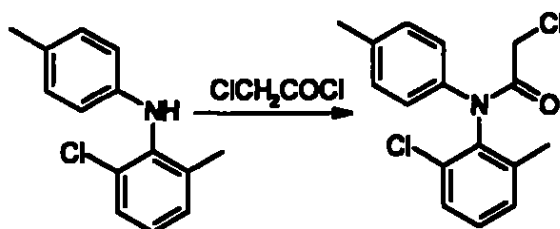
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2.21 (s, 3H, C-6'-CH₃); 2.29 (s, 3H, C-4-CH₃); 5.61 (s, br, 1H, NH); 6.57 (d, 2H, C-2,6-H); 7.04 (d, 2H, C-3,5-H); 7.07 (t bajo la señal en 7.04, 1H, C-4'-H); 7.16 (d, 2H, C-5'-H); 7.33 (d, 1H, C-3'-H).

20

Se aísla N,N-bis-p-tolil-2-cloro-6-metilanilina (9 miligramos) como un subproducto.

9b): N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina

5

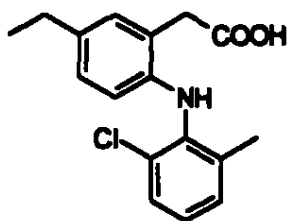


La solución de N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-4-metilanilina (1.4 gramos) en 2.21 gramos de cloruro de cloroacetilo, se calienta a 90°C durante 4 horas. La mezcla se diluye con tolueno (25 mililitros), se enfría a temperatura ambiente, y se lava con carbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se seca, se evapora, y el residuo se somete a cromatografía por evaporación [57 gramos de sílice, tolueno, y tolueno/acetato de etilo (98:2)], para proporcionar 1.45 gramos de N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina, la cual se cristaliza a partir de heptano, p.f.: 113-114°C.

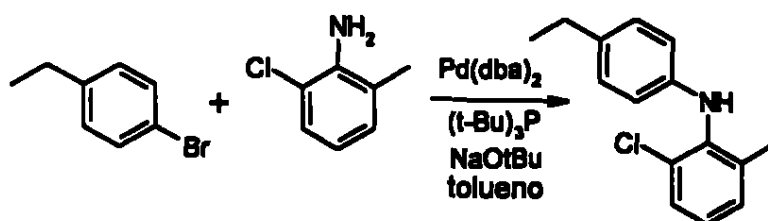
Posteriormente, el producto del paso 9b) se convierte similarmente al ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-metilfenil)-fenilacético sustancialmente como se describe anteriormente 6.

20

Ejemplo 10: Acido 5-etil-2-(2'-cloro-6'-metilanilino)fenilacético



10a): N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-4-etilanilina



5 A una solución de 5.2 gramos (37 milimoles) de 2-cloro-6-metilanilina, y 6.95 gramos (37.6 milimoles) de 4-etilbromobenceno en 50 mililitros de tolueno, se le agregan 6.5 gramos (68 milimoles) de terbutóxido de sodio, 180 miligramos (0.89 milimoles) de triterbutilfosfina (disuelta en 2 mililitros de tolueno), y 300 miligramos (0.52 milimoles) de bis-

10 dibencilidenacetona-paladio(0). La mezcla se calienta bajo nitrógeno a 90°C durante 3 horas, y luego se enfría a temperatura ambiente. Se agregan Hyflo (1 gramo), agua (30 mililitros), y ácido clorhídrico concentrado (10 mililitros), y después de

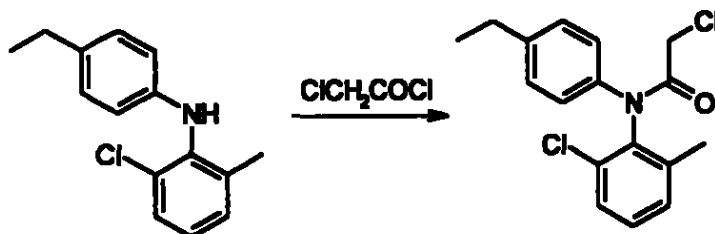
15 agitar durante 30 minutos, la mezcla se filtra. La fase orgánica se lava con agua (30 mililitros) dos veces, y se evapora. El residuo se somete a cromatografía por evaporación sobre sílice (75 gramos) eluyendo con heptano para proporcionar 5.3 gramos (21.6 milimoles, 58 por ciento) de N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-

20 N-4-etilanilina como un líquido casi incolor .

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3): 1.10 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 2.10 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_6'$); 2.50 (q, 2H, $\text{CH-CH}_2\text{-}$); 5.54 (s, br, 1H, NH); 6.48 (d, 2H, C-2,6-H); 7.92 (t, 1H, C-4'-H); 7.95 (d, 2H, C-3,5-H); 7.05 (d, 1H, C-5'-H); 7.22 (d, 1H, C-3'-H).

5

10b): N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-N-cloroacetil-6-etilanilina



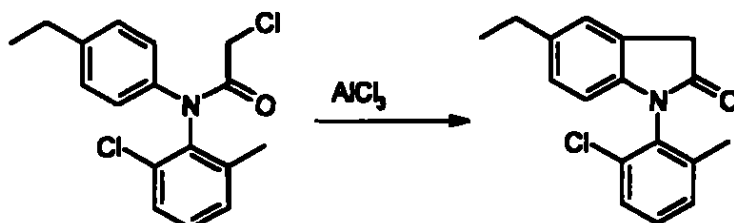
La N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-N-4-etilanilina (4.95
10 gramos, 20 milimoles) se trata con cloruro de cloroacetilo
(3.23 gramos, 28.5 milimoles), y la mezcla se calienta con agi-
tación bajo nitrógeno a 95°C durante 40 minutos. Después de
agregar 2-propanol (5 mililitros), y de enfriar a temperatura
ambiente, la mezcla se diluye con tolueno, y se extrae con bi-
15 carbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se lava con agua y
se evapora a sequedad. La cromatografía por evaporación sobre
sílice (55 gramos) utilizando tolueno como eluyente, proporcio-
na 5.66 gramos (17.6 milimoles, 88 por ciento) de N-(2'-cloro-
6'-metilfenil)-N-cloroacetil-4-etilanilina como líquido visco-
20 so.

^1H -RMN (400MHz, DMF-d_7 , 140°C): 1.22 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 2.32 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_6'$); 2.65 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 4.12, 4.18 (AB, 2H,

CH₂-CL); 7.22 y 7.31 (cada uno d, cada un 2H, C-2,6-H y C-3,5-H); 7.3-7.5 (m, 3H, C-3',4',5'-H).

10c): N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-5-etiloxindol

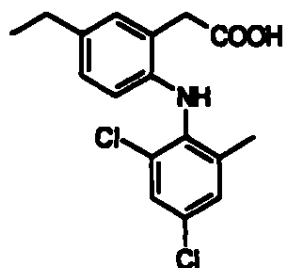
5



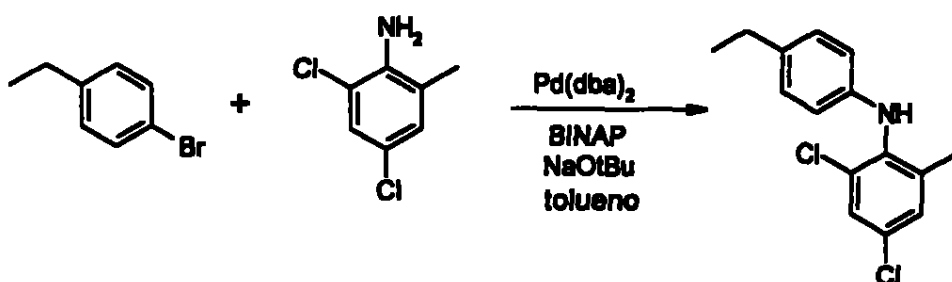
En un matraz se mezcla N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-N-cloroacetil-4-etilanilina (2.08 gramos) con tricloruro de aluminio (1.16 gramos), y la mezcla se inunda con nitrógeno. El matraz se introduce en un baño de aceite (155-160°C), y la mezcla se agita bajo una corriente de nitrógeno durante 4.5 horas. La mezcla se enfría ligeramente a aproximadamente 100°C, se trata con tolueno (30 mililitros) y HCl 1N (20 mililitros), y se agita durante 30 minutos, mientras que se reduce la temperatura gradualmente. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lava con HCl 1N y agua, se seca (sulfato de magnesio), y se evapora. El residuo se pasa por cromatografía sobre sílice (86 gramos) utilizando tolueno que contiene acetato de isopropilo al 5-20 por ciento como eluyente, proporcionando el producto del título.

P.f.: 125-126°C.

Ejemplo 11: Acido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-6'-metilfenil)-

fenilacético

11a): N-(2',4'-dicloro-6'-metilfenil)-4-etilanilina



5

La mezcla de 2,4-dicloro-6-metilanilina (3.313 gramos, 18.8 milimoles), 4-etilbromobenceno (3.64 gramos, 20 milimoles), terbutóxido de sodio (3.41 gramos, 35 milimoles), BINAP racémico (0.274 gramos, 0.44 milimoles), bis-

10 dibencilidenacetona-paladio(0) (250 miligramos, 0.43 milimoles), y tolueno (50 mililitros), se pone a reflujo bajo nitrógeno durante 22 horas. La mezcla se enfría, se trata con agua (40 mililitros), HCl concentrado (10 mililitros), y Hyflo (1.7 gramos), y se agita durante 30 minutos adicionales, y se filtra.

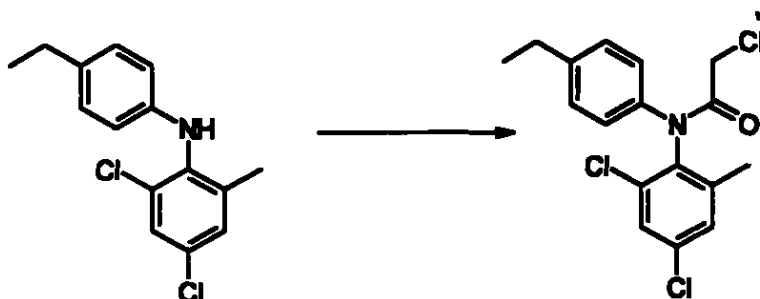
15 tra. La fase orgánica se lava con agua dos veces, y se evapora. El producto crudo (6.88 gramos) se purifica mediante cromatografía por evaporación (sílice, tolueno), para proporcionar 2.93 gramos de N-(2',4'-dicloro-6'-metilfenil)-4-etilanilina.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 1.15 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Ar}$); 2.08 (s, 3H, C-6'- CH_3); 2.50 (q, 2H, $\text{Me-CH}_2\text{-Ar}$); 5.42 (s, br, 1H, NH); 6.50 (d, 2H, C-2,6-H); 7.10 (s, 1H, C-5'-H); 7.25 (s, 1H, C-3'-H).

La reacción procede mucho más rápido inclusive a 85°C, cuando el BINAP es reemplazado por triterbutilfosfina. Sin embargo, la N,N-di-(4-etilfenil)-2',4'-dicloro-6'-metilanilina se forma como un subproducto en cantidades considerables cuando se utiliza un exceso de 4-etilbromobenceno. Este subproducto se puede aislar como un sólido, p.f.: 74-75°C;

10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1.24 (t, 6H, C-4-C- CH_3); 2.09 s, 3H, C-6'- CH_3); 2.61 (q, 4H, C-4- $\text{CH}_2\text{-Me}$); 6.89 (d, 4H, C-2,6-H); 7.06 (d, 4H, C-3,5-H); 7.20 (s, 1H, C-5'-H); 7.36 (s, 1H, C-3'-H); MS: 383 (M+), 368 (M- CH_3), 354 (M- CH_2CH_3).

15 11b): N-(2',4'-dicloro-6'-metilfenil)-N-cloroacetyl-4-etilanilida



La N-(2',4'-dicloro-6'-metilfenil)-4-etilanilina

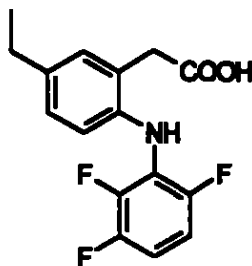
20 (4.83 gramos como una mezcla con el subproducto de N,N-di-(4-etilfenil)-2',4'-dicloro-6'-metilanilina) se disuelve en 4.18

gramos de cloruro de cloroacetil, y se calienta a 100°C durante 1.5 horas. La mezcla se enfría, se diluye con tolueno (50 mililitros), y se extrae con bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se evapora a sequedad, y se pasa por cromatografía sobre sílice (75 gramos), eluyéndose con tolueno, para proporcionar la N,N-di-(4-etilfenil)-2',4'-dicloro-6'-metilanilina sin reaccionar, y N-(2',4'-dicloro-6'-metilfenil)-N-cloroacetil-4-etilanilina (2.95 gramos). Una muestra cristalizada se funde a 83-84°C.

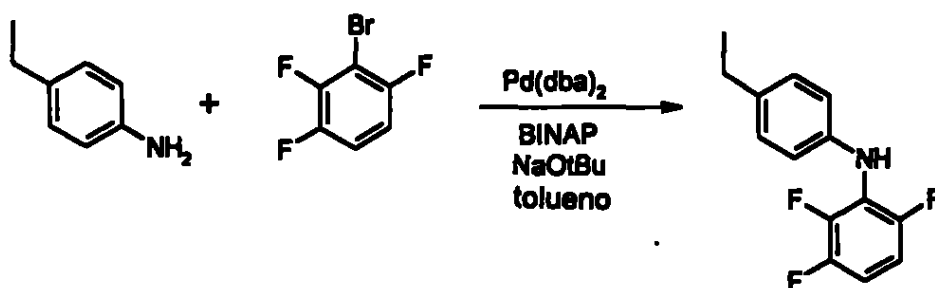
¹H-RMN (400 MHz, DMF-d₇, 140°C): 1.22 (t, 3H, C-4-CH₃); 2.31 (s, 3H, C-6'-CH₃); 2.56 (q, 2H, C-4-CH₂-Me); 4.20 (s-dividido debido a rotación lenta, 2H, Cl-CH₂-CO); 7.35, 7.42 (AB, 4H, C-2,6- y -3,5-H respectivamente); 7.40 (s, br, 1H, C-5'-H), 7.53 (s, br, 1H, C-3'-H).

Posteriormente, el producto del paso 11b se convierte de una manera similar al compuesto correspondiente de la fórmula I sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 12: Acido 5-etil-2-(2',3',6'-trifluoroanilino)fenilacético



12a): N-(2',3',6'-trifluorofenil)-4-etilanilina



A una solución de 1.21 gramos de 4-etilanilina, 1.10 gramos de 2,3,6-trifluorobromobenceno en 10 gramos de tolueno, se le agregan consecutivamente 350 miligramos de BINAP y 300 miligramos de bis-dibencilacetona-paladio [Pd(dba)₂] en 3 mililitros de tolueno, y 0.9 gramos de terbutóxido de sodi en 3 mililitros de tolueno. La mezcla se inunda con nitrógeno, y se calienta durante 6 horas bajo reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan agua (30 mililitros), ácid clorhídrico concentrado (10 mililitros), y Hyflo (1 gramo), y se continúa la agitación durante 1 hora. La mezcla se filtra, y el filtrado se separa en sus fases. La fase orgánica se lava tres veces con agua, se seca utilizando sulfato de magnesio, y se evapora a sequedad. El residuo se puede utilizar como tal en el siguiente paso, o se puede purificar mediante cromatografía por evaporación sobre sílice utilizando tolueno como eluyente, obteniendo 1.13 gramos de N-(2',3',6'-trifluorofenil)-4-etilanilina.

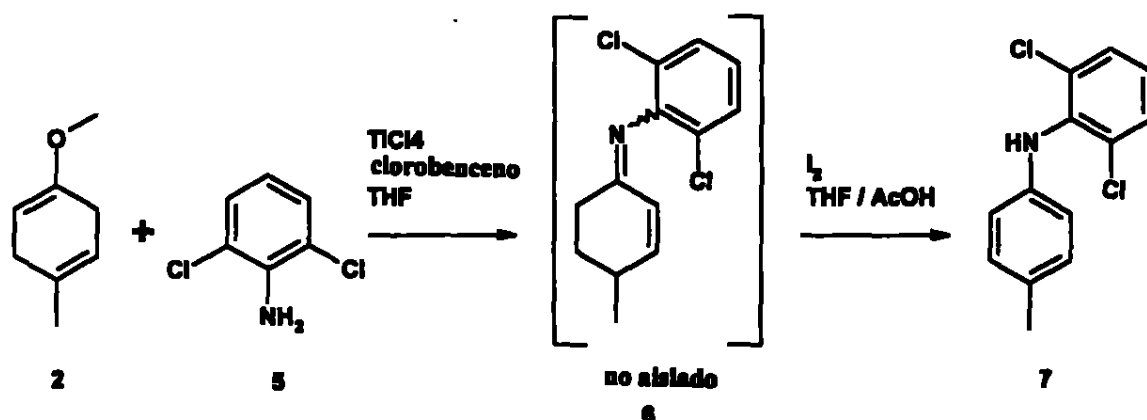
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.14 (t, 7.7 Hz, 3H, CH₃-C-Ar); 2.53 (q, 7.7 Hz, 2H, Me-CH₂-Ar); 5.29 (br. s, 1H, NH); 6.7-6.81 (m,

2H, C-4'-H, C-5'-H); 6.75 (d, 2H, C-2,6-H); 7.02 (d, 8.5 Hz, 2H, C-3,5-H).

Posteriormente, el producto del paso 12a se convierte de una manera similar en el compuesto correspondiente de la fórmula I, sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1.

Un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos de difenilamina de la fórmula VIII, se describe en los Ejemplos 13 a ZZZZ.

10 Ejemplo 13: (2,6-diclorofenil)-p-tolilamina (7)



a) Una solución de 4.35 gramos de 2,6-dicloroanilina (5) en 4 mililitros de tetrahidrofurano y 35 mililitros de clorobenceno, se enfría a de -40°C a -45°C . A esta temperatura, se agregan 5.09 gramos de tetracloruro de titanio a la solución, seguidos por la adición de 5.0 gramos de 1-metoxi-4-metilciclohexa-1,4-dieno. La mezcla de reacción se deja calentar a aproximadamente -35°C , y se agita durante 2 horas

a esta temperatura. Luego se agrega por g teo una s lución de 10.18 gramos de yodo en 20 mililitros de tetrahidrofurano y 2.3 mililitros del ácido acético a la mezcla de reacción, y la temperatura se deja calentar hasta 0°C. La mezcla se agita durante 5 1 hora a 0°C, y durante 16 horas a 25°C. Luego se agregan 3.4 gramos de yodo a la mezcla de reacción, y se continúa la agitación durante 24 horas adicionales a 25°C. La reacción finalmente se apaga vertiendo la mezcla de reacción sobre una mezcla de 250 mililitros de bisulfito de sodio acuoso (38-40 por ciento), 10 y 400 mililitros de carbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (200 mililitros una vez, y 100 mililitros dos veces), las fases de acetato de etilo se unifican, y se lavan con 100 mililitros de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se evapora al 15 vacío para dar 11.44 gramos de una pasta oscura. La pasta se disuelve en hexano/terbutilmetiléter, y la solución se filtra sobre gel de sílice para obtener, después de la evaporación del solvente, 5.75 gramos del producto crudo. El producto se puede utilizar directamente en el siguiente paso. De una manera alternativa, se puede purificar, por ejemplo, mediante cromato- 20 grafía en columna sobre gel de sílice con hexano/terbutilmetiléter (9:1) como eluyente, para dar la 2,6-dicloro-N-(4-metilfenil)bencenamina pura.

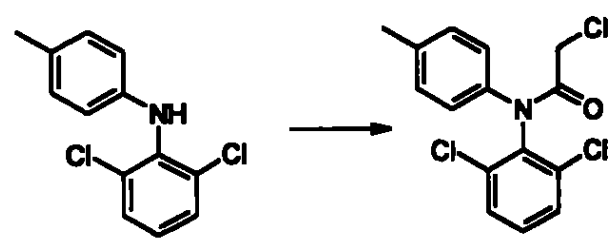
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, 300K) 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.6-4.8 (se- 25 ñal amplia, 1H, NH), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-C(2) y H-C(6)),

- - -

7.02-7.12 (m, 3H, H-C(3), H-C(5) y H-C(4')), 7.38 d, J = 8.1 Hz, 2H, H-C(3') y H-C(5')).

MS(EI): m/z 251 (M⁺), 216(M-Cl)⁺, 181(M-2Cl)⁺.

5 13b): N-(2',6'-diclorofenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina

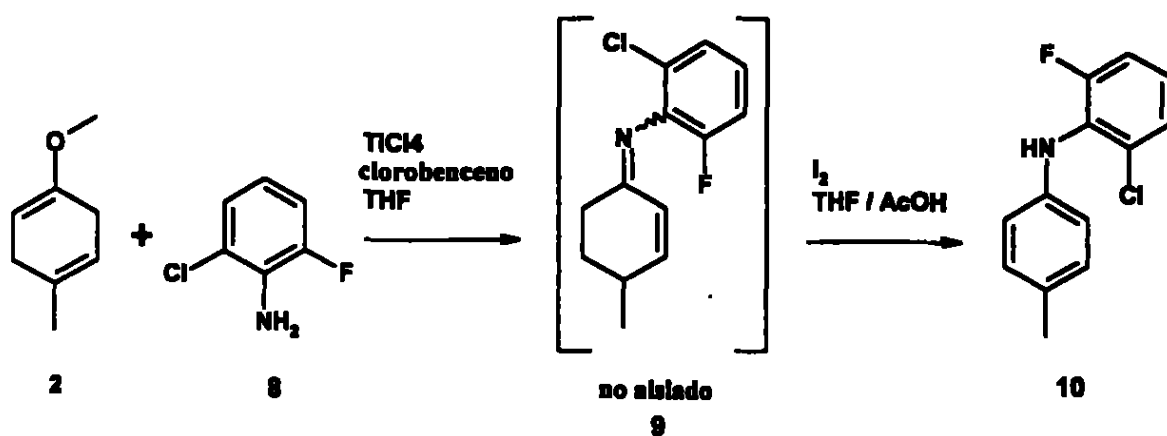


La N-(2',6'-diclorofenil)-4-metilanilina (4.86 gramos) se hace reaccionar con cloruro de cloroacetilo (3.92 gramos) a 90°C durante 2 horas. Después de la dilución con tolueno, la mezcla se lava con carbonato de sodio acuoso dos veces, bisulfito de sodio acuoso al 40 por ciento, y agua. La fase orgánica se seca (MgSO₄), y se evapora. El residuo se cristaliza a partir de etanol (12 gramos), para obtener la N-(2',6'-diclorofenil)-N-cloroacetil-4-metilanilina (2.83 gramos), p.f.: 129.5-130°C.

El producto del paso 13b se convierte de una manera similar al compuesto correspondiente de la fórmula I, sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1.

20

Ejemplo 14: (2-cloro-6-fluorofenil)-p-tolilamina (10)



Una solución de 3.91 gramos de 2-clor-6-fluoroanilina en 4 mililitros de tetrahidrofurano y 35 mililitros de clorobenceno, se enfría a de -40°C a -45°C. A esta temperatura, se agregan 5.09 gramos de tetracloruro de titanio a la solución, seguidos por la adición de 5.0 gramos de 1-metoxi-4-metilciclohexa-1,4-dieno. La mezcla de reacción se deja calentar hasta aproximadamente -35°C, y se agita durante 2 horas a esta temperatura. Luego se agrega por goteo una solución de 10.18 gramos de yodo en 20 mililitros de tetrahidrofurano y 2.3 mililitros del ácido acético a la mezcla de reacción, y la temperatura se deja calentar hasta 0°C. La mezcla se agita durante 1 hora a 0°C, y durante 16 horas a 25°C. Luego se agregan 3.4 gramos de yodo a la mezcla de reacción, y se continúa la agitación durante 24 horas adicionales a 25°C. La reacción finalmente se apaga vertiendo la mezcla de reacción sobre una mezcla de 250 mililitros de bisulfito de sodio acuoso (38-40 por ciento), y 400 mililitros de carbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (200 mililitros una vez,

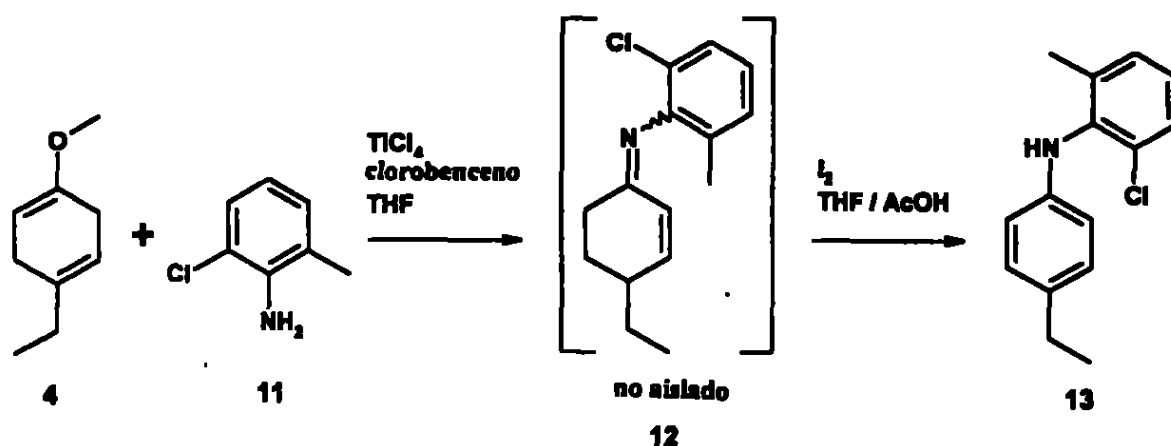
y 100 mililitros d s veces), las fases de acetat de etil se unifican, y se lavan con 100 mililitros de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se evapora al vacío para dar un líquido amarillo viscoso. El líquido se disuelve en hexano/terbutilmetiléter, y la solución se filtra sobre gel de sílice para obtener, después de la evaporación del solvente, 4.33 gramos del producto crudo. El producto se puede utilizar directamente en el siguiente paso. De una manera alternativa, se puede purificar, por ejemplo, mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano/terbutilmetiléter (9:1) como eluyente, para dar la 2-cloro-6-fluoro-N-(4-metilfenil)bencenamina pura.

¹H-RMN (DMSO-d⁶, 500 MHz, 300K) 2.17 (s, 3H, CH₃); 6.53 [dd, J = 8.5 Hz, J_{H-F} = 1.5, 2H, HC(2) y HC(6)], 6.94 [d, J = 8.0 Hz, 2H, HC(3) y HC(5)], 7.16 [ddd, J = 8.0 Hz, j_{H-F} = 6.0, 1H, HC(4')], 7.25 [ddd, J = 8.0, 1.5 Hz, J_{H-F} = 8.0, 1H, HC(5')], 7.34 [ddd, J = 8.0, 1.5Hz, J_{H-F}=1.5, 1H, HC(3')]; 7.63 (s, 1H, NH) .

MS(EI) m/z 235 (100, M⁺), 200 (35, (M-Cl)⁺), 185 (55) .

El compuesto 10 se convierte de una manera similar al compuesto correspondiente de la fórmula I, sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 15: (2-cloro-6-metilfenil)-(4-etilfenil)-amina (13)



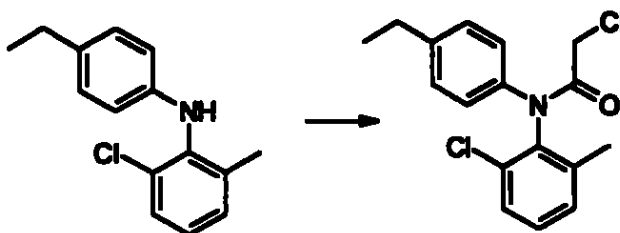
Una solución de 3.0 gramos de 2-cloro-6-metilanilina (11) en 3.5 mililitros de tetrahidrofurano y 31 mililitros de clorobenceno, se enfría hasta de -40°C a -45°C . A esta temperatura, se agregan 4.01 gramos de tetracloruro de titani a la solución, seguidos por la adición de 6.18 gramos de 1-metoxi-4-etilciclohexa-1,4-dieno (4). La mezcla de reacción se deja calentar hasta aproximadamente -35°C , y se agita durante 3 horas a esta temperatura. Se agrega una solución de 8.06 gramos de yodo en 16.4 mililitros de tetrahidrofurano y 1.8 mililitros del ácido acético a la mezcla de reacción, y la temperatura se deja calentar hasta 0°C . La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C , y durante 2 horas a 25°C . Luego se agregan 2.68 gramos de yodo a la mezcla de reacción, y se continúa la agitación durante 24 horas adicionales a 25°C . Nuevamente se agregan 2.68 gramos de yodo, y se continúa la agitación durante 72 horas adicionales a 25°C . La reacción finalmente se apaga vertiendo la mezcla de reacción sobre una mezcla de 250 mililitros de bisulfito de sodio acu s (38-40 p r ciento), y 450 mililitros de

carbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (200 mililitros una vez, y 100 mililitros dos veces), las fases de acetato de etilo se unifican, y se lavan con 100 mililitros de salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se evapora al vacío para dar un líquido viscoso oscuro. El líquido se disuelve en heptano/tolueno, y la solución se filtra sobre gel de sílice para obtener, después de la evaporación del solvente, 2.0 gramos del producto crudo. El producto se puede utilizar directamente en el siguiente paso. De una manera alternativa, se puede purificar, por ejemplo, mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con heptano/tolueno (7:3) como eluyente, para dar la 2-cloro-6-metil-N-(4-etilfenil)bencenamina pura.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, 300K) 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H₃C(8)), 2.22 (s, 3H, H₃C-C(2')), 2.61 (q, J = 7.6 Hz, 2H, H₂C(7)), 4.0-5.5 (señal amplia, 1H, NH), 6.60 (tipo-d, J = 7.8 Hz, 2H, H-C(2) y H-C(6)), 7.02-7.10 (m, 3H, H-C(3), H-C(5) y H-C(4')), 7.17 (m, 1H, H-C(3')), 7.33 (tipo-d, J = 9 Hz, 1H, H-C(5')).

MS: m/z 245 (M⁺), 230, 214, 194, 180.

15b): N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-N-cloroacetil-4-etilanilina



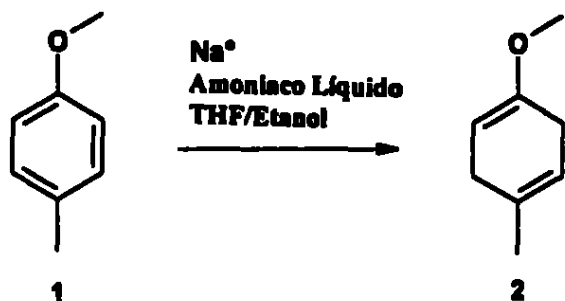
Una mezcla de N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-4-etilanilina (1.50 gramos), y cloruro de cloroacetilo (1.60 gramos) se calienta con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 20 minutos. Luego la mezcla se diluye con tolueno, y se extrae con dicarbonato de sodio acuoso dos veces. La fase orgánica se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación con sílice utilizando toluen y tolueno/acetato de etilo (9:1) como eluyente, proporcionando N-(2'-cloro-6'-metilfenil)-N-cloroacetil-4-etilanilina (1.54 gramos) como un líquido viscoso.

^1H -RMN (400 MHz, DMF-d₇, 140°C); 1.22 (t, 3H, CH₃-CH₂-), 2.32 (s, 3H, CH₃-C_{6'}); 2.65 (q, 2H, CH₃-CH₂-); 4.12, 4.18 (AB, 2H, CH₂-Cl); 7.22 y 7.31 (cada uno d, cada uno 2H, C-2,6-H y C-3,5-H); 7.3-7.5 (m, 3H, C-3',4',5'-H).

El producto del paso 5b se convierte de una manera similar al compuesto correspondiente de la fórmula I, sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1.

Los materiales de partida de 1-metoxi-4-metilciclohexa-1,4-dieno (2) y 1-metoxi-4-etilciclohexa-1,4-dieno (4) para los ejemplos XXX a YYY, se preparan de acuerdo con un procedimiento conocido en la literatura.

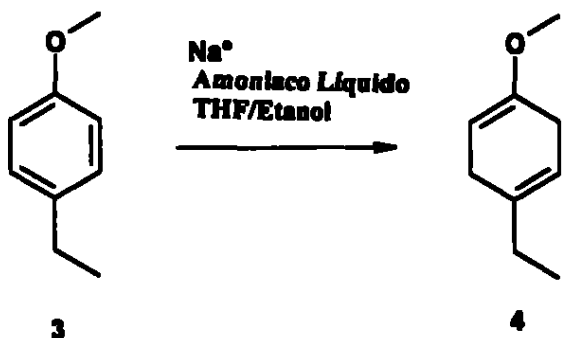
1-metoxi-4-metilciclohexa-1,4-dieno (2)



Preparación de acuerdo con un procedimiento conocido en la literatura:

- 5 G.S.R. Subba Rao, D.K. Banerjee, L. Uma Devi y Uma Sheriff, Australian Journal of Chemistry 1992, 45, páginas 187-203.

1-metoxi-4-etilciclohexa-1,4-dieno (4)

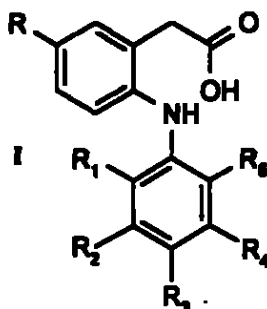


10

El compuesto 4 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento de la literatura dado anteriormente para 1-metoxi-4-metilciclohexa-1,4-dieno.

REIVINDICACIONES

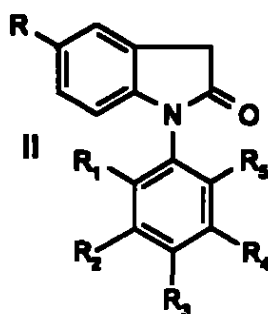
1. Un proceso para la producción de un compuesto de
5 la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
o un éster de profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

- 10 R es metilo o etilo;
R₁ es cloro o flúor;
R₂ es hidrógeno o flúor;
R₃ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi-
lo, etoxilo, o hidroxilo;
15 R₄ es hidrógeno o flúor; y
R₅ es cloro, flúor, trifluorometilo, o metilo,
en el entendido de que R₁, R₂, R₃, y R₄ no sean todos
flúor cuando R sea etilo y R₃ sea H;

el cual comprende hidrolizar una lactama de la fórmu-
20 la II:

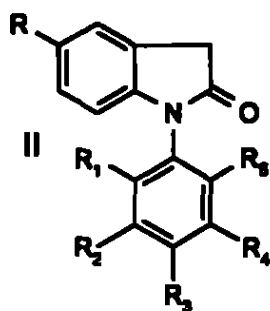


en donde los símbolos son como se definen anteriormente, con una base; y en el proceso anterior, si se desea, proteger temporalmente cualesquiera grupos reactivos que interfieran, y luego aislar el compuesto resultante de la invención; y si se desea, convertir el ácido carboxílico libre del compuesto de la fórmula I en un derivado de éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o si se desea, convertir el ácido libre de la fórmula I en una sal, o una sal resultante en el ácido libre o en otra sal.

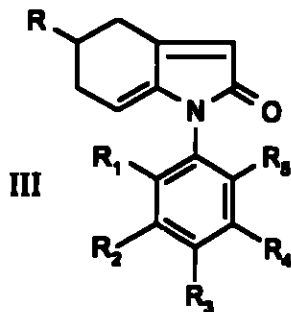
2. Un proceso seleccionado a partir de:

a) Un proceso para la producción de una lactama de la fórmula II:

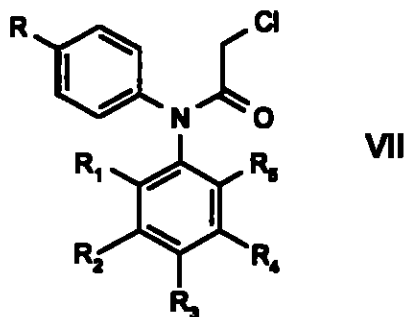
15



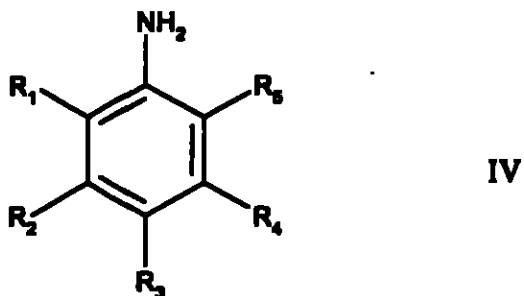
el cual comprende oxidar una lactama de la fórmula III:



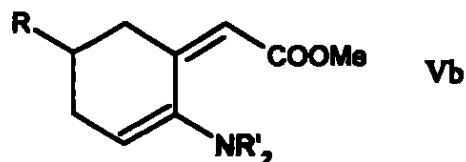
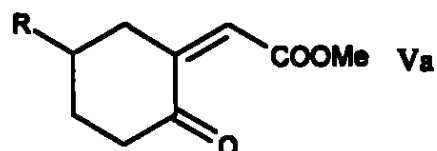
b) Un proceso para la producción de la lactama de la fórmula II como se define en a) anteriormente, el cual comprende la ciclación de un compuesto de la fórmula VII:



c) Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula III como se define anteriormente, el cual comprende acoplar un derivado de anilina de la fórmula IV:

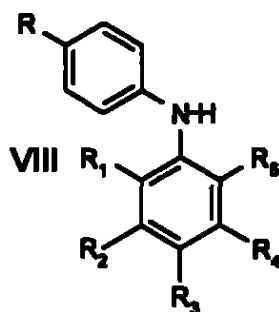


con un derivado de cicl hexanona de la fórmula Va,
un derivado de ciclohexeno sustituido por amina de la fórmula
Vb:



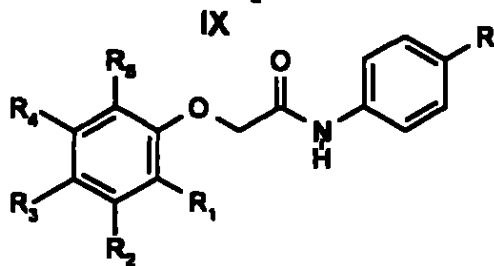
en donde R es etilo o metilo, y R' es alquilo infe-
rior o similar.

d) Un proceso para la producción de un compuesto de
la fórmula VII, el cual comprende la N-acilación de una difeni-
10 lamina de la fórmula VIII:

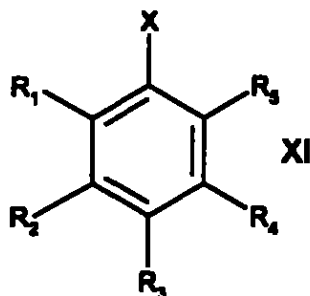


con un cloruro de haloacetilo.

e) Un proceso para la preparación de un compuesto
de la fórmula de la fórmula VIII, el cual comprende la rec nfi-
15 guración e hidrólisis de un compuesto de la fórmula IX:



f) Un proces para la producci3n de un compuest de la f3rmula VIII, el cual comprende acoplar un derivado de hal - benceno de la f3rmula XI con p-toluidina 6 4-etilanilina:



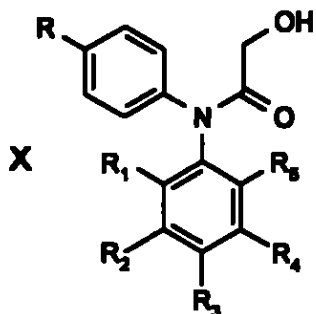
5

en donde X es un hal3geno,

g) Un proceso para la producci3n de un compuest de la f3rmula VIII como se define en d) anterior, el cual compren- de acoplar un derivado de anilina de la f3rmula IV como se de-
10 fine en c) anterior, con 4-bromotolueno 6 1-etil-4-bromobenceno.

h) Un proceso para la producci3n de un compuesto de la f3rmula VIII como se define en d) anterior, el cual compren- de la disociaci3n de un compuesto de la f3rmula X:

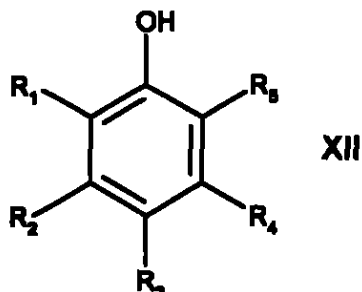
15



i) Un proceso para la formaci3n de un compuesto de

la fórmula X como se define en h) anterior, el cual comprende la reconfiguración de un compuesto de la fórmula IX como se define en e) anterior.

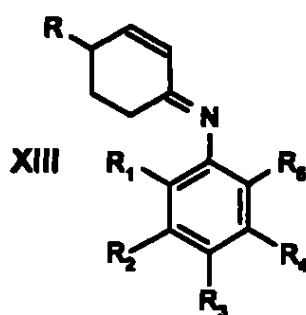
j) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula IX como se define en e) anterior, el cual comprende la alquilación de un compuesto de la fórmula XII:



con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida ó 2-cloro-N-(4-etilfenil)acetamida.

k) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula VIII como se define en d) anterior, el cual comprende la alquilación de un compuesto de la fórmula XII como se define en j) anterior con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida ó 2-cloro-N-(4-etilfenil)acetamida, seguida por reconfiguración y disociación.

l) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula VIII como se define en d) anterior, el cual comprende la oxidación del compuesto correspondiente de la fórmula XIII (o un tautómero del mismo):

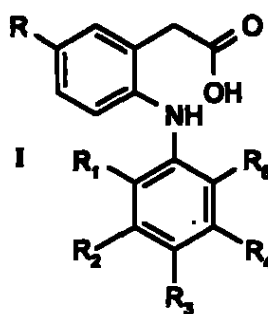


m) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula XIII como se define en l) anterior, el cual comprende acoplar 1-metoxi-4-metilciclohexa-1,4-dieno ó 1-metoxi-4-etilciclohexa-1,4-dieno con un derivado de anilina de la fórmula IV como se define en c) anteriormente, y

n) un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula VIII como se define en d) anterior, el cual comprende acoplar 1-metoxi-4-metilciclohexa-1,4-dieno ó 1-metoxi-4-etilciclohexa-1,4-dieno con un derivado de anilina de la fórmula IV como se define en c) anterior, seguido por oxidación,

en donde los símbolos son como se definen en la reivindicación 1.

3.) Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1:



el cual comprende uno o más de los procesos a) a n) definidos en la reivindicación 2, y opcionalmente un proceso de acuerdo con la reivindicación 1.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3,
- 5 para la preparación de un compuesto seleccionado a partir de:
- ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-6'-metilanilino)fenilacético;
- ácido 5-metil-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)fenilacético;
- ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloroanilino)fenilacético;
- ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloroanilino)fenilacético, sal potási-
- 10 ca;
- ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloroanilino)fenilacético, sal sódica;
- ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético;
- ácido 5-metil-2-(2',6'-dicloro-4'-metilanilino)fenilacético ;
- ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-metilanilino)fenilacético;
- 15 ácido 5-metil-2-(2',4'-difluoro-6'-cloroanilino)fenilacético;
- ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-4',6'-dicloroanilino)fenilacético;
- ácido 5-metil-2-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilanilino)fenilacético;
- ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-6'-cloroanilino)fenilacético;
- 20 ácido 5-etil-2-(2'-cloro-6'-metilanilino)fenilacético;
- ácido 5-etil-2-(2',3',6'-trifluoroanilino)fenilacético;
- ácido 5-etil-2-(2',3',5',6'-tetrafluoro-4'-etoxianilino)fenilacético;
- ácido 5-etil-2-(2'-cloro-4',6'-difluoroanilino)fenilacético;
- 25 ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-6'-fluoroanilino)fenilacético;



ácido 5-etil-2-(2',4'-dicloro-6'-metilanilino)fenilacético ;

ácido 5-etil-2-(2'-fluoro-4'-cloro-6'-metilanilino)fenilacético;

ácido 5-etil-2-(2',4'-difluoro-6'-metilanilino)fenilacético;

5 ácido 5-etil-2-(2'-cloro-4'-fluoro-6'-metilanilino)fenilacético;

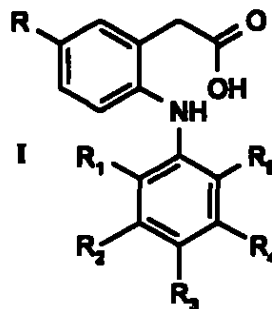
ácido 5-metil-2-(2'-cloro-4'-hidroxi-6'-fluoroanilino)fenilacético;

10 ácido 5-metil-2-(2'-fluoro-6'-trifluorometilanilino)fenilacético, y

ácido 5-metil-2-(2',4'-dicloro-6'-trifluorometilanilino)fenilacético,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 5. Un compuesto de la fórmula I, como se define en la reivindicación 1:

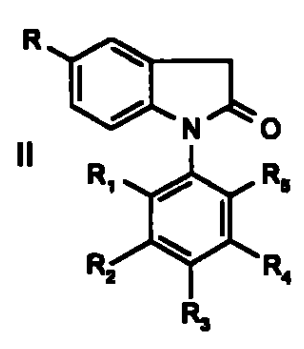


20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se prepara mediante un proceso como se define en la reivindicación

3.

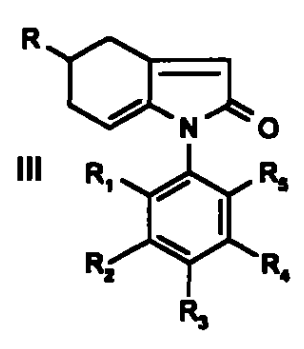
6. Un compuesto seleccionado a partir de:

a) un compuesto de la fórmula II:

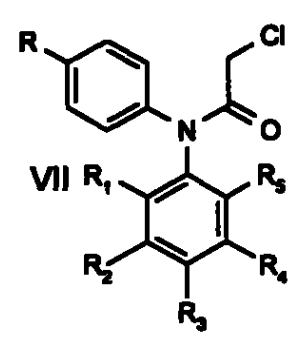


5

b) un compuesto de la fórmula III:

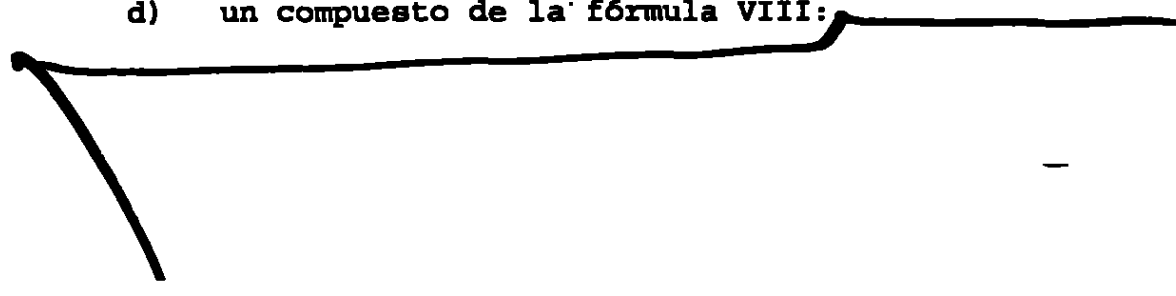


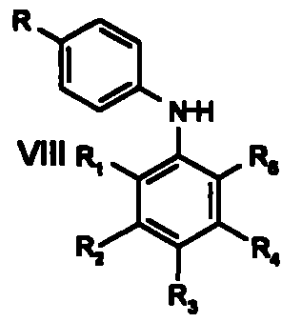
c) un compuesto de la fórmula VII:



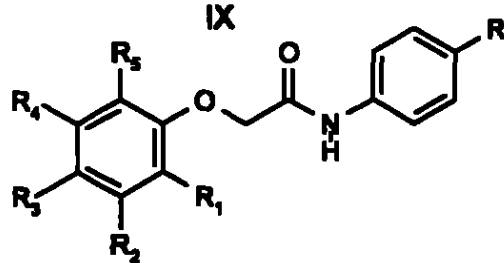
10

d) un compuesto de la fórmula VIII:

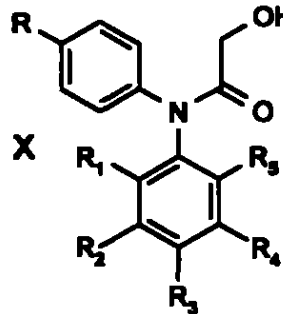




e) un compuesto de la fórmula IX:



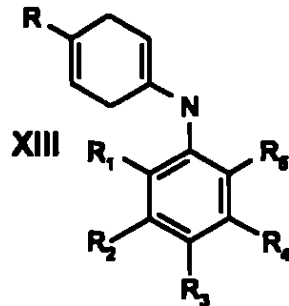
f) un compuesto de la fórmula X:



5

6

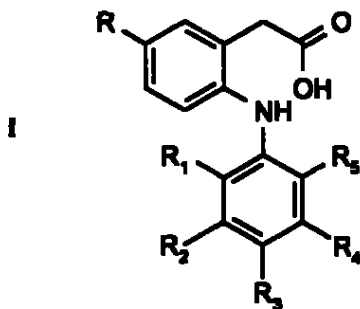
g) un compuesto de la fórmula XIII,



10 en donde los símbolos son como se definen en la reivindicación 1.

RESUMEN

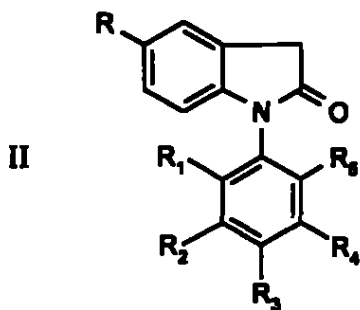
Un proceso para la producción de un compuesto de la
Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un
éster de profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

el cual comprende hidrolizar una lactama de la fórmula

II:



10

en donde los símbolos son como se definen, con una
base; y precursores del mismo, y procesos para la preparación de
los precursores. Los compuestos de la Fórmula I son compuestos
farmacéuticamente activos que son inhibidores selectivos de la
15 Ciclo-oxigenasa II.

R.

Se retiraron los folios 76 y 77
correspondientes a la tarjeta para
el archivo temático y a la tarjeta para
el archivo de propietario. cad 202010 nov 21/00

7

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

(21) No. SOLICITUD: 00-73348

(81) INT. CL: A61K 31/195

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 00-09-27

(71) SOLICITANTE: NOVARTIS AG
Domiciliada en Basilea, Suiza.

(30) PRIORIDAD: Sí
(31) No. DE SOLICITUD: 9822830.8

(72) INVENTORES: MURAT ACEMOGLU (Basilea, Suiza);
THOMAS ALLMENDINGER (Lörrach, Alemania);
JOHN VINCENT CALIENNI (Cranford, New Jersey, E.
U.A.); JACQUES CERCUS (Rixheim, Francia);
OLIVIER LOSELEUR (Saint-Louis, Francia);
GOTTFRIED SEDELMEIER (Schellstadt, Alemania);
DAVID XU (Whippany, New Jersey, E.U.A.).

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: Septiembre 27, 1999

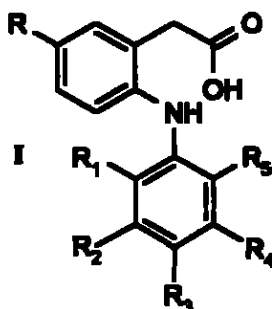
(33) PAÍS: GRAN BRETAÑA

(74) APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

(54) TÍTULO: PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDO FENILACÉTICO.

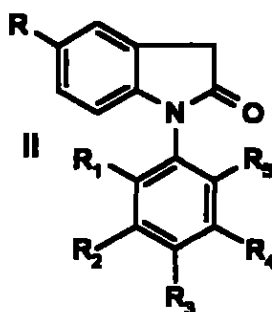
(67) RESUMEN:

La presente invención se relaciona con un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

R es metilo o etilo;
R₁ es cloro o flúor;
R₂ es hidrógeno o flúor;
R₃ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, o hidroxilo;
R₄ es hidrógeno o flúor; y
R₅ es cloro, flúor, trifluorometilo, o metilo,
en el entendido de que R₁, R₂, R₃, y R₄ no sean todos flúor cuando R sea etilo y R₃ sea H;
el cual comprende hidrolizar una lactama de la fórmula II:



en donde los símbolos son como se definen anteriormente, con una base; y en el proceso anterior, si se desea, proteger temporalmente cualesquiera grupos reactivos que interfieran, y luego aislar el compuesto resultante de la invención; y si se desea, convertir el ácido carboxílico libre del compuesto de la fórmula I en un derivado de éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o si se desea, convertir el ácido libre de la fórmula I en una sal, o una sal resultante en el ácido libre o en otra sal.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante — 1 []
- Nombre e identificación del Inventor — 1 []
- Título o nombre de la Invención — 1 []
- Descripción — 3 []
- Reivindicaciones — 63 []
- Resumen — 2 []
- Comprobante de Pago — 2 []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Radicación: 2000-07-27 10:25:11
Fecha (UTC): 2000-07-27 10:25:11
Trámite: 002 PATENTES D I REGISTRO/ 001 PRESENTE
Dependencia: 2000-07-27 10:25:11

**Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia**

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-73348.

Fecha: 29 de septiembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650
del libro de Protocolo N° 311, obra el
poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza.
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202022.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-73348

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|-----------------|-----------------|--|
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI [x] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [] | NO [x] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

BSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|---------------|-----------------|--|
| SI [] | NO [X] | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI [] | NO [X] | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Bogotá, D.C., 29 de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

87
79

1^o EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00 - 73348

Concepto Técnico no 1885 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31 /195

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | |
|--|---|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| • SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones. |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., Nov 21/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TÉCNICO N° 1885

EXPEDIENTE N° 0-73348

IPC A61K 31/195

- ✱ Debe tenerse en cuenta que el título de la solicitud debe definir en forma breve y precisa el objeto de la solicitud. Por este motivo, el título debe corregirse, ya que el objeto de la solicitud no es proceso para la producción de ácido fenilacético, sino un proceso para la producción de los ácidos 2-fenilamino-5-alquilfenilacéticos (compuestos de fórmula I).
- Debe tenerse en cuenta que el término "éster de profármaco" no permite precisar un compuesto químico específico. Por este motivo, debe suprimirse dicho término del capítulo reivindicatorio, o corregirse de forma tal que se especifique claramente el éster de profármaco que se desea proteger.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio.

Al corregir el título de la solicitud, debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Al corregir la reivindicación 1, debe corregirse el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático. Por este motivo, debe anexarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Bogotá D.C, 21 de noviembre de 2000

**Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010**

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-73348

AUTO 3459

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora JIMENA ESCOBAR URIBE como apoderada de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

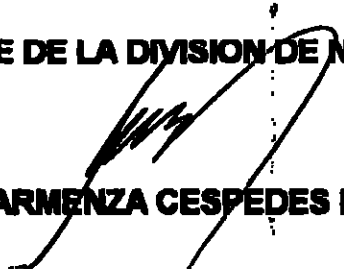
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérase al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementa los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 21 NOV. 2000

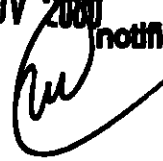
EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,
fecha.

23 NOV 2000

 notificado por anotación en estado de esta misma

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

~~13/4/2000~~