



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-067260- -00000-0000

Fecha: 2010-06-03 15:55:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-67260

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE INDOLINONA Y PROCEDIMIENTO PARA SU
FABRICACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-067260- -00000-0000

Fecha: 2010-06-03 15:55:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Joern MERTEN**
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

3. **Carsten REICHEL**
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

2. **Svenja RENNER**
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/066581

Fecha: 2 de diciembre de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/071524 A3

Fecha: 11 de junio de 2009

6

Título (54)

DERIVADOS DE INDOLINONA Y PROCEDIMIENTO PARA SU FABRICACIÓN

7

Clasificación Internacional (51) C07D 209/034

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

3 de diciembre de 2007

(31) Número de Solicitud

07122123.8

9

Comprobante de pago No.: 10-37.684

Fecha: 10 de mayo de 2010

10

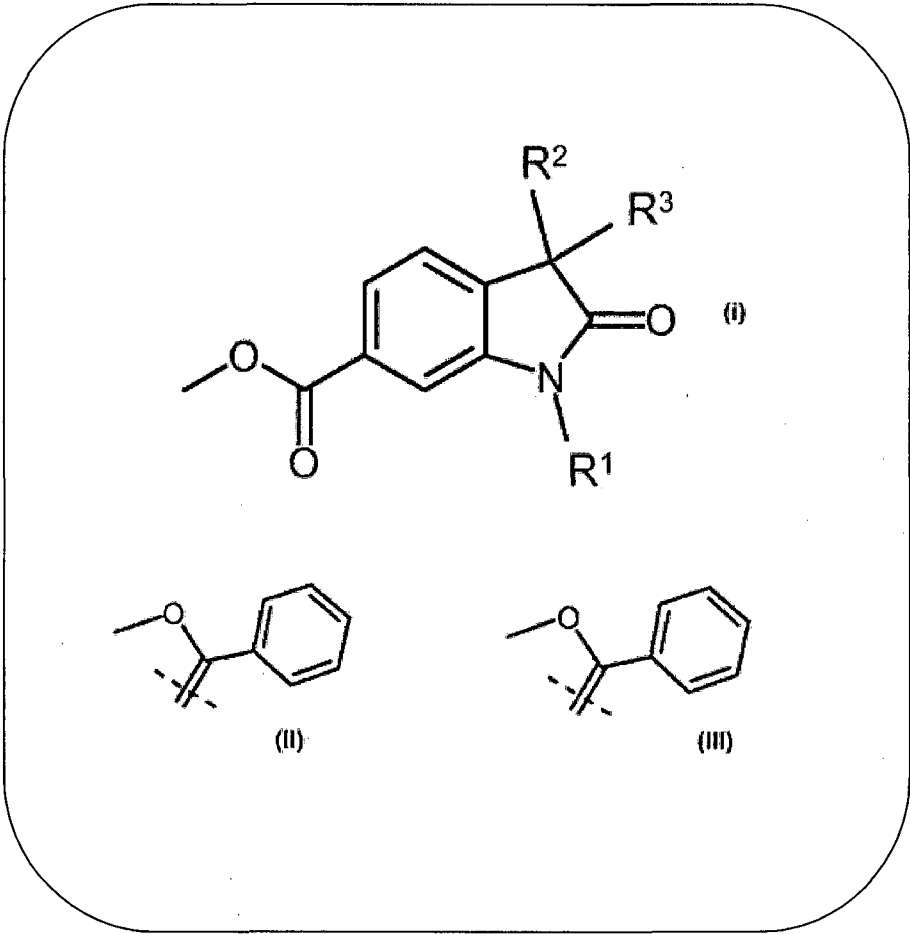
Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4
4**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/071524 A3

Descripción:

Páginas 23 en el idioma original

Páginas 25 en español

Reivindicaciones: Número (s) 10

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz. -----

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----- está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD HUBER -----

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

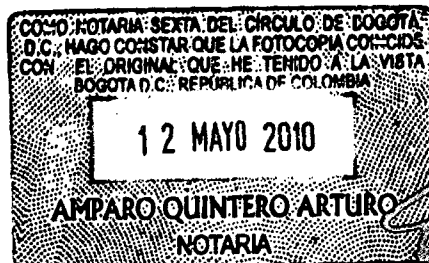
RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

Derechos para la Nación
Fondo Rotatorio
Tasa consular

US \$ 6.-
US \$ 100.-
US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60



PAGADO





COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

12 MAYO 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

ARTICULO 30 DEL CODIGO DE PROCEDIMIENTO PENAL

LA NOTARIA

12

1-2045133 AOUT

BOGOTA D.C. 12 MAYO 2010

ANTAFI DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

P. Escobar

12 MAYO - 11 A.M. 44

CAVELIER ABOGADOS
EDIFICIO SISA
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs,
trademarks, commercial names, trade emblems,
slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños
industriales, marcas de fábrica, nombres
comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY 9255
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, sean o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, consumer protection, oppositions or observations, administrative and judicial nullity, infringement, tutela, measures of precaution, industrial secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and processes that we promote or are promoted against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, transact, conciliate, admit the facts of the case, desist, receive, renounce, and ratify the acts done by agents of the office.

NOTARIA BERTHA DEL CARMEN DE BOGOTÁ
HAY CONSTANCIA DE LA FOTOCOPIA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ, D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
12 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO ARTUÑO
NOTARIA

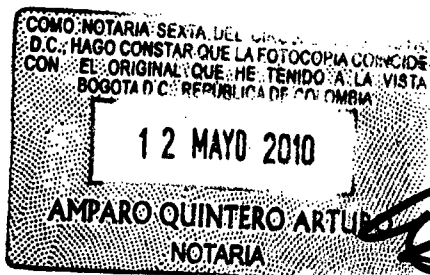
Given and signed this/Dado y firmado hoy Ingelheim am Rhein, 12.12.1995
BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH
in/en
ppa. ppa.
Dr. Dieter Laudien Dr. Gerhard Huber
Signature Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

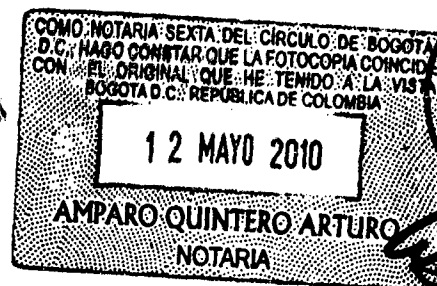
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

[Signature]
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

©
W

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861 *in*



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

995

[Signature]
Amtsinspektor

88

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO FERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

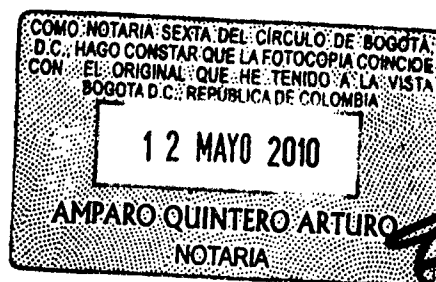
Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

1



9
9

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:) El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

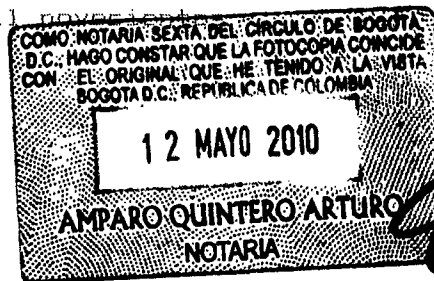
(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil noventa y cinco

2



10 p

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

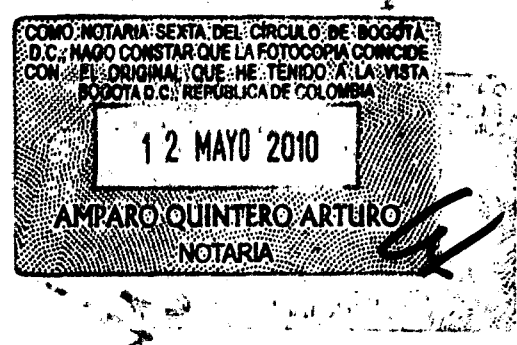
Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKost0 del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas anteriormente por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 169 de 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE BERNER
TRADUCTORA E INTERPRETE CERTIFICADA
C.C. 1599 Ministerio de Justicia
Luz Arriaga de Berner



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C.

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
OCURRENTO CLERICAL
LAS FUNCIONES

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

1-2 MAYO 2010

ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TELEFAX: (57) (1) 2219850
TELEX: 45479 CAVÉ CÓ
(23)7407375 CAVÉ UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

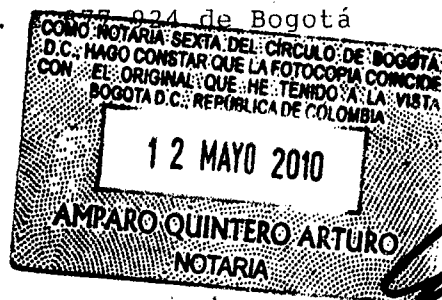
C.C. No. 438.019 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció(eron)

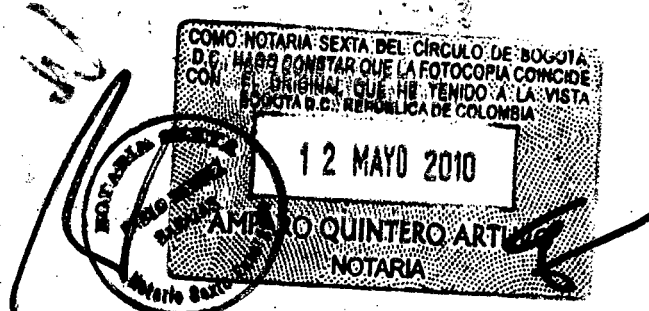
quien(es) exhibió(ron) la(s)

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

San Calo

Emilio F...



CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

12
12

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

Emilio Ferrero

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

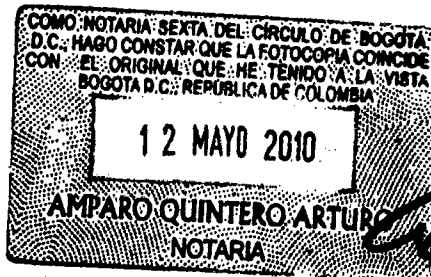
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

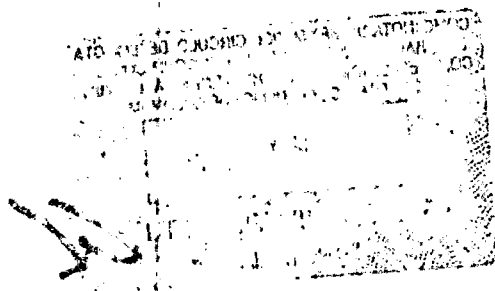
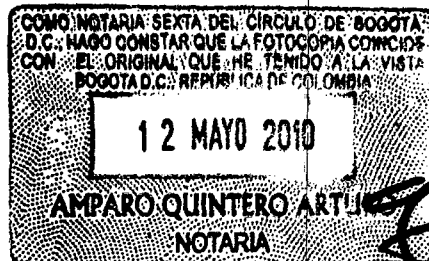
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante el **03 NOV 2009**
 NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
 BOGOTÁ D.C.
 Comparecieron *Emilio Fierro*
Rosa Clemencia de
Alvarado
 Quien(es) exhibieron la(s) C.C.
C.C. 38.014.173.142
C.C. 35.456.047.0273
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fierro
Rosa Clemencia de Alvarado



Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged,
the undersigned (the "Assignors")

Joern MERTEN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Svenja RENNER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Carsten REICHEL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"INDOLINONE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THEIR MANUFACTURE"

for which a first application was filed in Europe

Serial No.: **EP 07122123.8**

Filing Date: **Dec. 03, 2007**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following
territories:

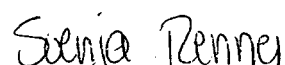
**Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India,
Indonesia, Mexico, Nigeria, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay,
Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates**

aforesaid without any restriction whatever.

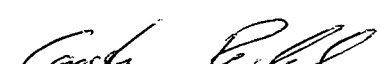
Done and signed at


Joern MERTEN

04/28/2010
Date


Svenja RENNER

04/28/2010
Date


Carsten REICHEL

04/28/2010
Date

UR.Nr. 905/2010

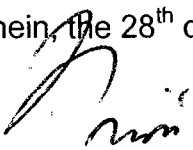
It is herewith certified that above signatures of

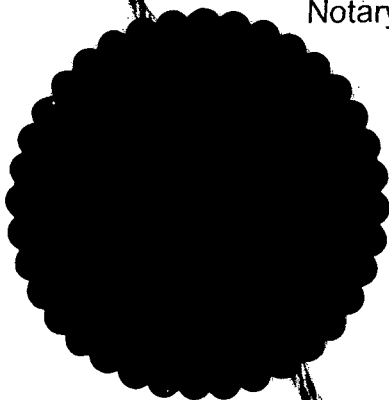
- Mr. Dr. Jörn **M e r t e n**, born 12th day of March 1976, residing at 55435 Gau-Algesheim, Wallstraße 25,
- Mrs. Svenja **R e n n e r**, born 27th day of January 1976, residing at 55444 Eckenroth, Hauptstraße 16,
- Mr. Carsten **R e i c h e l**, born 01st day of December 1972, residing at 55494 Rheinböllen, Soonwaldstraße 26,

personally known,

were duly given in my presence.

Ingelheim am Rhein, the 28th day of April 2010 /Ge

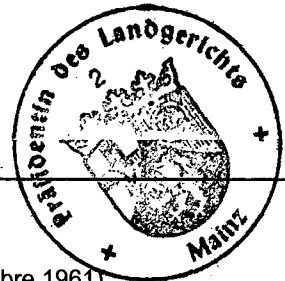
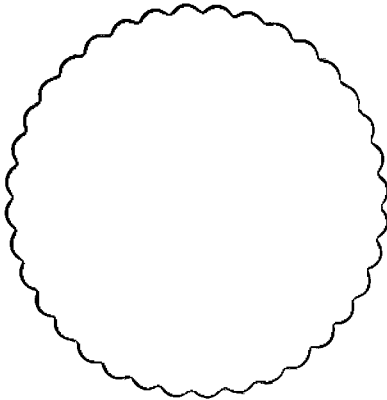

Notary



Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 28th day of April 2010 /Ge

Notary



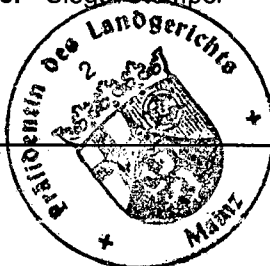
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz
6. am 03.05.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 855/2010
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



Marliese Dicke
Marliese Dicke

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert: 3.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 03.05.10

Heppes-Schwarz
Heppes-Schwarz

Amtsinspektorin

15

La presente traducción oficial No. 0064/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán, que acompaña a la Certificación Notarial No. 905/2010 en idioma inglés, en un DOCUMENTO DE CESIÓN.

Cuenta de Gastos:

Tasa por impartir la legalización

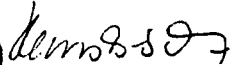
Valor: 3.000,00 €

JVKostO¹ del. 26.7.1957

en conexión con § 45 KostO²

Tasa: 10,00 €

Maguncia, 03.05.10


Heppes-Schwarz

Funcionaria Oficial

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill

3. en su calidad de Notario

4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Maguncia 6. el 3 de mayo de 2010

7. por la Presidenta del Tribunal Regional

8. bajo el No. 855/2010

9. Sello/timbre

10. Firma




Marliese Dicke

SELLC: LA PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 31 de mayo de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUN - IVA 9:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

020488

Hernando Teneo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

18/10

TRADUCCION OFICIAL NO 395/2010.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

COPIA CERTIFICADA
CESIÓN DE LOS INVENTORES

Por buena y valiosa consideración cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, los suscritos (LOS CEDENTES):

Joern MERTEN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

Svenja RENNERT, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

Carsten REICHEL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, Ciudadano alemán.

Inventores de la invención relacionada con:

"DERIVADO DE INDOLINONA Y PROCEDIMIENTO PARA SU FABRICACION"

para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa

Serie No. EP 07122123.8

Fecha de radicación: 3 de Diciembre de 2007

Por medio del presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés en el mismo a favor de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

Sociedad domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, a quien se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios:

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, México, Nigeria, Pakistán, Perú, Sur Africa, Taiwan, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, Estados Miembros del GCC y los Emiratos Arabes Unidos. Arriba mencionados, sin restricción de ningún tipo.



LP
12

TRADUCCION OFICIAL NO 395/2010.-

Dado y firmado por: JOERN MERTEN, el 28 de Abril de 2010

Dado y firmado por SVENJA RENNER, el 28 de abril de 2010

Dado y firmado por CARSTEN REICHEL, el 28 de Abril de 2010

UR. NO. 905/2010

Certifico que las firmas de:

- Señor Doctor JÖRN MERTEN, nacido el 12 de Marzo de 1976, residente en 55435 Gau-Algesheim, WallstraBe 25
- Señora SVENJA RENNER, nacida el 27 de Enero de 1976, residente en 55444 Eckenroth, HauptstraBe16,
- Señor CARSTEN REICHEL, nacido el 1 de Diciembre de 1972, residente en 55494 en Rheinböllen, SoonwaldstraBe 26

A quienes conozco personalmente y firmaron en mi presencia.

Ingelheim am Rhein, 28 de Abril de 2010.

FIRMADO: Ilegible, Notario

HAY SELLO DEL NOTARIO.

Por medio del presente se certifica la conformidad de la copia que precede con el original. Ingelheim am Rhein, 28 de Abril de 2010.

FIRMADO: Ilegible, Notario

HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE APOSTILLA NO. 855/2010 FIRMADA POR HORST HEINTSKILL, NOTARIO EN INGELHEIM AM RHEIN, DEL 3 DE MAYO DE 2010.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



18
i3

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 June 2009 (11.06.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/071524 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 209/34 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/066581

(22) International Filing Date:

2 December 2008 (02.12.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

07122123.8 3 December 2007 (03.12.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MERTEN, Joern** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **RENNER, Svenja** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **REICHEL, Carsten** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Agents: **HAMMANN ET AL., Heinz et al.**; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

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

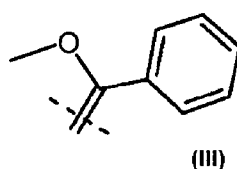
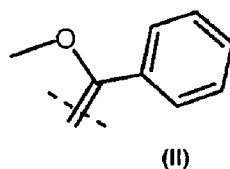
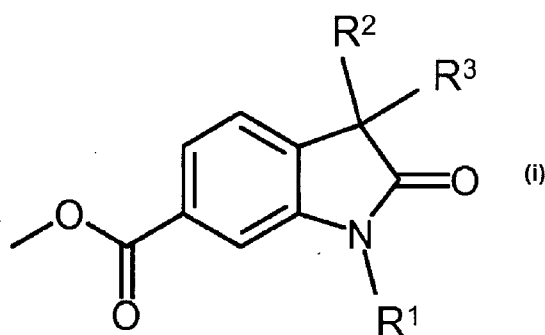
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

[Continued on next page]

(54) Title: INDOLINONE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THEIR MANUFACTURE



(57) Abstract: The present invention relates to specific indolinone derivatives, namely the compounds of formula, in which R¹ represents an hydrogen atom or a group, and R² and R³ each represent an hydrogen atom or R² and R³ taken together represent a group, with the proviso that when R¹ represents an hydrogen atom R² and R³ taken together represent a group, and to a process for their manufacture.

WO 2009/071524 A3

19
19

WO 2009/071524 A3 

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(88) Date of publication of the international search report:
1 October 2009

20.20

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 June 2009 (11.06.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/071524 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 209/34 (2006.01)

(74) Agents: HAMMANN ET AL., Heinz et al.; c/o
Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/066581

(22) International Filing Date:
2 December 2008 (02.12.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07122123.8 3 December 2007 (03.12.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
am Rhein (DE).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

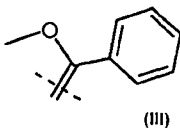
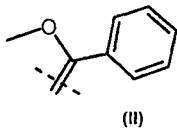
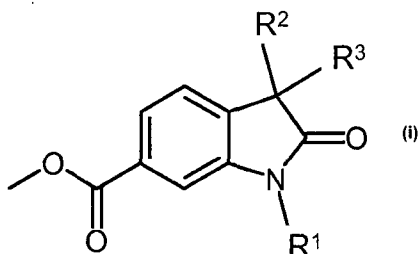
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MERTEN, Joern
[DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents,
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
RENNER, Svenja [DE/DE]; Boehringer Ingelheim
GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingel-
heim am Rhein (DE). REICHEL, Carsten [DE/DE];
Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Published:

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

(54) Title: INDOLINONE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THEIR MANUFACTURE



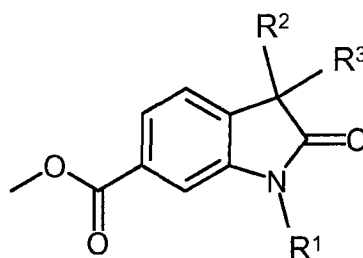
(57) Abstract: The present invention relates to specific in-
dolinone derivatives, namely the compounds of formula, in
which R¹ represents an hydrogen atom or a group, and R² and
R³ each represent an hydrogen atom or R² and R³ taken to-
gether represent a group, with the proviso that when R¹ repre-
sents an hydrogen atom R² and R³ taken together represent a
group, and to a process for their manufacture.

WO 2009/071524 A2

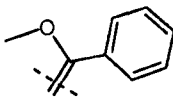
INDOLINONE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THEIR MANUFACTURE

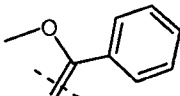
5

The present invention relates to specific indolinone derivatives, namely the compounds of formula



10 in which R¹ represents an hydrogen atom or a Cl-CH₂-CO-group, and R² and R³ each represent an hydrogen atom or R² and R³ taken

together represent a  group, with the proviso that when R¹ represents an hydrogen atom R² and R³

taken together represent a  group,

15

and to a process for their manufacture.

The above mentioned indolinone derivatives are useful intermediates for the synthesis of drug substances, such as those disclosed for example in the

20 following patent applications: WO 01/027081, WO 04/013099, WO 04/017948, WO 04/096224 and WO 06/067165. These patent applications disclose drug substances and the use of these drug substances or of a pharmaceutically acceptable thereof in a pharmaceutical composition to treat oncological or non-oncological diseases via inhibition of the proliferation of target cells, alone or in

25 combination with further therapeutic agents. The mechanism of action by which the proliferation of the target cells occurs is essentially a mechanism of

inhibition of several tyrosine kinase receptors, and especially an inhibition of the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR).

Although the above-mentioned patent applications already describe a process
5 to manufacture the drug substances, an object of the present invention is a new
and improved process for the manufacture of intermediates useful for the
synthesis of said drug substances. Hence, the process in accordance with the
present invention presents amongst others the following remarkable
advantages when compared to the processes already described in the prior art.

10

A first advantage is the higher overall yield which can be obtained via the new
and improved process. This higher overall yield represents an improvement in
the overall efficiency of the process. This implies also an economic advantage.

15 A second advantage is that the new and improved process in accordance with
the present invention is more friendly towards the environment than the
processes already known from the prior art. This advantage is based on the fact
that the process steps are conducted at higher concentrations.

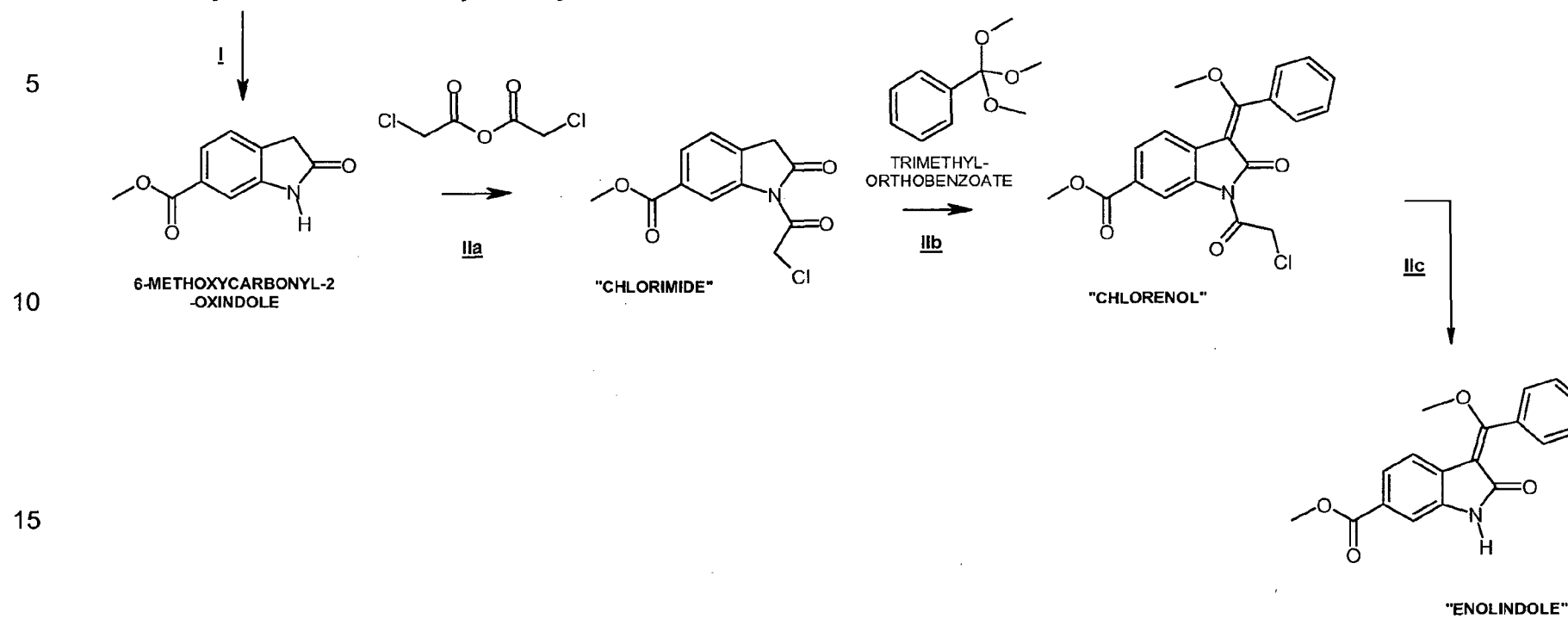
20 A third advantage which can be pointed out is the large scale production
appropriateness of the new and improved process in accordance with the
present invention. This appropriateness is characterized by the presence of
robust reaction steps, i.e. reaction steps which are less sensitive to the inputs.

25 These advantages ensure the required high purity of the active pharmaceutical
active ingredient.

The process in accordance with the present invention is shown in the following
General Synthesis Scheme 1.

General Synthesis Scheme 1

Synthesis of 6-methoxycarbonyl-2 oxindole



The following nomenclature is used throughout the present invention.

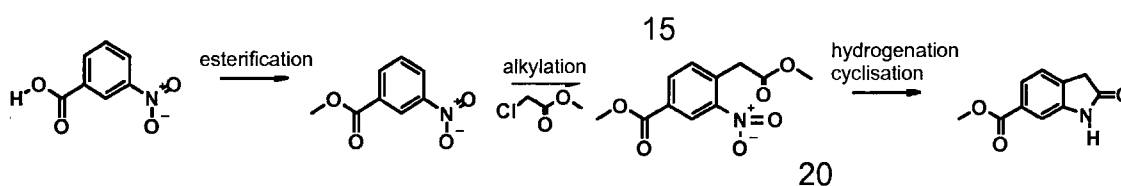
Custom name used in present patent application	Corresponding IUPAC name
"CHLORIMIDE"	methyl 1-(chloroacetyl)-2-oxindoline-6-carboxylate
"CHLORENOL" (E or Z isomer)	methyl 1-(chloroacetyl)-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxindoline-6-carboxylate
"ENOLINDOLE" (E or Z isomer)	methyl 3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxindoline-6-carboxylate

Thus, in accordance with the present invention, the process comprises the
5 following steps.

I. Synthesis of the 6-methoxycarbonyl-2-oxindole

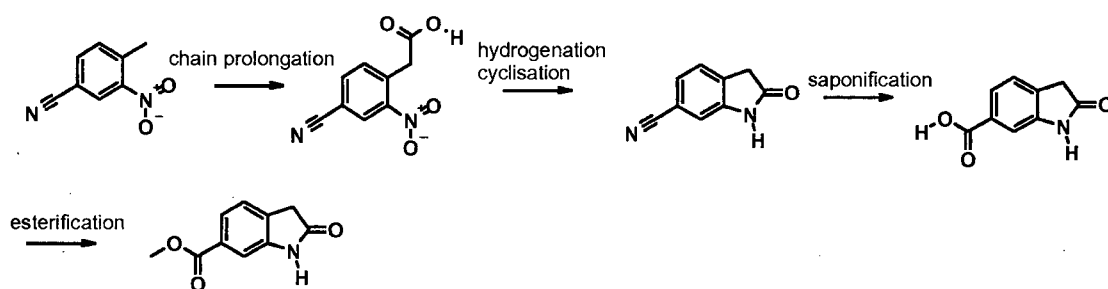
The 6-methoxycarbonyl-2-oxindole may be synthesized in accordance with the
10 processes shown in following synthesis schemes A or B. These processes have already been described in the prior art.

Synthesis scheme A



Hence, the 6-methoxycarbonyl-2-oxindole is obtainable by a three-step
procedure consisting of an esterification of 3-nitro-benzoic acid, followed
by an electrophilic substitution using chloroacetic acid methyl ester,
25 leading to 4-methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoic acid methyl ester,
and to a final hydrogenation-intramolecular amidation sequence.

Synthesis scheme B

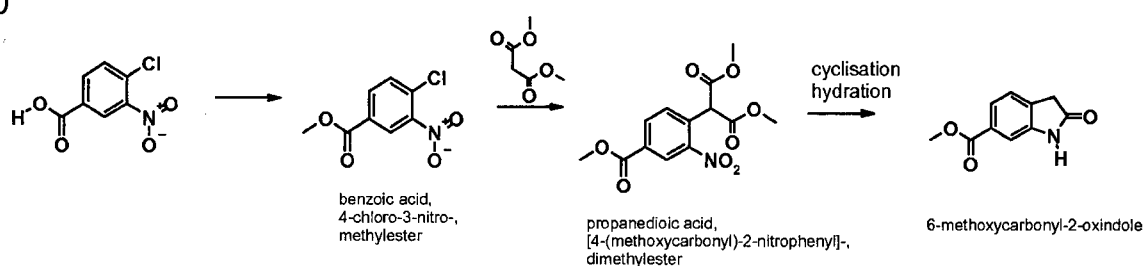


The 6-methoxycarbonyl-2-oxindole is also obtainable by the above four-step procedure. Starting with the chain prolongation of 4-methyl-3-nitrobenzonitrile and reductive cyclisation of the resulting (4-cyano-2-nitrophenyl)acetic acid to the oxindole scaffold, the synthesis is concluded by the saponification of the nitrile group and the subsequent esterification of the carboxylic acid functionality.

Alternatively, the 6-methoxycarbonyl-2-oxindole may also be synthesized in accordance with the process to synthesize 2-oxindoles described in US patent 6,469,181.

Alternatively, the 6-methoxycarbonyl-2-oxindole may be synthesized in accordance with the process shown in the following synthesis scheme C.

Synthesis scheme C



The steps of this synthesis scheme C, which is also an object of the present invention, will be further described in the following experimental Example 1, which shall not be construed as a limitation of the present invention.

10.
26

IIa. Reaction of the 6-methoxycarbonyl-2-oxindole with chloroacetic anhydride to obtain the "chlorimide" (methyl 1-(chloroacetyl)-2-oxoindoline-6-carboxylate)

5 The reaction of 6-methoxycarbonyl-2-oxindole with chloroacetic anhydride or another appropriately activated chloroacetic acid derivative, e. g. chloroacetyl chloride, is preferably carried out in a high boiling and aprotic solvent, for instance toluene, xylene or butyl acetate, at a temperature of about 80 °C to about 130 °C.

10 The crystallisation is initiated by addition of a non-polar solvent, for instance cyclohexane or methyl cyclohexane, at a temperature of about 80 °C to about 100 °C, and completed at a temperature of about -5 °C to room temperature. The solid is collected, washed, preferably with polar solvents such as alcohols, most preferably methanol, and dried, to generate the "chlorimide" compound.

15 The alkylating agents such as chloroacetyl chloride or chloroacetic anhydride may be purchased from different sources. A supplier of large amounts of chloroacetic anhydride is, for example, SF-Chem (Switzerland).

20 The above reaction step IIa and the product of the reaction, i.e. the "chlorimide" (methyl 1-(chloroacetyl)-2-oxoindoline-6-carboxylate), are also an object of the present invention.

IIb. Reaction of the "chlorimide" with trimethylorthobenzoate to obtain the
25 "chlorenol" (methyl 1-(chloroacetyl)-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate)

The reaction of the methyl 1-(chloroacetyl)-2-oxoindoline-6-carboxylate with trimethylorthobenzoate is carried out in a high boiling and aprotic solvent such
30 as butyl acetate, *N,N*-dimethylformamide, xylene or preferably toluene, at temperatures of about 100 °C to about 140 °C. The reaction is mediated by methanol scavengers such as acetic anhydride. In the course of the reaction, volatile parts can be distilled off with or without replacement of the removed parts by the reaction solvent. The crystallisation is finished at ambient

temperature to about -10 °C. The solid is collected and washed, preferably with solvents such as toluene, xylene and/or ethyl acetate. After drying, the "chlorenol" compound is obtained.

- 5 Acetic anhydride may be purchased from different sources.
Trimethylorthobenzoate may be purchased from AMI Drugs & Speciality Chemicals India Inc.

The above reaction step IIb and the product of the reaction, i.e. the "chlorenol" (methyl 1-(chloroacetyl)-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate), are also an object of the present invention.

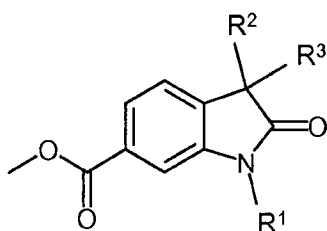
IIc. Reaction of the "chlorenol" with bases to obtain the "enolindole" (methyl-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate)

15 The base catalyzed dechloroacetylation of methyl-1-(chloroacetyl)-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate is carried out in protic solvents such as alcohols, e.g. isopropanol or preferably methanol, at temperatures of about 70 °C to ambient temperature. Inorganic bases such as alkali hydroxides or organic bases such as sodium methoxide may be used as catalysts. The crystallisation is finished at ambient temperature to about -10 °C. The solid is collected and washed, preferably with alcohols, most preferably methanol. After drying, the "enolindole" compound is obtained.

25 The above reaction step IIc and the product of the reaction, i.e. the "enolindole" (methyl-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate), are also an object of the present invention.

30 A first object of the present invention is thus a compound of formula

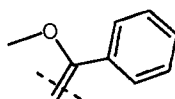
18
23



in which R¹ represents an hydrogen atom or a Cl-CH₂-CO-group,
and R² and R³ each represent an hydrogen atom or R² and R³ taken

5

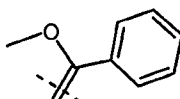
together represent a



group,

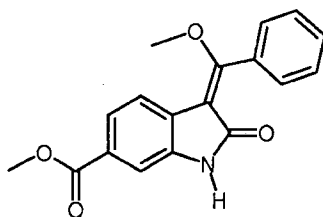
with the proviso that when R¹ represents an hydrogen atom R² and R³

taken together represent a



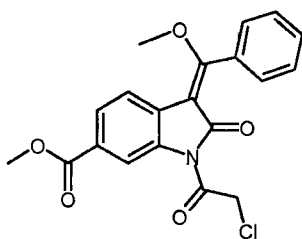
group.

A further object of the present invention is the compound of formula

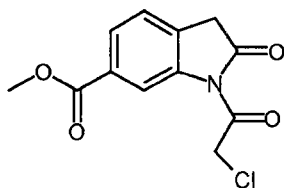


10

A further object of the present invention is the compound of formula



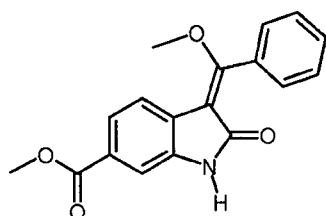
A further object of the present invention is the compound of formula



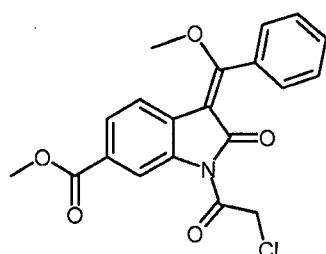
15

29
29

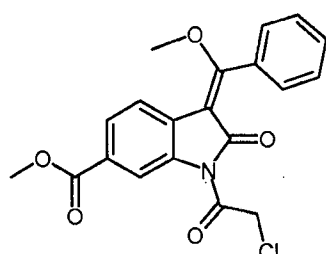
A further object of the present invention is the following process D for the manufacture of a compound of formula



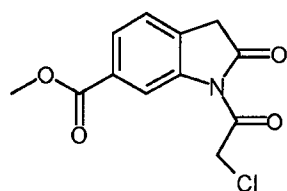
- 5 which comprises the step of base catalyzed dechloroacetylation of a compound of formula



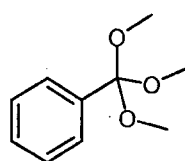
- 10 A further object of the present invention is the following process D1, based on the above process D, and in which the compound of formula



is obtained by reacting a compound of formula

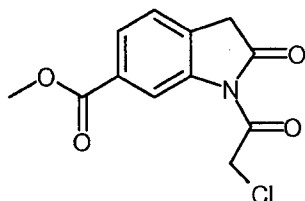


with a compound of formula

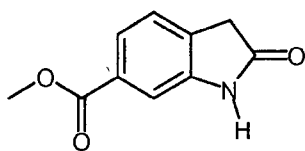


30
30

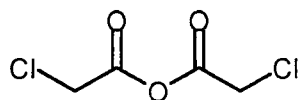
A further object of the present invention is the following process D2, based on the above process D1, and in which the compound of formula



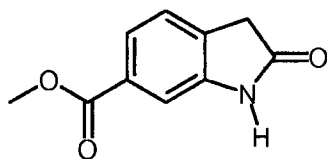
5 is obtained by reacting a compound of formula



with a compound of formula

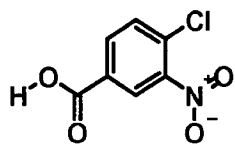


10 A further object of the present invention is the following process D3, based on the above processes D2, and in which the compound of formula



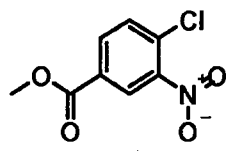
is obtained by the following steps:

(i) esterification of a compound of formula

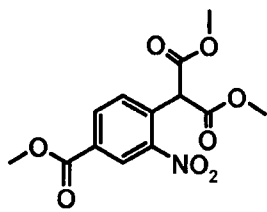


15

to obtain a compound of formula

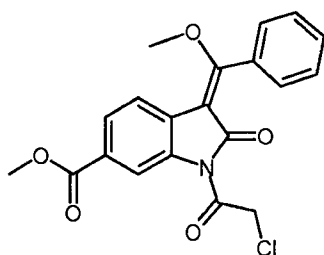


(ii) reacting the product of the reaction (i) with malonic acid dimethylester, to obtain a compound of formula

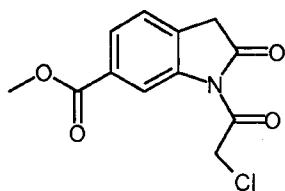


(iii) performing a cyclisation of the product of the reaction (ii) by a reaction of hydrogenation.

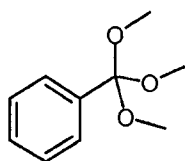
- 5 A further object of the present invention is a process for the manufacture of a compound of formula



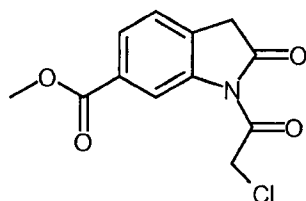
comprising the step of reacting a compound of formula



- 10 with a compound of formula

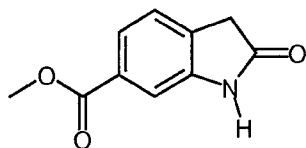


A further object of the present invention is a process for the manufacture of a compound of formula

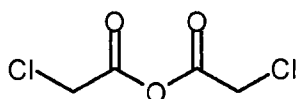


- 15

comprising the step of reacting a compound of formula



with a compound of formula



5

The present invention will be described in more details in the following by way of examples, which are illustrative of further embodiments and shall not construe a limitation of the invention.

- 10 In the following examples, the synthesis of the drug substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone, disclosed in WO 01/027081, WO 04/013099, WO 04/017948, WO 04/096224 and WO 06/067165, is described.
- 15 This synthesis is performed in accordance with the following General Synthesis Scheme 2.

34
34

In the above General Synthesis Scheme 2 and in the following Examples, the following nomenclature is used.

Custom name used in present patent application	Corresponding chemical name used in present patent application	Corresponding IUPAC name
"CHLORIMIDE"		methyl 1-(chloroacetyl)-2-oxoindoline-6-carboxylate
"CHLORENOL" (E or Z isomer)		methyl 1-(chloroacetyl)-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate
"CHLOROACETYL" "	chloracetyl-N-methyl-4-nitroaniline	N-(4-nitroanilino)-N-methyl-2-chloroacetamide
"NITROANILINE"		N-(4-nitrophenyl)-N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamide
"ANILINE"		N-(4-aminophenyl)-N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamide
"ENOLINDOLE" (E or Z isomer)		methyl 3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate
"ANILINO"	3-Z-[1-(4-(N-((4-methylpiperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone	methyl (3Z)-3-[[4-{methyl[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]amino}phenyl]amino](phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate

- 5 Example 1: Synthesis of the 6-methoxycarbonyl-2-oxindole in accordance with the process shown in synthesis scheme C.

Synthesis of benzoic acid, 4-chloro-3-nitro-, methylester

- 10 20kg of 4-chloro-3-nitro-benzoic acid (99,22mol) is suspended in 76L methanol. 5,9kg thionylchloride (49,62mol) is added within 15 minutes and refluxed for about 3 hours. After cooling to about 5°C, the product is isolated by centrifugation and drying at 45°C.
Yield: 19,0kg (88,8% of theoretical amount)

~~32~~
35

Purity (HPLC): 99,8%

Synthesis of propanedioic acid, [4-(methoxycarbonyl)-2-nitrophenyl]-, dimethylester

5

12,87kg of malonic acid, dimethylester (97,41mol) is added to a hot solution (75°C) of 10,73kg sodium-tert.amylate (97,41mol) in 35L 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP). A solution of 10kg benzoic acid, 4-chloro-3-nitro-, methylester (46,38mol) in 25L 1-methyl-2-pyrrolidinone is added at 75°C. After stirring for 1.5 hours at about 75°C and cooling to 20°C, the mixture is acidified with 100L diluted hydrochloric acid to pH 1. After stirring for 1.5 hours at about 5°C, the product is isolated by centrifugation and drying at 40°C.

10

Yield: 13,78kg (95,4% of theoretical amount)

15

Purity (HPLC): 99,9%

Synthesis of 6-methoxycarbonyl-2-oxindole

A solution of 13kg propanedioic acid, [4-(methoxycarbonyl)-2-nitrophenyl]-, dimethylester (41,77mol) in 88L acetic acid is hydrogenated at 45°C and under 40-50 psi in the presence of 1,3kg Pd/C 10%. After standstill of the hydrogenation, the reaction is heated up to 115°C for 2 hours. The catalyst is filtered off and 180L water is added at about 50°C. The product is isolated after cooling to 5°C, centrifugation and drying at 50°C.

20

25

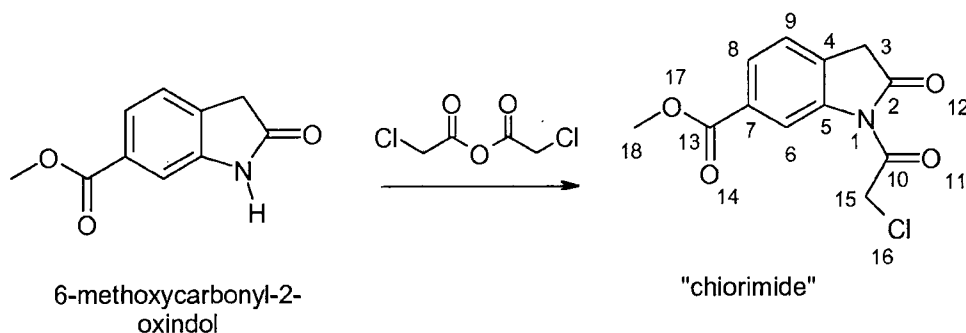
Yield: 6,96kg (87,2% of theoretical amount)

Purity (HPLC): 99,8%

Example 2: Synthesis of the "chlorimide" (methyl-1-(chloroacetyl)-2-

30

oxoindoline-6-carboxylate)



Method 1

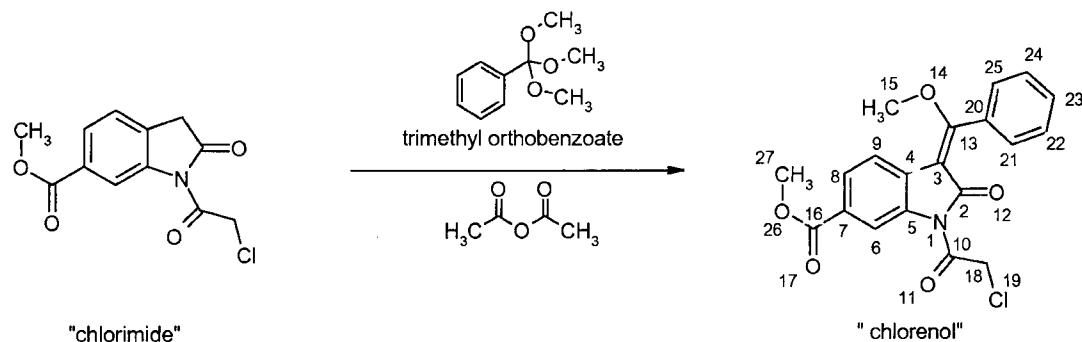
6-methoxycarbonyl-2-oxindole (400 g; 2,071 mol) is suspended in toluene (1200 ml) at room temperature. Chloroacetic anhydride (540 g; 3,095 mol) is added to this suspension. The mixture is heated to reflux for 3 h, then cooled to 80 °C and methyl cyclohexane (600 ml) is added within 30 min. The resulting suspension is further cooled down to room temperature within 60 min. The mother liquor is separated and the solid is washed with ice cold methanol (400 ml). The crystals are dried to afford 515,5 g (93,5 %) of the "chlorimide" compound as a white solid. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,66 (s, 1 H, 6-H); 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, 8-H); 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, 9-H); 4,98 (s, 2 H, 15-H₂); 3,95 (s, 3 H, 18-H₃); 3,88 (s, 2 H, 3-H₂). ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 174,7 (C-2); 36,0 (C-3); 131,0 (C-4); 140,8 (C-5); 115,7 (C-6); 128,9 (C-7); 126,1 (C-8); 124,6 (C-9); 166,6 (C-10); 165,8 (C-13); 46,1 (C-15); 52,3 (C-18). MS: m/z 268 (M+H)⁺. Anal. calcd. for C₁₂H₁₀ClNO₄: C, 53.85; H, 3.77; Cl, 13.25; N, 5.23. Found: C, 52.18; H, 3.64; Cl, 12.89; N, 5.00.

Method 2

6-methoxycarbonyl-2-oxindole (10 g; 0,052 mol) is suspended in *n*-butyl acetate (25 ml) at room temperature. To this suspension a solution of chloroacetic anhydride (12,8 g; 0,037 mol) in *n*-butyl acetate (25 ml) is added within 3 min. The mixture is heated to reflux for 2 h, then cooled to 85 °C and methyl cyclohexane (20 ml) is added. The resulting suspension is further cooled down to room temperature and stirred for an additional 2 h. The mother liquor is separated and the solid is washed with methanol (400 ml) at ambient temperature. The crystals are dried to afford 12,7 g (91,5 %) of the "chlorimide" compound as a slightly yellow solid.

27
3x

Example 3: Synthesis of the "chlorenol" (methyl-1-(chloroacetyl)-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate)



5 Method 1

- Methyl-1-(chloroacetyl)-2-oxoindoline-6-carboxylate (12,0 g; 0,045 mol) is suspended in toluene (60 ml) at ambient temperature. Acetic anhydride (16,2 g; 0,157 mol) is added to this suspension. The mixture is heated to not less than 104 °C and trimethyl orthobenzoate (20,0 g; 0,108 mol) is added within 60 min.
- 10 During the addition period and subsequent stirring at the same temperature for 3 h, volatile parts of the reaction mixture are distilled off. The concentration of the reaction mixture is kept constant by replacement of the distilled part by toluene (40 ml). The mixture is cooled down to 5 °C, stirred for an additional 1 h and filtrated. The solid is subsequently washed with toluene (14 ml) and with a
- 15 mixture of toluene (8 ml) and ethyl acetate (8 ml). After drying, 16,3 g (91,7 %) of the "chlorenol" compound are isolated as slightly yellow crystals. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,73 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, 6-H); 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, 9-H); 7,90 (dd, J = 8,1; 1,5 Hz, 1 H, 8-H); 7,61 – 7,48 (m, 5 H, 21-H, 22-H, 23-H, 24-H, 25-H); 4,85 (s, 2 H, 18-H₂); 3,89 (s, 3 H, 27-H₃); 3,78 (s, 3 H, 15-H₃). ¹³C-
- 20 NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 165,9 (C-2 + C16); 103,9 (C-3); 127,4; 128,6; 130,0; 135,4 (C-4 + C-5 + C-7 + C-20); 115,1 (C-6); 126,1 (C-8); 122,5 (C-9); 166,7 (C-10); 173,4 (C-13); 58,4 (C-15); 46,4 (C-18); 128,6 (C-21 + C-22 + C-24 + C-25); 130,5 (C-23); 52,2 (C-27). MS: m/z 386 (M+H)⁺. Anal. calcd. for C₂₀H₁₆ClNO₅: C, 62.27; H, 4.18; Cl, 9.19; N, 3.63. Found: C, 62.21; H, 4.03; Cl,
- 25 8.99; N, 3.52.

Method 2

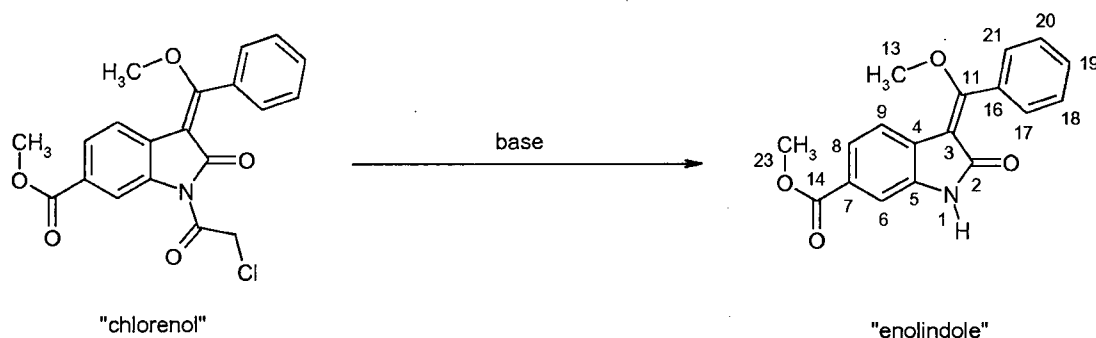
28
38

Methyl-1-(chloroacetyl)-2-oxoindoline-6-carboxylate (12,0 g; 0,045 mol) is suspended in xylene (60 ml) at ambient temperature. Acetic anhydride (16,2 g; 0,157 mol) is added to this suspension. The mixture is heated to reflux, trimethyl orthobenzoate (20,0 g; 0,108 mol) is added within 40 min and heating is maintained for an additional 4 h. The mixture is cooled down to 0 °C and the mother liquor is separated. The solid is subsequently washed with xylene (14 ml) and a mixture of xylene (8 ml) and ethyl acetate (8 ml). After drying 14,3 g (81,0 %) of the "chlorenol" compound are isolated as yellow crystals.

10 Method 3

Methyl-1-(chloroacetyl)-2-oxoindoline-6-carboxylate (12,0 g; 0,045 mol) is suspended in toluene (60 ml) at ambient temperature. Acetic anhydride (16,2 g; 0,157 mol) is added to this suspension. The mixture is heated to reflux, trimethyl orthobenzoate (20,0 g; 0,108 mol) is added within 40 min and heating is maintained for an additional 3 h. The mixture is cooled down to 0 °C and the mother liquor is separated. The solid is subsequently washed with toluene (14 ml) and a mixture of toluene (8 ml) and ethyl acetate (8 ml). After drying 15,3 g (87,3 %) of the "chlorenol" compound are isolated as fawn crystals.

20 Example 4: Synthesis of the "enolindole" (methyl-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate)



Method 1

A solution of potassium hydroxide (0,41 g, 0,006 mol) in methanol (4 ml) is added at 63 °C to a suspension of methyl-1-(chloroacetyl)-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate (8,0 g; 0,020 mol) in methanol (32 ml) C. The mixture is then stirred for 30 min, cooled to 0 °C and stirring is maintained for 2 h. After filtration, the solid is washed with methanol

(24 ml) and dried to afford 6,0 g (94,6 %) of the "enolindole" compound as yellow crystals. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (s, 1 H, 1-H); 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 9-H); 7,75 (m, 1 H, 8-H); 7,52 – 7,56 (m, 3 H, 18-H, 19-H, 20-H); 7,40 – 7,45 (m, 3 H, 6-H, 17-H, 21-H); 3,92 (s, 3 H, 23-H₃); 3,74 (s, 3 H, 13-H₃). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 168,8 (C-2); 107,4 (C-3); 130,8 (C-4); 138,2 (C-5); 109,4 (C-6); 128,2 and 128,3 (C-7, C-16); 123,5 (C-8); 123,1 (C-9); 170,1 (C-11); 57,6 (C-13); 167,2 (C-14); 128,7 and 128,9 (C-17, C-18, C-20, C-21); 130,5 (C-19); 52,1 (C-23). MS (m/z): 310 (M + H)⁺. Anal. calcd. for C₁₈H₁₅NO₄: C, 69.89; H, 4.89; N, 4.53. Found: C, 69.34; H, 4.92; N, 4.56.

10

Method 2

A suspension of methyl-1-(chloroacetyl)-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate (7,0 g; 0,018 mol) in methanol (28 ml) is heated to reflux. Within 3 min, a solution of sodium methoxide in methanol (0,24 g, 30 % (w/w), 0,001 mol) is added to this suspension. The mixture is then stirred for 30 min, cooled to 5 °C and stirring is maintained for 2 h. After filtration, the solid is washed with methanol (9 ml) and dried to afford 5,4 g (89,7 %) of the "enolindole" compound as yellow crystals.

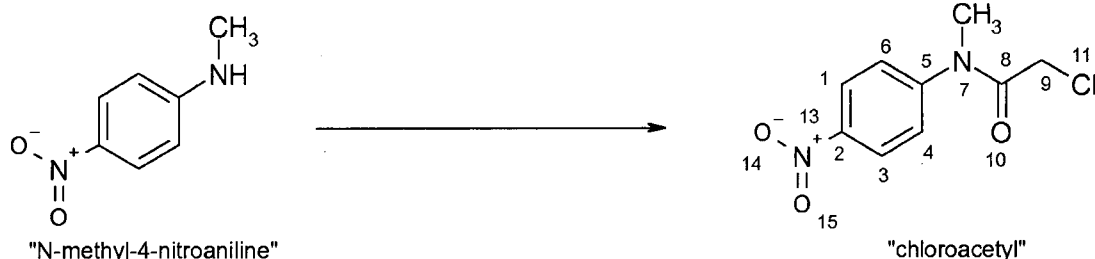
20

Method 3

A suspension of methyl-1-(chloroacetyl)-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate (8,0 g; 0,021 mol) in methanol (32 ml) is heated to reflux. A solution of sodium methoxide in methanol (0,74 g, 30 % (w/w), 0,004 mol), further diluted with methanol (4 ml), is added dropwise to this suspension. The mixture is then stirred for 90 min, cooled to 0 °C and stirring is maintained for 2 h. After filtration, the solid is washed with methanol (24 ml) and dried to afford 5,9 g (91,2 %) of the "enolindole" compound as yellow crystals.

Example 5: Synthesis of the "chloroacetyl" (N-(4-nitroanilino)-N-methyl-2-chloro-acetamide)

30



Method 1

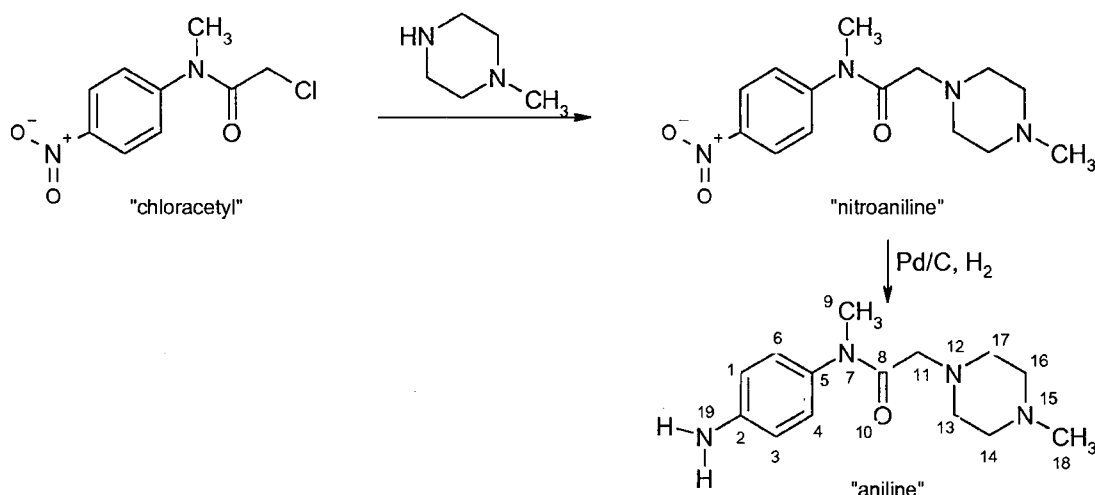
A suspension of *N*-methyl-4-nitroaniline (140 g; 0,920 mol) in ethyl acetate (400 ml) is heated to 70 °C. Within 90 min, chloro acetylchloride (114 g; 1,009 mol) is added to this suspension. The resulting solution is then refluxed for 1 h, cooled to 60 °C and methyl cyclohexane (245 ml) is added. The suspension is further cooled down to 0 °C and stirred for an additional 1 h. The reaction mixture is filtrated, washed with methyl cyclohexane (285 ml) and the precipitate is dried to afford 210,4 g (92,7 %) of the "chloroacetyl" compound as white crystals. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 1-H + 3-H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 4-H + 6-H); 4,35 (s, 2 H, 9-H₂); 3,33 (s, 3 H, 12-H₃). ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 124,6 (C-1 + C-3); 145,6 (C-2); 127,4 (C-4 + C-6); 148,6 (C-5); 165,6 (C-8); 42,7 (C-9); 37,2 (C-12). MS (m/z): 229 (M + H)⁺. Anal. calcd. for C₉H₉ClN₂O₃: C, 47,28; H, 3,97; N, 12,25. Found: C, 47,26; H, 3,99; Cl, 15,73; N, 12,29.

Method 2

A suspension of *N*-methyl-4-nitroaniline (20,0 g; 0,131 mol) in ethyl acetate (20 ml) is heated to 60 °C. Within 15 min, a solution of chloro acetic anhydride (26,0 g; 0,151 mol) in ethyl acetate (60 ml) is added to this suspension. The resulting solution is then refluxed for 1 h, cooled to 75 °C and methyl cyclohexane (80 ml) is added. After seeding at 60 °C, the suspension is further cooled down to 0 °C and stirred for an additional 1 h. The reaction mixture is filtrated, washed with methyl cyclohexane (40 ml) and the precipitate is dried to afford 25,9 g (83,3 %) of the "chloroacetyl" compound as grey crystals.

41

Example 6: Synthesis of the "nitroaniline" (N-(4-nitrophenyl)-N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamide) and of the "aniline" (N-(4-aminophenyl)-N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamide)



5

Method 1

- A suspension of N-(4-nitroanilino)-N-methyl-2-chloro-acetamide (20,0 g; 0,087 mol) in toluene (110 ml) is heated to 40 °C. Within 30 min, 1-methylpiperazine (21,9 g; 0,216 mol) is added dropwise. After purging of the dropping funnel with toluene (5 ml) the reaction mixture is stirred for 2 h at 55 °C, cooled to ambient temperature and washed with water (15 ml). The organic layer is diluted with isopropanol (100 ml) and Pd/C (10%; 1,0 g) is added. After subsequent hydrogenation (H₂, 4 bar) at 20 °C the catalyst is removed. Approximately 4/5 of the volume of the resulting solution is
- 10 evaporated at 50 °C. The remaining residue is dissolved in ethyl acetate (20 ml) and toluene (147 ml) heated to 80 °C, then cooled to 55 °C and seeded. The reaction mixture is further cooled to 0 °C and stirred for 3 h at the same temperature. After filtration, the solid is washed with ice cold toluene (40 ml) and dried to afford 20,2 g (88,0 %) of the "aniline" compound as white crystals.
- 15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 4-H + 6-H); 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 1-H + 3-H); 5,22 (2 H, 19-H₂); 3,04 (s, 3 H, 9-H₃); 2,79 (s, 2 H, 11-H₂); 2,32 (m, 4 H, 13-H₂ + 17-H₂); 2,23 (m, 4 H, 14-H₂ + 16-H₂); 2,10 (s, 3 H, 18-H₃). ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 114,0 (C-1 + C-3); 148,0 (C-2); 127,6 (C-4 + C-6); 131,5 (C-5); 168,9 (C-8); 36,9 (C-9); 58,5 (C-11); 52,4 (C-13 + C-
- 20

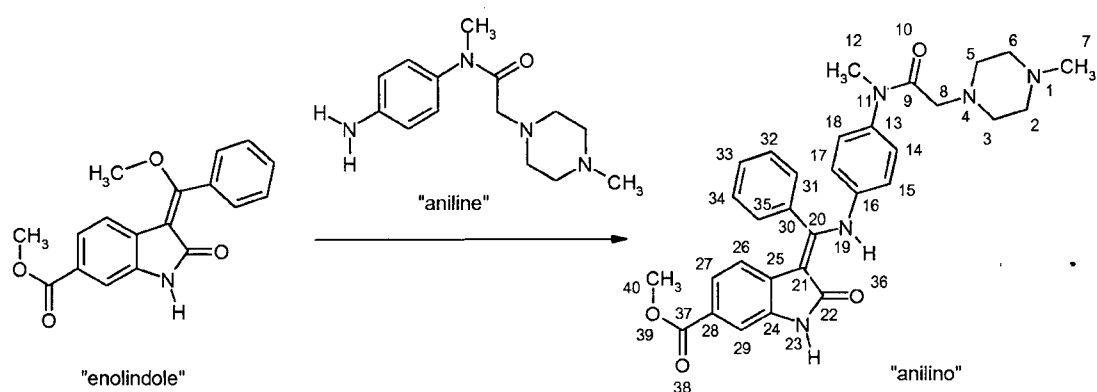
17); 54,6 (C-14 + C-16); 45,7 (C-18). MS (m/z): 263 (M + H)⁺. Anal. calcd. for C₁₄H₂₂N₄O: C, 64.09; H, 8.45; N, 21.36. Found: C, 64.05; H, 8.43; N, 21.39.

Method 2

- 5 A suspension of N-(4-nitroanilino)-N-methyl-2-chloro-acetamide (14,5 g; 0,063 mol) in ethyl acetate (65 ml) is heated to 40 °C. Within 30 min, 1-methylpiperazine (15,8 g; 0,156 mol) is added dropwise. After purging of the dropping funnel with ethyl acetate (7 ml) the reaction mixture is stirred at 50 °C for 90 min, cooled to ambient temperature and washed with water (7 ml). The organic layer is diluted with isopropanol (75 ml) and dried over sodium sulphate. After separation of the solid, Pd/C (10%; 2,0 g) is added and the solution is hydrogenated (H₂, 5 bar) at ambient temperature without cooling. Subsequently the catalyst is removed by filtration and the solvent is evaporated at 60 °C. The remaining residue is dissolved in ethyl acetate (250 ml) and recrystallized. After
- 10 filtration and drying 10,4 g (60,4 %) of the "aniline" compound are isolated as white crystals.

Example 7: Synthesis of the "anilino" (3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-

- 20 methoxycarbonyl-2-indolinone)



Method 1

- A suspension of methyl-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate (10,0 g; 0,032 mol) and N-(4-aminophenyl)-N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamide (8,6 g; 0,032 mol) in a mixture of methanol (72 ml) and N,N-dimethylformamide (18 ml) is heated to reflux. After 7 h of refluxing the suspension is cooled down to 0 °C and stirring is maintained for
- 25

43
03

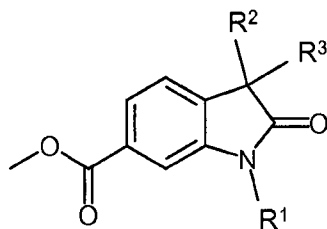
additional 2 h. The solid is filtered, washed with methanol (40 ml) and dried to afford 15,4 g (88,1 %) of the "anilino" compound as yellow crystals. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,00 (s, 1 H, 23-H); 12,23 (s, 19-H); 7,61 (t; J = 7,1 Hz, 1 H, 33-H); 7,57 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, 32-H + 34-H); 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 2 H, 31-H + 35-H); 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1 H, 29-H); 7,20 (dd, J = 8,3; 1,6 Hz, 1 H, 27-H); 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2 H, 14-H + 18-H); 6,89 (d, 8,3 Hz, 2 H, 15-H + 17-H); 5,84 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, 26-H); 3,77 (s, 3 H, 40-H₃); 3,06 (m, 3 H, 12-H₃); 2,70 (m, 2 H, 8-H₂); 2,19 (m, 8 H, 2-H₂, 3-H₂, 5-H₂, 6-H₂); 2,11 (s, 3 H, 7-H₃). ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 54,5 (C-2 + C-6); 52,2 (C-3 + C-5); 45,6 (C-7); 59,1 (C-8); 168,5 (C-9); 36,6 (C-12); 140,1 (C-13); 127,6 (C-14 + C-18); 123,8 (C-17 + C-15); 137,0 (C-16); 158,3 (C-20); 97,5 (C-21); 170,1 (C-22); 136,2 (C-24); 128,9 (C-25); 117,2 (C-26); 121,4 (C-27); 124,0 (C-28); 109,4 (C-29); 131,9 (C-30); 128,4 (C-31 + C-35); 129,4 (C-32 + C-34); 130,4 (C-33); 166,3 (C-37); 51,7 (C-40). MS (m/z): 540 (M + H)⁺. Anal. calcd. for C₃₁H₃₃N₅O₄: C, 69.00; H, 6.16; N, 12.98. Found: C, 68.05; H, 6.21; N, 12.81.

Method 2

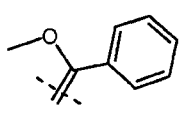
A suspension of methyl-3-[methoxy(phenyl)methylene]-2-oxoindoline-6-carboxylate (20,0 g; 0,064 mol) and N-(4-aminophenyl)-N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamide (17,1 g; 0,065 mol) in methanol (180 ml) is heated to reflux for 7,5 h. The resulting suspension is cooled down to 10 °C within 1 h and stirring is maintained for an additional 1 h. After filtration, the solid is washed with ice cold methanol (80 ml) and dried to afford 31,0 g (89,0 %) of the "anilino" compound as yellow crystals.

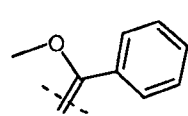
CLAIMS

1. A compound of formula

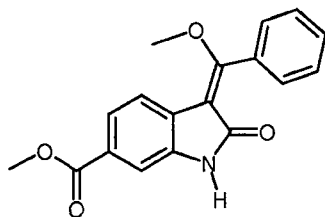


in which R^1 represents an hydrogen atom or a $Cl-CH_2-CO$ -group,
and R^2 and R^3 each represent an hydrogen atom or R^2 and R^3 taken

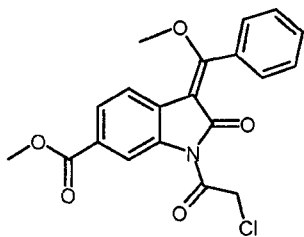
together represent a  group,
with the proviso that when R^1 represents an hydrogen atom R^2 and R^3

taken together represent a  group.

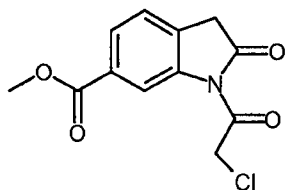
2. A compound of formula



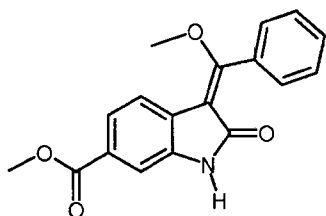
3. A compound of formula



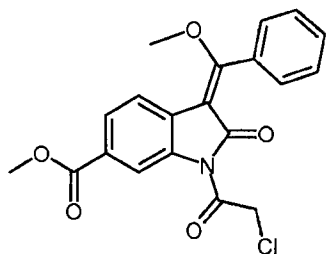
4. A compound of formula



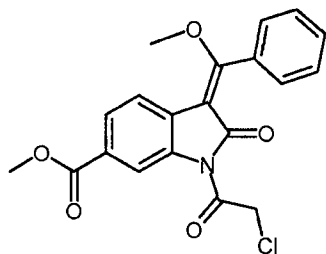
5. Process for the manufacture of a compound of formula



5 which comprises the step of base catalyzed dechloroacetylation of a compound of formula

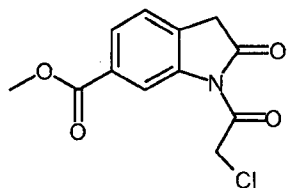


6. Process in accordance with claim 5, in which the compound of formula



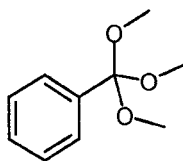
10

is obtained by reacting a compound of formula

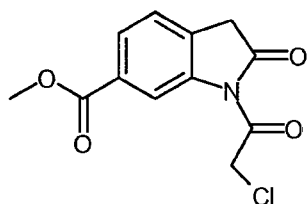


with a compound of formula

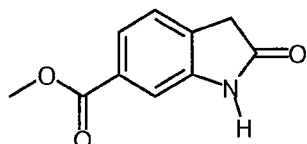
46.
c/b



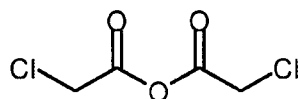
7. Process in accordance with claim 6, in which the compound of formula



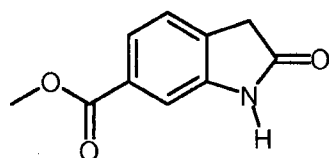
5 is obtained by reacting a compound of formula



with a compound of formula

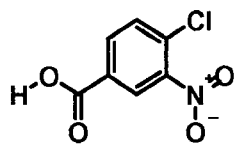


10 8. Process in accordance with claim 7, in which the compound of formula

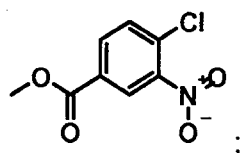


is obtained by the following steps:

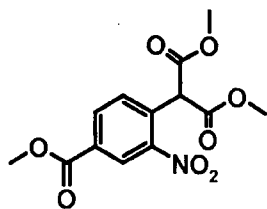
(i) esterification of a compound of formula



15 to obtain a compound of formula

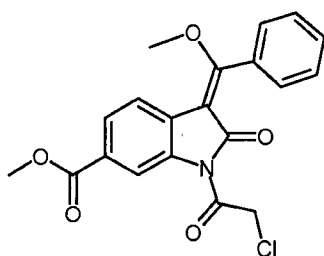


(ii) reacting the product of the reaction (i) with malonic acid dimethylester, to obtain a compound of formula

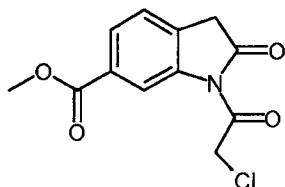


(iii) performing a cyclisation of the product of the reaction (ii) by a reaction of
5 hydrogenation.

9. Process for the manufacture of a compound of formula

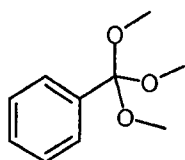


comprising the step of reacting a compound of formula

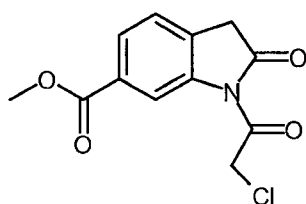


10

with a compound of formula



10. Process for the manufacture of a compound of formula



15

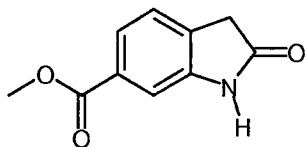
comprising the step of reacting a compound of formula

48
23

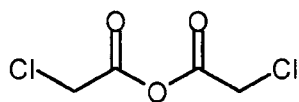
WO 2009/071524

PCT/EP2008/066581

28



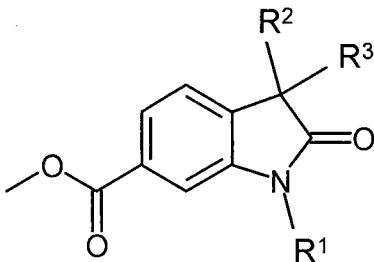
with a compound of formula



5

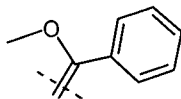
DERIVADOS DE INDOLINONA Y PROCEDIMIENTO PARA SU FABRICACIÓN

La presente invención se refiere a derivados de indolinona específicos,
 5 a saber, los compuestos de la fórmula

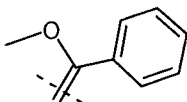


en los que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo Cl-CH₂-CO,
 y R² y R³ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o, tomados conjun-

tamente, R² y R³ representan un grupo
 10 con la condición de que cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno, R² y



R³, juntos, representan un grupo
 y a un procedimiento para su fabricación.



Los derivados de indolinona mencionados anteriormente son interme-
 dios útiles para la síntesis de sustancias farmacológicas tales como las que
 15 se describen, por ejemplo, en las siguientes solicitudes de patente: WO
 01/027081, WO 04/013099, WO 04/017948, WO 04/096224 y WO
 06/067165. Estas solicitudes de patente describen sustancias farmacológi-
 cas y el uso de las mismas o de una sal farmacéuticamente aceptable de
 ellas, en una composición farmacéutica para tratar enfermedades oncológi-
 20 cas o no oncológicas, a través de la inhibición de la proliferación de las célu-
 las diana, solas o en combinación con agentes terapéuticos adicionales. El
 mecanismo de acción por el que se produce la proliferación de células diana
 es, esencialmente, un mecanismo de inhibición de diversos receptores de

50
50

tirosín-quinasa y, en especial, una inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR).

5 Aun cuando las solicitudes de patente citadas más arriba describen ya un procedimiento para fabricar las sustancias farmacológicas, un objeto de la presente invención es un procedimiento nuevo y mejorado para la fabricación de intermedios útiles para la síntesis de dichas sustancias farmacológicas. Por consiguiente, el procedimiento según la presente invención presenta, entre otras, las siguientes ventajas destacables cuando se le compara con los procedimientos previamente descritos en la técnica anterior.

10 Una primera ventaja es el mayor rendimiento global que se puede obtener por medio del procedimiento nuevo y mejorado. Este mayor rendimiento global representa una mejora de la eficiencia general del procedimiento. Esto implica también una ventaja económica.

15 Una segunda ventaja es que el procedimiento nuevo y mejorado según la presente invención es menos perjudicial para el medio ambiente que los procedimientos ya conocidos de la técnica anterior. Esta ventaja se debe al hecho de que las etapas del procedimiento se llevan a cabo a concentraciones más elevadas.

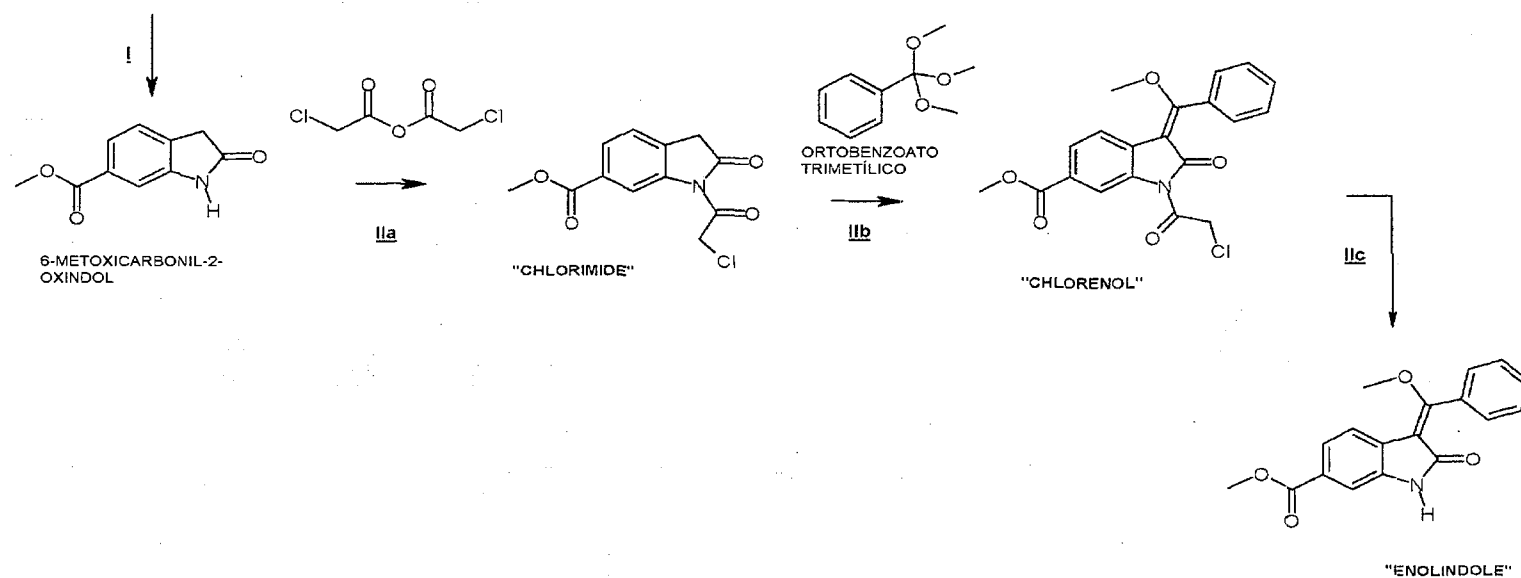
20 Una tercera ventaja que se puede señalar es la adecuación para la producción a gran escala del procedimiento nuevo y mejorado según la presente invención. Esta adecuación se distingue por la presencia de etapas de reacción robustas, es decir, etapas de reacción que son menos sensibles a las adiciones.

25 Estas ventajas aseguran la alta pureza necesaria del ingrediente farmacéuticamente activo.

El procedimiento según la presente invención se muestra en el siguiente Esquema de Síntesis General 1.

Esquema de Síntesis General 1

Síntesis de 6-metoxycarbonil-2-oxindol



5/16

S2
S2

A lo largo de toda la presente invención se utiliza la siguiente nomenclatura.

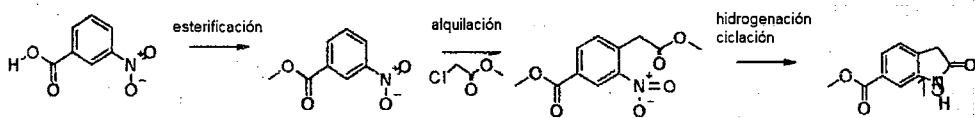
Denominación utilizada en la presente solicitud de patente	Denominación IUPAC correspondiente
"CHLORIMIDE"	1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo
"CHLORENOL" (isómero E o Z)	1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo
"ENOLINDOLE" (isómero E o Z)	3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo

De esta forma, de acuerdo con la presente invención, el procedimiento comprende las siguientes etapas.

I. Síntesis del 6-metoxycarbonil-2-oxindol

El 6-metoxycarbonil-2-oxindol se puede sintetizar según los procedimientos que se muestran en los siguientes esquemas de síntesis A o B. Estos procedimientos ya han sido descritos en la técnica anterior.

Esquema de síntesis A

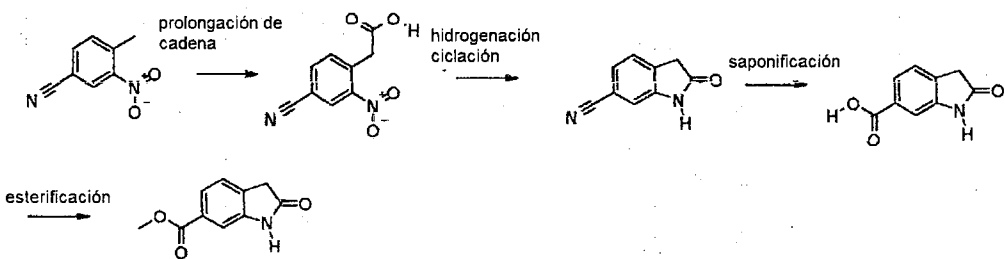


Por lo tanto, el 6-metoxycarbonil-2-oxindol se puede obtener mediante un procedimiento de tres etapas, consistente en una esterificación del ácido 3-nitro-benzoico, seguida de una sustitución electrofílica por el uso del éster metílico del ácido cloroacético, que conduce al éster metílico del ácido 4-

S3

metoxycarbonil-metil-3-nitro-benzoico, y a una secuencia final de hidrogenación-amidación intramolecular.

Esquema de síntesis B



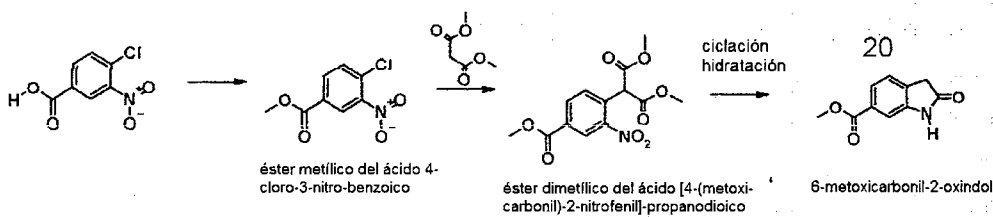
5

El 6-metoxycarbonil-2-oxindol se puede obtener también por el anterior procedimiento de cuatro etapas. Comenzando con la prolongación de cadena de 4-metil-3-nitro-benzonitrilo y la ciclación reductora del ácido (4-ciano-2-nitro-fenil)acético resultante a la estructura de oxindol, la síntesis se finaliza con la saponificación del grupo nitrilo y la subsiguiente esterificación de la funcionalidad ácido carboxílico.

De forma alternativa, el 6-metoxycarbonil-2-oxindol se puede sintetizar también de acuerdo con el procedimiento de síntesis de 2-oxindoles que se describe en la patente de EE.UU. 6.469.181.

De manera alternativa, el 6-metoxycarbonil-2-oxindol se puede sintetizar según el procedimiento que se muestra en el siguiente esquema de síntesis C.

Esquema de síntesis C



Las etapas de este esquema de síntesis C, que es también un objeto de la presente invención, se describirán adicionalmente en el siguiente

SA
94

Ejemplo 1 experimental, que no debe considerarse como una limitación de la presente invención.

IIa. Reacción del 6-metoxicarbonil-2-oxindol con anhídrido cloroacético para
5 obtener "chlorimide" (1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo)

La reacción de 6-metoxicarbonil-2-oxindol con anhídrido cloroacético, u otro derivado de ácido cloroacético adecuadamente activado, por ejemplo cloruro de cloroacetilo, se lleva a cabo preferentemente en un disolvente
10 aprótico de alto punto de ebullición, por ejemplo tolueno, xileno o acetato butílico, a una temperatura de aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 130 °C.

La cristalización se inicia por la adición de un disolvente no polar, por ejemplo ciclohexano o metilciclohexano, a una temperatura de aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 100 °C, y se completa a una temperatura de aproximadamente -5 °C hasta temperatura ambiente. El sólido se
15 recoge, se lava, preferentemente con disolventes polares tales como alcoholes y, de forma especialmente preferida, metanol, y se seca para dar el compuesto "chlorimide".

20 Los agentes alquilantes tales como cloruro de cloroacetilo o anhídrido cloroacético se pueden adquirir en diferentes centros. Un proveedor de grandes cantidades de anhídrido cloroacético es, por ejemplo, SF-Chem (Suiza).

La anterior etapa de reacción **IIa** y el producto de la reacción, es decir,
25 "chlorimide" (1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo), son también objetos de la presente invención.

IIb. Reacción de "chlorimide" con ortobenzoato trimetílico para obtener "chlorenol" (1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de
30 metilo)

SS
47

La reacción del 1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo con ortobenzoato trimetilico se lleva a cabo en un disolvente aprótico de alto punto de ebullición tal como acetato butílico, *N,N*-dimetilformamida, xileno o, preferentemente, tolueno, a temperaturas de aproximadamente 100 °C hasta 5 aproximadamente 140 °C. La reacción está mediada por barredores de metanol tales como anhídrido acético. En el transcurso de la reacción, las partes volátiles se pueden retirar por destilación, con o sin sustitución de las partes separadas por el disolvente de reacción. La cristalización finaliza a temperatura ambiente hasta aproximadamente -10 °C. El sólido se recoge y 10 se lava, preferentemente con disolventes tales como tolueno, xileno y/o acetato etílico. Después de secar, se obtiene el compuesto "chlorenol".

El anhídrido acético se puede adquirir en diferentes proveedores. El ortobenzoato trimetilico se puede adquirir en AMI Drugs & Speciality Chemicals India Inc.

15 La anterior etapa de reacción IIb y el producto de la reacción, es decir, "chlorenol" (1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo), son también objeto de la presente invención.

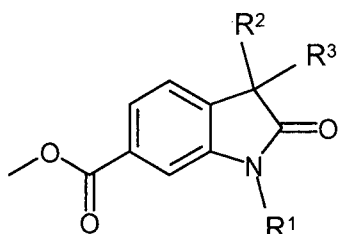
IIc. Reacción de "chlorenol" con bases para obtener "enolindole" (3- 20 [metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo)

La decloroacetilación, catalizada por una base, del 1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo se lleva a cabo en disolventes próticos tales como alcoholes, por ejemplo isopropanol o, prefe- 25 rentemente, metanol, a temperaturas de aproximadamente 70 °C hasta temperatura ambiente. Como catalizadores se pueden usar bases inorgánicas tales como hidróxidos alcalinos, o bases orgánicas tales como metóxido sódico. La cristalización finaliza a temperatura ambiente hasta aproximadamente -10 °C. El sólido se recoge y se lava, preferentemente con alcoholes y, 30 de forma muy especialmente preferida, con metanol. Después de secar, se obtiene el compuesto "enolindole".

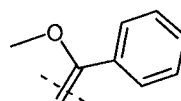
86
90

La anterior etapa de reacción IIc y el producto de la reacción, es decir, "enolindole" (3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo), son también objeto de la presente invención.

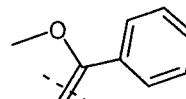
Un primer objeto de la presente invención es, por lo tanto, un compuesto de la fórmula



en el que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo Cl-CH₂-CO, y R² y R³ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, o R² y R³, tomados

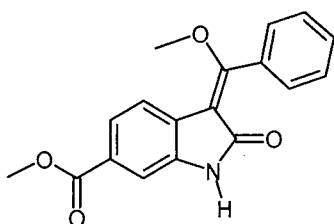


conjuntamente, representan un grupo con la condición de que cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno, R² y



R³, tomados conjuntamente, representan un grupo

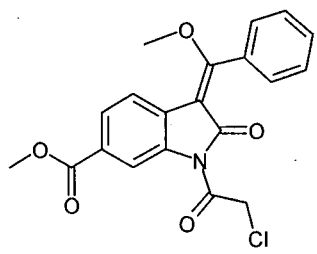
Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula



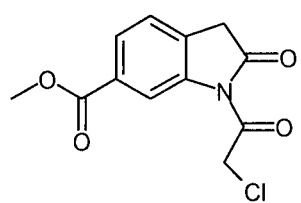
15

Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula

S7

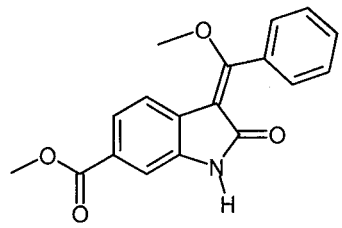


Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula

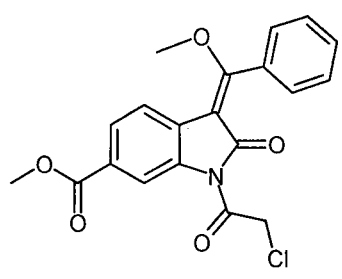


5

Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento D para la fabricación de un compuesto de la fórmula

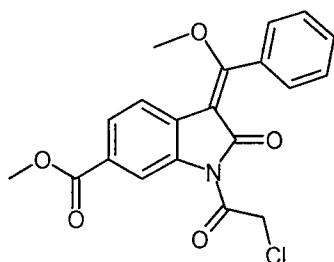


10 que comprende la etapa de decloroacetilación catalizada con una base de un compuesto de la fórmula

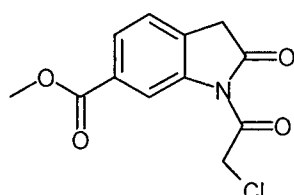


15 Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento D1, basado en el anterior procedimiento D, y en el que el compuesto de la fórmula

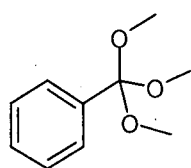
58
50



se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

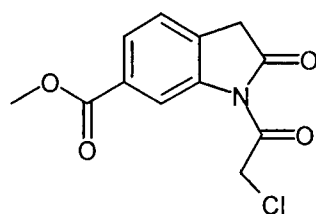


con un compuesto de la fórmula



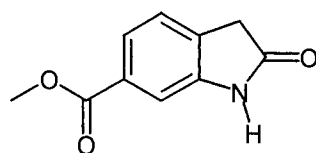
5

Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento D2, basado en el anterior procedimiento D1, y en el que el compuesto de la fórmula

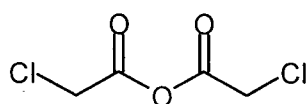


10

se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

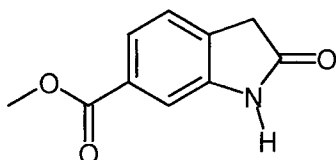


con un compuesto de la fórmula



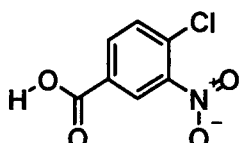
S9

Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento D3, basado en el anterior procedimiento D2, y en el que el compuesto de la fórmula

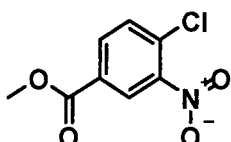


5 se obtiene por medio de las etapas siguientes:

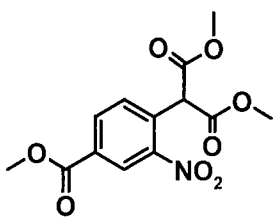
(i) esterificación de un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula

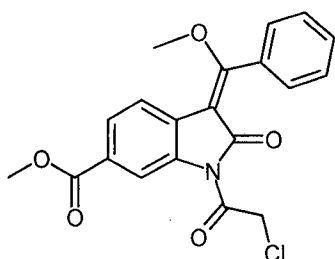


10 (ii) hacer reaccionar el compuesto de la reacción (i) con éster dimetilico de ácido malónico, para obtener un compuesto de la fórmula



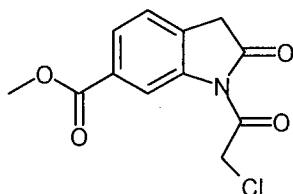
(iii) llevar a cabo una ciclación del producto de la reacción (ii) mediante una reacción de hidrogenación.

15 Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para fabricar un compuesto de la fórmula

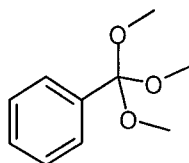


60

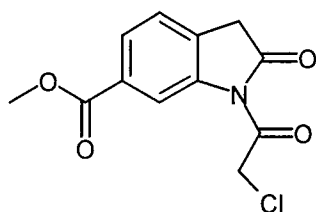
que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



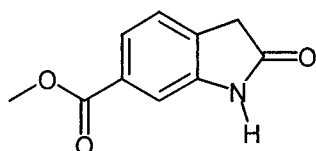
con un compuesto de la fórmula



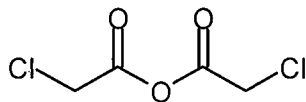
- 5 Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para fabricar un compuesto de la fórmula



que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



- 10 con un compuesto de la fórmula



La presente invención se describirá con mayor detalle a continuación por medio de ejemplos, que son ilustrativos de realizaciones adicionales y no se deben considerar limitaciones de la invención.

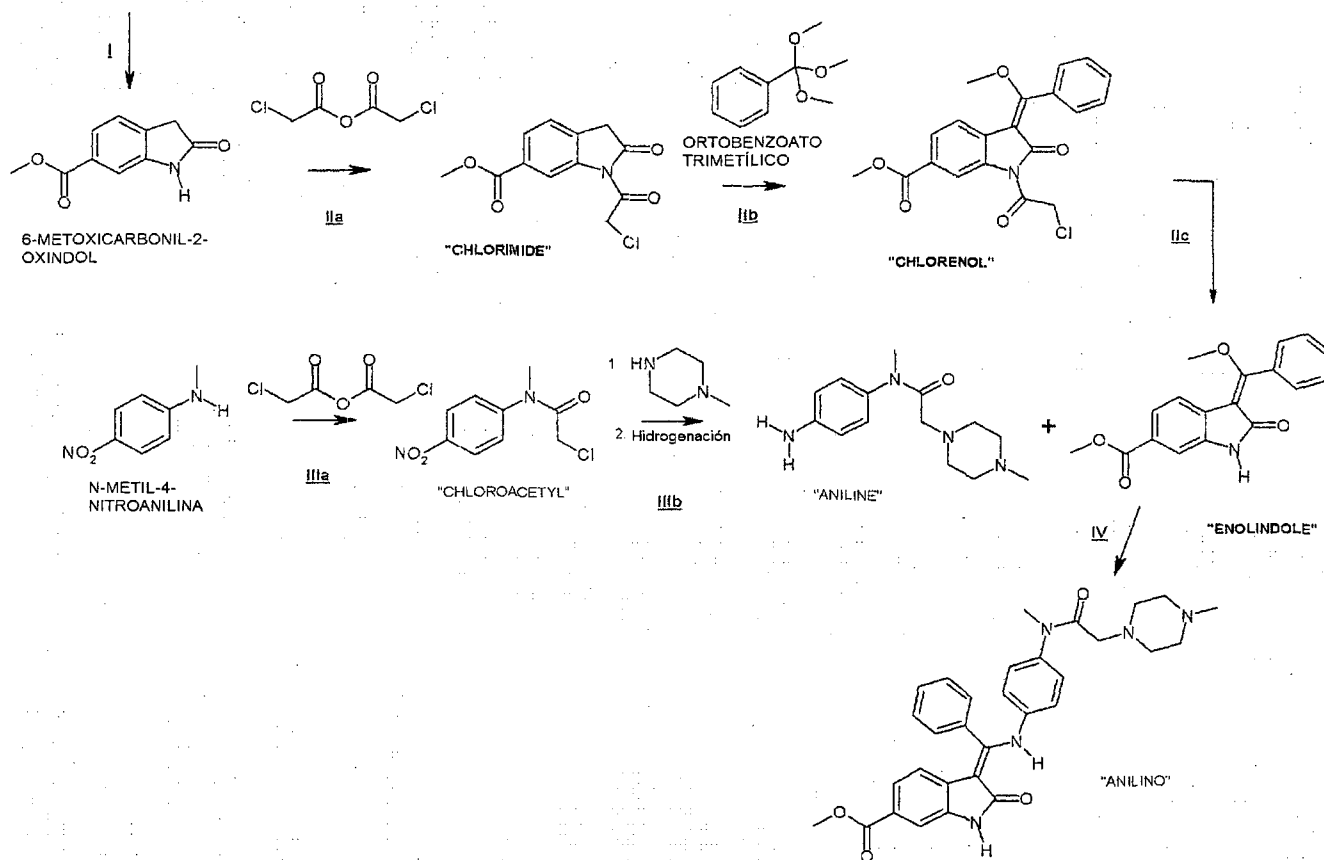
- 15 En los siguientes ejemplos, se describe la síntesis de la sustancia farmacológica 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona, que se describe en los documentos WO 01/027081, WO 04/013099, WO 04/017948, WO 04/096224 y WO 06/067165.

61
61

Esta síntesis se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente Esquema de Síntesis General 2.

Esquema de Síntesis General 2

Síntesis de 6-metoxicarbonil-2-oxindol



Handwritten signature or mark.

En el anterior Esquema de Síntesis General 2 y en los Ejemplos siguientes, se utiliza la siguiente nomenclatura.

Denominación utilizada en la presente solicitud de patente	Denominación química correspondiente usada en la presente solicitud de patente	Denominación IUPAC correspondiente
"CHLORIMIDE"		1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo
"CHLORENOL" (isómero E o Z)		1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo
"CHLOROACE-TYL"	cloroacetil-N-metil-4-nitroanilina	N-(4-nitroanilino)-N-metil-2-cloroacetamida
"NITROANILINE"		N-(4-nitrofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida
"ANILINE"		N-(4-aminofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida
"ENOLINDOLE" (isómero E o Z)		3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo
"ANILINO"	3-Z-[1-(4-(N-((4-metilpiperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona	(3Z)-3-[[4-{metil[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino}fenil)amino](fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo

5 Ejemplo 1: Síntesis del 6-metoxycarbonil-2-oxindol según el procedimiento que se muestra en el esquema de síntesis C.

Síntesis de éster metílico del ácido 4-cloro-3-nitro-benzoico

10 Se suspenden 20 kg de ácido 4-cloro-3-nitro-benzoico (99,22 mol) en 76 L de metanol. En el plazo de 15 minutos se agregan 5,9 kg de cloruro de tionilo (49,62 mol) y se sometieron a reflujo durante aproxi-

~~64~~
64

madamente 3 horas. Después de enfriar a aproximadamente 5°C, el producto se aísla por centrifugación y secado a 45°C.

Rendimiento: 19,0 kg (88,8% de la cantidad teórica)

Pureza (HPLC): 99,8%

5

Síntesis de éster dimetílico del ácido [4-(metoxycarbonil)-2-nitrofenil]-propanodioico

10

A una solución caliente (75°C) de 10,73 kg de terc-amilato sódico (97,41 mol) en 35 L de 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) se agregan 12,87 kg de éster dimetílico del ácido malónico (97,41 mol). A 75°C se agrega una solución de 10 kg de éster metílico del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (46,38 mol) en 25 L de 1-metil-2-pirrolidinona. Después de agitar durante 1,5 horas a aproximadamente 75°C y enfriar a 20°C, se acidifica la mezcla con 100 L de ácido clorhídrico diluido a pH 1. Después de agitar durante 1,5 horas a aproximadamente 5°C, se aísla el producto por centrifugación y secado a 40°C.

15

Rendimiento: 13,78 kg (95,4% de la cantidad teórica)

Pureza (HPLC): 99,9%

20

Síntesis de 6-metoxycarbonil-2-oxindol

25

Una solución de 13 kg de éster dimetílico del ácido [4-(metoxycarbonil)-2-nitrofenil]-propanodioico (41,77 mol) en 88 L de ácido acético se hidrogena a 45°C y bajo 40-50 psi en presencia de 1,3 kg de Pd/C al 10%. Después de la detención de la hidrogenación, la reacción se calienta hasta 115°C durante 2 horas. El catalizador se retira por filtración y se agregan 180 L de agua a aproximadamente 50°C. El producto se aísla después de enfriar a 5°C, centrifugar y secar a 50°C.

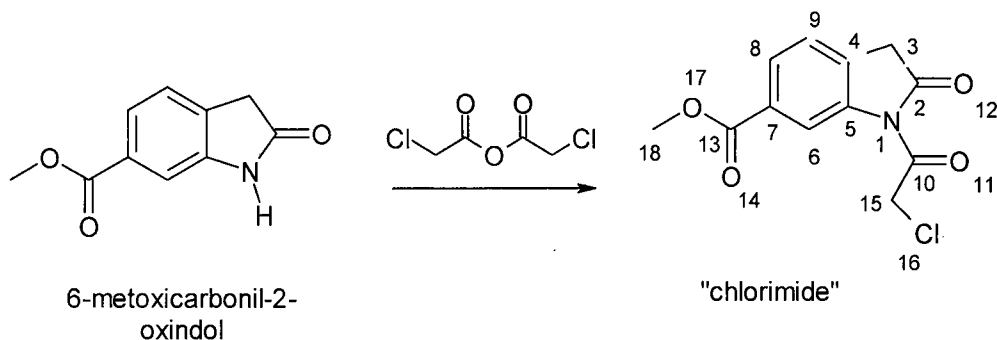
30

Rendimiento: 6,96 kg (87,2% de la cantidad teórica)

Pureza (HPLC): 99,8%

62
65

Ejemplo 2: Síntesis de "chlorimide" (1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo)



5 Método 1

Se suspende 6-metoxycarbonil-2-oxindol (400 g; 2,071 mol) en tolueno (1200 ml) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega anhídrido cloroacético (540 g; 3,095 mol). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 h, se enfría entonces a 80 °C y se agrega metilciclohexano (600 ml) en un plazo de 30 min. La suspensión resultante se continúa enfriando hasta temperatura ambiente en un plazo de 60 min. Se separan las aguas madre y el sólido se lava con metanol helado (400 ml). Los cristales se secan para dar 515,5 g (93,5 %) del compuesto "chlorimide" en forma de sólido de color blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,66 (s, 1 H, 6-H); 7,86 (d, J= 8,3 Hz, 1 H, 8-H); 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, 9-H); 4,98 (s, 2 H, 15-H₂); 3,95 (s, 3 H, 18-H₃); 3,88 (s, 2 H, 3-H₂). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 174,7 (C-2); 36,0 (C-3); 131,0 (C-4); 140,8 (C-5); 115,7 (C-6); 128,9 (C-7); 126,1 (C-8); 124,6 (C-9); 166,6 (C-10); 165,8 (C-13); 46,1 (C-15); 52,3 (C-18). EM: m/z 268 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₁₂H₁₀ClNO₄: C, 53,85; H, 3,77; Cl, 13,25; N, 5,23. Experimental: C, 52,18; H, 3,64; Cl, 12,89; N, 5,00.

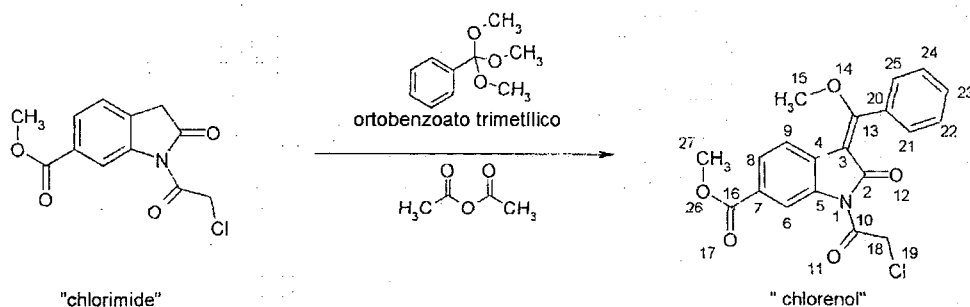
Método 2

Se suspende 6-metoxycarbonil-2-oxindol (10 g; 0,052 mol) en acetato de *n*-butilo (25 ml) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega, en el plazo de 3 min, una solución de anhídrido cloroacético (12,8 g; 0,037 mol) en acetato de *n*-butilo (25 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 h, seguidamente se enfría a 85 °C y se agrega metilciclohexano (20 ml). La

66
66

suspensión resultante se sigue enfriando hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 h adicionales. Se separan las aguas madre y el sólido se lava con metanol (400 ml) a temperatura ambiente. Los cristales se secan para dar 12,7 g (91,5 %) del compuesto "chlorimide" en forma de sólido ligeramente amarillo.

Ejemplo 3: Síntesis del "chlorenol" (1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo)



Método 1

Se suspende 1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (12,0 g; 0,045 mol) en tolueno (60 ml) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega anhídrido acético (16,2 g; 0,157 mol). La mezcla se calienta a no menos de 104 °C y se agrega ortobenzoato trimetilico (20,0 g; 0,108 mol) en el plazo de 60 min. Durante el período de adición y subsiguiente agitación a la misma temperatura durante 3 h, se retiran por destilación las partes volátiles de la mezcla de reacción. La concentración de la mezcla de reacción se mantiene constante por medio de la sustitución de la parte destilada por tolueno (40 ml). La mezcla se enfría a 5 °C, se agita durante 1 h adicional y se filtra. Subsiguientemente, el sólido se lava con tolueno (14 ml) y con una mezcla de tolueno (8 ml) y acetato etílico (8 ml). Después de secar, se aíslan 16,3 g (91,7 %) del compuesto "chlorenol" en forma de cristales de color ligeramente amarillo. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,73 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, 6-H); 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, 9-H); 7,90 (dd, J = 8,1; 1,5 Hz, 1 H, 8-H); 7,61 – 7,48 (m, 5 H, 21-H, 22-H, 23-H, 24-H, 25-H); 4,85 (s, 2 H, 18-H₂); 3,89 (s, 3 H, 27-H₃); 3,78 (s, 3 H, 15-H₃). ¹³C-RMN (126

67
67

MHz, DMSO-d₆) δ: 165,9 (C-2 + C16); 103,9 (C-3); 127,4; 128,6; 130,0; 135,4 (C-4 + C-5 + C-7 + C-20); 115,1 (C-6); 126,1 (C-8); 122,5 (C-9); 166,7 (C-10); 173,4 (C-13); 58,4 (C-15); 46,4 (C-18); 128,6 (C-21 + C-22 + C-24 + C-25); 130,5 (C-23); 52,2 (C-27). EM: m/z 386 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₂₀H₁₆ClNO₅: C, 62,27; H, 4,18; Cl, 9,19; N, 3,63. Experimental: C, 62,21; H, 4,03; Cl, 8,99; N, 3,52.

Método 2

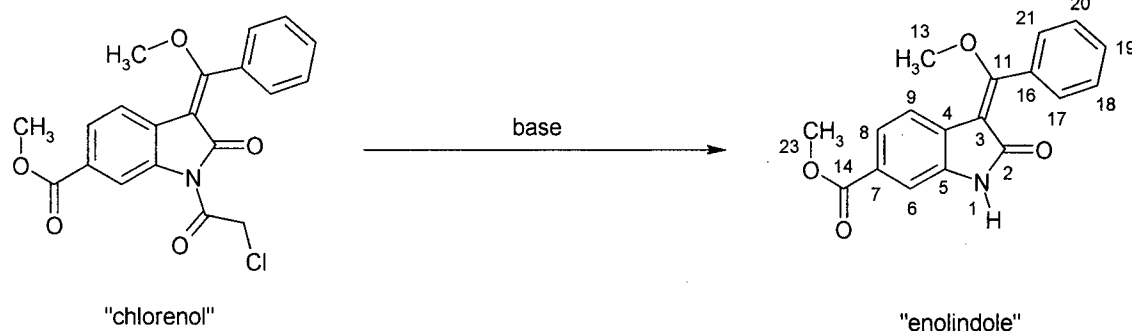
Se suspende 1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (12,0 g; 0,045 mol) en xileno (60 ml) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega anhídrido acético (16,2 g; 0,157 mol). La mezcla se calienta a reflujo, se agrega ortobenzoato trimetílico (20,0 g; 0,108 mol) en el plazo de 40 min, y se mantiene el calentamiento durante 4 h adicionales. La mezcla se enfría a 0 °C y se separan las aguas madre. Subsiguientemente, el sólido de lava con xileno (14 ml) y una mezcla de xileno (8 ml) y acetato etílico (8 ml). Después de secar, se aíslan 14,3 g (81,0 %) del compuesto "chlorenol" en forma de cristales de color amarillo.

Método 3

Se suspende 1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (12,0 g; 0,045 mol) en tolueno (60 ml) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega anhídrido acético (16,2 g; 0,157 mol). La mezcla se calienta a reflujo, se agrega ortobenzoato trimetílico (20,0 g; 0,108 mol) en el plazo de 40 min y se mantiene el calentamiento durante 3 h adicionales. La mezcla se enfría a 0 °C y se separan las aguas madre. Subsiguientemente, el sólido se lava con tolueno (14 ml) y una mezcla de tolueno (8 ml) y acetato etílico (8 ml). Después de secar, se aíslan 15,3 g (87,3 %) del compuesto "chlorenol" en forma de cristales de color pardo-amarillento.

Ejemplo 4: Síntesis de "enolindole" (3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo)

~~68~~
68



Método 1

Se agrega una solución de hidróxido de potasio (0,41 g, 0,006 mol) en metanol (4 ml) a 63 °C a una suspensión de 1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (8,0 g; 0,020 mol) en metanol (32 ml). A continuación, la mezcla se agita durante 30 min, se enfría a 0 °C y se mantiene la agitación durante 2 h. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol (24 ml) y se seca para dar 6,0 g (94,6 %) del compuesto "enolindole" en forma de cristales de color amarillo. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (s, 1 H, 1-H); 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 9-H); 7,75 (m, 1 H, 8-H); 7,52 – 7,56 (m, 3 H, 18-H, 19-H, 20-H); 7,40 – 7,45 (m, 3 H, 6-H, 17-H, 21-H); 3,92 (s, 3 H, 23-H₃); 3,74 (s, 3 H, 13-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 168,8 (C-2); 107,4 (C-3); 130,8 (C-4); 138,2 (C-5); 109,4 (C-6); 128,2 y 128,3 (C-7, C-16); 123,5 (C-8); 123,1 (C-9); 170,1 (C-11); 57,6 (C-13); 167,2 (C-14); 128,7 y 128,9 (C-17, C-18, C-20, C-21); 130,5 (C-19); 52,1 (C-23). MS (m/z): 310 (M+H)⁺; Anal. calculado para C₁₈H₁₅NO₄: C, 69,89; H, 4,89; N, 4,53. Experimental: C, 69,34; H, 4,92; N, 4,56.

Método 2

Una suspensión de 1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (7,0 g; 0,018 mol) en metanol (28 ml) se calienta a reflujo. En un plazo de 3 min se agrega una solución de metóxido sódico en metanol (0,24 g, 30 % (en peso), 0,001 mol) a esta suspensión. A continuación, la mezcla se agita durante 30 min, se enfría a 5 °C y se mantiene la agitación durante 2 h. Después de filtrar, el sólido se lava con meta-

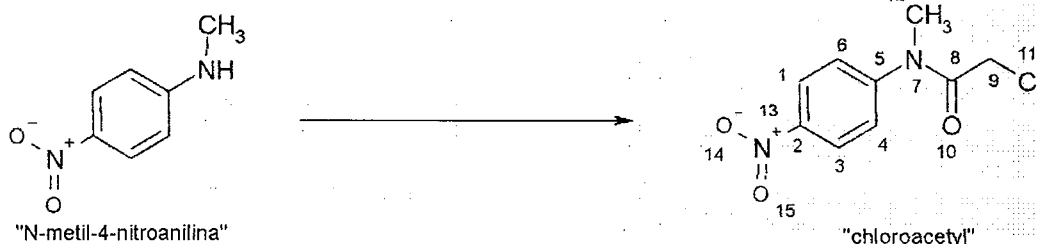
69
69

nol (9 ml) y se seca para dar 5,4 g (89,7 %) del compuesto "enolindole" en forma de cristales de color amarillo.

Método 3

- 5 Una suspensión de 1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (8,0 g; 0,021 mol) en metanol (32 ml) se calienta a reflujo. Se agrega, gota a gota, una solución de metóxido sódico en metanol (0,74 g, 30 % (en peso), 0,004 mol), diluida adicionalmente con metanol (4 ml), a esta suspensión. A continuación, la mezcla se agita durante
- 10 te 90 min, se enfría a 0 °C y se mantiene la agitación durante 2 h. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol (24 ml) y se seca para dar 5,9 g (91,2 %) del compuesto "enolindole" en forma de cristales de color amarillo.

- 15 Ejemplo 5: Síntesis de la "chloroacetyl" (N-(4-nitroanilino)-N-metil-2-cloroacetamida)



Método 1

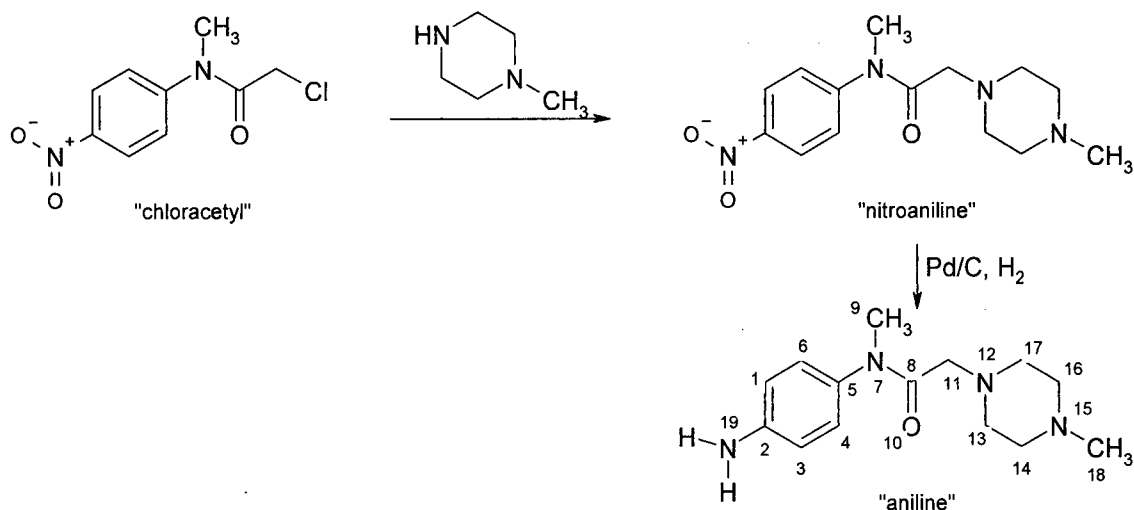
- 20 Una suspensión de N-metil-4-nitroanilina (140 g; 0,920 mol) en acetoato etílico (400 ml) se calienta a 70 °C. En el plazo de 90 min, se agrega cloruro de cloroacetilo (114 g; 1,009 mol) a esta suspensión. A continuación, la solución resultante se somete a reflujo durante 1 h, se enfría a 60 °C y se agrega metilciclohexano (245 ml). La suspensión se enfría adicionalmente a
- 25 0 °C y se agita durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se filtra, se lava con metilciclohexano (285 ml), y el precipitado se seca para dar 210,4 g

10.90

(92,7 %) del compuesto "chloroacetyl" en forma de cristales de color blanco.
 ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H, 1-H + 3-H); 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H, 4-H + 6-H); 4,35 (s, 2 H, 9- H_2); 3,33 (s, 3 H, 12- H_3). ^{13}C -RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 124,6 (C-1 + C-3); 145,6 (C-2); 127,4 (C-4 + C-6); 148,6 (C-5); 165,6 (C-8); 42,7 (C-9); 37,2 (C-12). MS (m/z): 229 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 47,28; H, 3,97; N, 12,25. Experimental: C, 47,26; H, 3,99; Cl, 15,73; N, 12,29.

Método 2

- 10 Una suspensión de *N*-metil-4-nitroanilina (20,0 g; 0,131 mol) en acetato etílico (20 ml) se calienta a 60 °C. En un plazo de 15 min, se agrega a esta suspensión una solución de anhídrido cloroacético (26,0 g; 0,151 mol) en acetato etílico (60 ml). A continuación, la solución resultante se somete a reflujo durante 1 h, se enfría a 75 °C y se agrega metilciclohexano (80 ml).
- 15 Después de sembrar a 60 °C, la suspensión se enfría, adicionalmente, a 0 °C y se agita durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se filtra, se lava con metilciclohexano (40 ml) y el precipitado se seca para dar 25,9 g (83,3 %) del compuesto "chloroacetyl" en forma de cristales de color gris.
- 20 Ejemplo 6: Síntesis de la "nitroaniline" (N-(4-nitrofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida) y de la "aniline" (N-(4-aminofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida)



Método 1

- Una suspensión de N-(4-nitroanilino)-N-metil-2-cloro-acetamida (20,0 g; 0,087 mol) en tolueno (110 ml) se calienta a 40 °C. En un plazo de 30 min, se agrega, gota a gota, 1-metilpiperazina (21,9 g; 0,216 mol). Después de purgar el embudo de goteo con tolueno (5 ml), la mezcla de reacción se agita durante 2 h a 55 °C, se enfría a temperatura ambiente y se lava con agua (15 ml). La capa orgánica se diluye con isopropanol (100 ml) y se agrega Pd/C (al 10%; 1,0 g). Después de la subsiguiente hidrogenación (H₂, 4 bar) a 20 °C, se retira el catalizador. A 50°C se evaporan aproximadamente las 4/5 partes del volumen de la solución resultante. El residuo remanente se disuelve en acetato etílico (20 ml) y tolueno (147 ml), se calienta a 80 °C, se enfría luego a 55 °C y se siembra. La mezcla de reacción se enfría adicionalmente a 0 °C y se agita durante 3 h a esa misma temperatura. Después de filtrar, el sólido se lava con tolueno helado (40 ml) y se seca para dar 20,2 g (88,0 %) del compuesto "aniline" en forma de cristales de color blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 4-H + 6-H); 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 1-H + 3-H); 5,22 (2 H, 19-H₂); 3,04 (s, 3 H, 9-H₃); 2,79 (s, 2 H, 11-H₂); 2,32 (m, 4 H, 13-H₂ + 17-H₂); 2,23 (m, 4 H, 14-H₂ + 16-H₂); 2,10 (s, 3 H, 18-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 114,0 (C-1 + C-3); 148,0 (C-2); 127,6 (C-4 + C-6); 131,5 (C-5); 168,9 (C-8); 36,9 (C-9); 58,5 (C-11); 52,4 (C-13 + C-17); 54,6 (C-14 + C-16); 45,7 (C-18). MS (m/z): 263

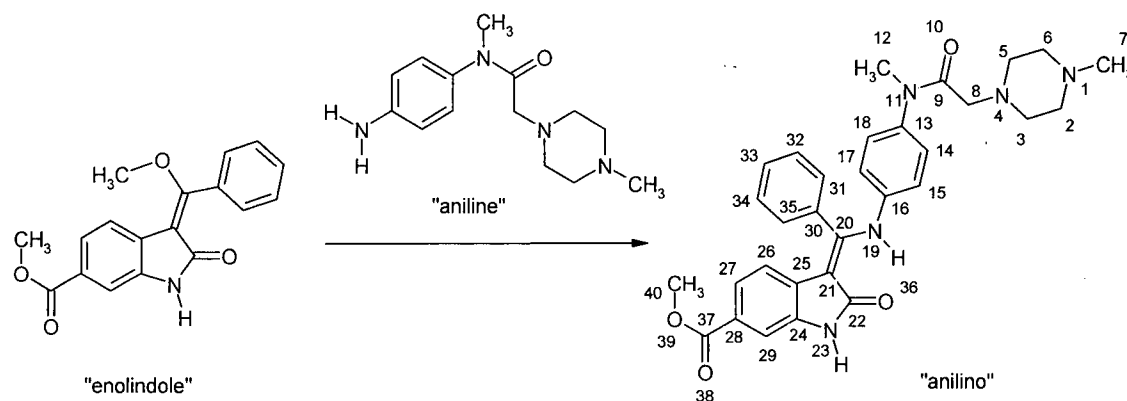
72
72

(M+H)⁺; Anal. calculado para C₁₄H₂₂N₄O: C, 64,09; H, 8,45; N, 21,36. Experimental: C, 64,05; H, 8,43; N, 21,39.

Método 2

- 5 Una suspensión de N-(4-nitroanilino)-N-metil-2-cloro-acetamida (14,5 g; 0,063 mol) en acetato etílico (65 ml) se calienta a 40 °C. En un plazo de 30 min, se agrega, gota a gota, 1-metilpiperazina (15,8 g; 0,156 mol). Después de purgar el embudo de goteo con acetato etílico (7 ml), la mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 90 min, se enfría a temperatura ambiente y se lava con agua (7 ml). La capa orgánica se diluye con isopropanol (75 ml) y se seca sobre sulfato sódico. Después de separar el sólido, se agrega Pd/C (al 10%; 2,0 g) y la solución se hidrogena (H₂, 5 bar) a temperatura ambiente sin enfriar. Subsiguientemente, se retira el catalizador por filtración y el disolvente se evapora a 60 °C. El residuo remanente se disuelve en acetato etílico (250 ml) y recristaliza. Después de filtrar y secar, se aíslan 10,4 g (60,4 %) del compuesto "anilino" en forma de cristales de color blanco.

Ejemplo 7: Síntesis de la "anilino" (3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona)



Método 1

- 25 Se calienta a reflujo una suspensión de 3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (10,0 g; 0,032 mol) y N-(4-aminofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (8,6 g; 0,032 mol) en una mezcla de

73
13

metanol (72 ml) y *N,N*-dimetilformamida (18 ml). Después de 7 h de tratamiento a reflujo, la suspensión se enfría a 0 °C y se mantiene la agitación durante 2 h adicionales. El sólido se filtra, se lava con metanol (40 ml), y se seca para dar 15,4 g (88,1 %) de compuesto "anilino" en forma de cristales de color amarillo. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,00 (s, 1 H, 23-H); 12,23 (s, 19-H); 7,61 (t; J = 7,1 Hz, 1 H, 33-H); 7,57 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, 32-H + 34-H); 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 2 H, 31-H + 35-H); 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1 H, 29-H); 7,20 (dd, J = 8,3; 1,6 Hz, 1 H, 27-H); 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2 H, 14-H + 18-H); 6,89 (d, 8,3 Hz, 2 H, 15-H + 17-H); 5,84 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, 26-H); 3,77 (s, 3 H, 40-H₃); 3,06 (m, 3 H, 12-H₃); 2,70 (m, 2 H, 8-H₂); 2,19 (m, 8 H, 2-H₂, 3-H₂, 5-H₂, 6-H₂); 2,11 (s, 3 H, 7-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 54,5 (C-2 + C-6); 52,2 (C-3 + C-5); 45,6 (C-7); 59,1 (C-8); 168,5 (C-9); 36,6 (C-12); 140,1 (C-13); 127,6 (C-14 + C-18); 123,8 (C-17 + C-15); 137,0 (C-16); 158,3 (C-20); 97,5 (C-21); 170,1 (C-22); 136,2 (C-24); 128,9 (C-25); 117,2 (C-26); 121,4 (C-27); 124,0 (C-28); 109,4 (C-29); 131,9 (C-30); 128,4 (C-31 + C-35); 129,4 (C-32 + C-34); 130,4 (C-33); 166,3 (C-37); 51,7 (C-40). MS (m/z): 540 (M+H)⁺; Anal. calculado para C₃₁H₃₃N₅O₄: C, 69,00; H, 6,16; N, 12,98. Experimental: C, 68,05; H, 6,21; N, 12,81.

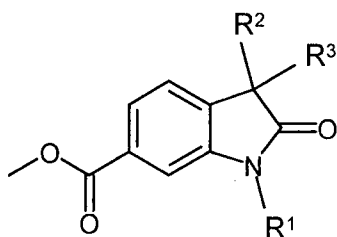
20 Método 2

Se calienta a reflujo durante 7,5 h una suspensión de 3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (20,0 g; 0,064 mol) y *N*-(4-aminofenil)-*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (17,1 g; 0,065 mol) en metanol (180 ml). La suspensión resultante se enfría a 10 °C en el plazo de 1 h y se mantiene la agitación durante 1 h adicional. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol helado (80 ml), y se seca para dar 31,0 g (89,0 %) del compuesto "anilino" en forma de cristales de color amarillo.

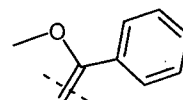
74
74

REIVINDICACIONES

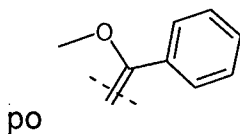
1. Un compuesto de la fórmula



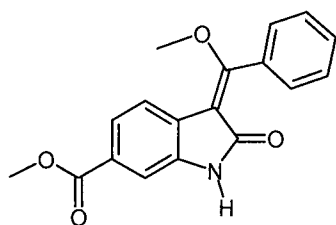
- 5 en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo Cl-CH₂-CO,
y R² y R³ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, o R² y R³,



- 10 tomados conjuntamente, representan un grupo
con la condición de que cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno,
R² y R³, tomados conjuntamente, representan un gru-



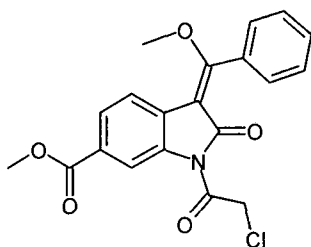
2. Un compuesto de la fórmula



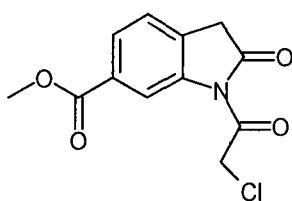
15

3. Un compuesto de la fórmula

78
15

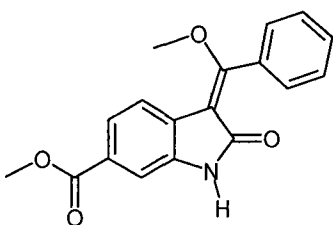


4. Un compuesto de la fórmula

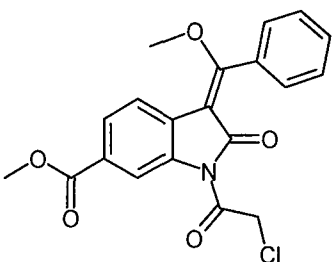


5

5. Procedimiento para fabricar un compuesto de la fórmula



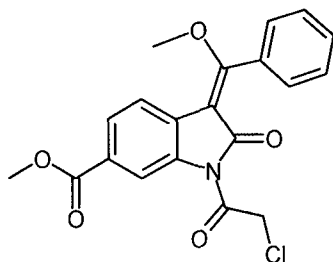
que comprende la etapa de decloroacetilación catalizada con una base de un compuesto de la fórmula



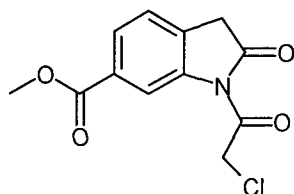
10

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el compuesto de la fórmula

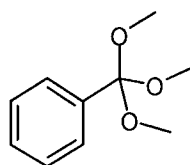
16
16



se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

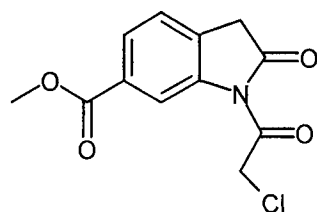


con un compuesto de la fórmula

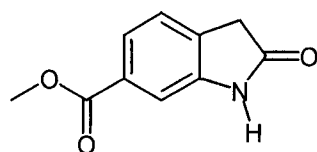


5

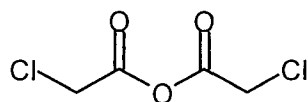
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el compuesto de la fórmula



10 se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

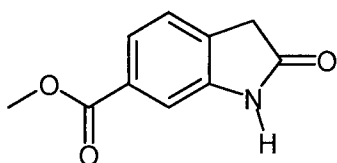


con un compuesto de la fórmula



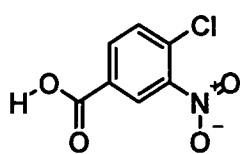
11

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el compuesto de la fórmula

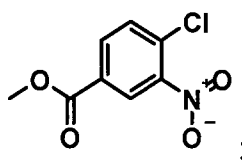


se obtiene por medio de las etapas siguientes:

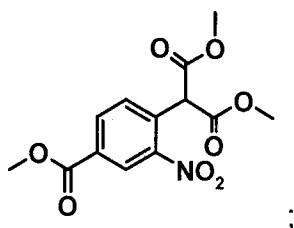
5 (i) esterificación de un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula

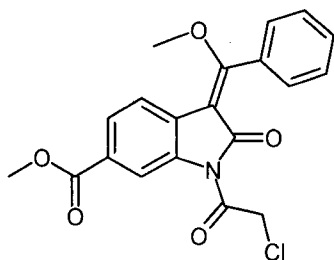


10 (ii) hacer reaccionar el compuesto de la reacción (i) con éster dimetilico de ácido malónico, para obtener un compuesto de la fórmula

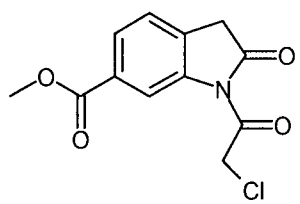


(iii) llevar a cabo una ciclación del producto de la reacción (ii) mediante una reacción de hidrogenación.

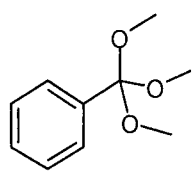
15 9. Procedimiento para fabricar un compuesto de la fórmula



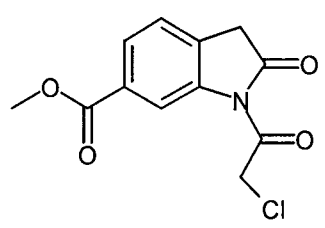
que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



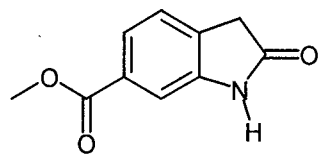
con un compuesto de la fórmula



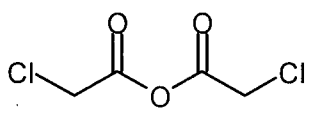
5 10. Procedimiento para fabricar un compuesto de la fórmula



que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



10

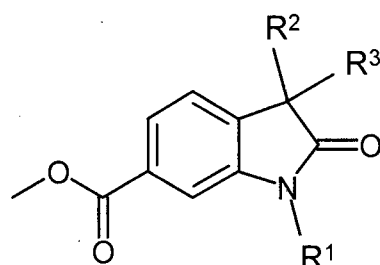
15

RESUMEN

DERIVADOS DE INDOLINONA Y PROCEDIMIENTO PARA SU FABRICACIÓN

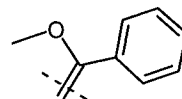
5

La presente invención se refiere a derivados de indolinona específicos, a saber, los compuestos de la fórmula



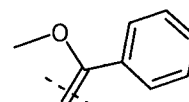
10 en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo Cl-CH₂-CO, y R² y R³ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, o R² y R³, tomados

conjuntamente, representan un grupo



con la condición de que cuando R¹ representa un átomo de hidrógeno, R² y

R³, tomados conjuntamente, representan un grupo y a un procedimiento para su fabricación.



15

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/066581

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/34

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/081445 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; HILBERG FRANK [AT]; HECKEL ARMIN [DE] 17 October 2002 (2002-10-17) abstract; claims 1,11; examples V,VI,1 page 13, line 25 - page 14, line 10	1-10
Y	WO 00/18734 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; WALTER RAINER [DE]; GRELL WOLFGANG [] 6 April 2000 (2000-04-06) claims 1,9,11; examples 1,11,77,82	1-10
Y	GREENE, THEODORA W. ET AL.: "Protective groups in organic synthesis" 1999, JOHN WILEY & SONS, NEW YORK, XP002538466 page 550 - page 556 ----- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

30 July 2009

Date of mailing of the international search report

10/08/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Krische, Detlef

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/066581

81
81

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96/23770 A (CATALYTICA INC [US]) 8 August 1996 (1996-08-08) claims 1-3; examples 1,2	8
Y	& US 6 469 181 B1 22 October 2002 (2002-10-22) cited in the application	8
A	WO 2004/026829 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; KLEY JOERG [DE]; HECKEL ARMIN [DE];) 1 April 2004 (2004-04-01) abstract; examples V-VIII,XI,XVI,1.32	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/066581

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02081445	A	17-10-2002	BG 108220 A	30-09-2004
			BR 0208900 A	20-04-2004
			CA 2442695 A1	17-10-2002
			CN 1509270 A	30-06-2004
			CZ 20032975 A3	18-02-2004
			DE 10117204 A1	10-10-2002
			EC SP034776 A	01-12-2003
			EE 200300491 A	16-02-2004
			EP 1379501 A1	14-01-2004
			HU 0303737 A2	01-03-2004
			JP 2004525173 T	19-08-2004
			MX PA03008896 A	08-12-2003
			NO 20034434 A	03-10-2003
			PL 366458 A1	07-02-2005
			SK 12412003 A3	06-04-2004
			US 2003092756 A1	15-05-2003
			ZA 200307306 A	31-08-2004
WO 0018734	A	06-04-2000	AT 243195 T	15-07-2003
			AU 763361 B2	17-07-2003
			BG 105327 A	31-12-2001
			BR 9914065 A	19-06-2001
			CA 2342622 A1	06-04-2000
			CN 1319090 A	24-10-2001
			DE 59906030 D1	24-07-2003
			DK 1115704 T3	29-09-2003
			EE 200100184 A	15-08-2002
			EP 1115704 A1	18-07-2001
			ES 2196860 T3	16-12-2003
			HR 20010216 A2	30-04-2002
			HU 0104973 A2	29-04-2002
			ID 27757 A	26-04-2001
			JP 2002525356 T	13-08-2002
			NO 20011477 A	22-03-2001
			NZ 510845 A	31-10-2003
			PL 346898 A1	11-03-2002
			PT 1115704 E	28-11-2003
			SI 1115704 T1	31-12-2003
			SK 4032001 A3	06-11-2001
			TR 200100854 T2	21-12-2001
WO 9623770	A	08-08-1996	AU 694840 B2	30-07-1998
			AU 4767396 A	21-08-1996
			CA 2210695 A1	08-08-1996
			CN 1177347 A	25-03-1998
			EP 0809631 A1	03-12-1997
			JP 10513183 T	15-12-1998
			US 6469181 B1	22-10-2002
US 6469181	B1	22-10-2002	AU 694840 B2	30-07-1998
			AU 4767396 A	21-08-1996
			CA 2210695 A1	08-08-1996
			CN 1177347 A	25-03-1998
			EP 0809631 A1	03-12-1997
			JP 10513183 T	15-12-1998
			WO 9623770 A1	08-08-1996
WO 2004026829	A	01-04-2004	AT 427947 T	15-04-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/066581

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004026829 A		AU 2003273842 A1	08-04-2004
		CA 2498781 A1	01-04-2004
		EP 1551830 A2	13-07-2005
		JP 2006501273 T	12-01-2006

Por la cual se resuelve un recurso de apelación

está de acuerdo con la factura CL 159442815 por valor de \$616.374, toda vez que no obtuvo ninguna explicación acerca del detalle de los ítems que se están facturando en ella y, por ende, realizó un pago parcial por valor de \$185.904.

QUINTO: Que el 23 de enero de 2007, la sociedad Telefónica Móviles Colombia S.A. resolvió el recurso de reposición confirmando la respuesta inicial, toda vez que advirtió que en la cláusula de permanencia suscrita por la reclamante se estipuló que la reposición de equipo generaría un cobro que se financiaría mensualmente a través de una cuota por el término de un año. Por lo tanto, la factura por valor de \$163.000 refleja el cobro del cargo fijo mensual y de la cuota del equipo y, en el mismo sentido, el valor de la factura perteneciente al ciclo 159442816 corresponde al cargo básico mensual, la cuota de financiamiento del equipo y consumos adicionales del período facturado. En consecuencia, toda la facturación se encuentra correctamente emitida y no hay lugar a efectuar ajustes.

El expediente fue remitido a esta Superintendencia para que sea resuelto el recurso de apelación subsidiariamente interpuesto.

SEXTO: Que en relación con los argumentos de la señora Ana Flor Martínez Peralta, la reclamación realizada se circunscribe a manifestar su desacuerdo con la facturación emitida por el operador para los días 1º de septiembre y 1º de noviembre de 2006, por cuanto establece que no debe pagar suma alguna por concepto de reposición de equipo ni consumos adicionales. En tal sentido, solicita el reajuste de las facturaciones reclamadas, de tal suerte que sólo se cobre lo relativo al cargo fijo. Así las cosas, resulta pertinente realizar el siguiente análisis:

6.1. Contrato - Obligaciones a cargo del suscriptor-

En primer lugar es primordial traer a colación lo dispuesto en el artículo 1602 del Código Civil, el cual señala que todo contrato legalmente celebrado es ley para los contratantes y no puede ser invalidado sino por consentimiento mutuo o por causas legales. Lo anterior, en concordancia con lo señalado por la Corte Suprema de Justicia sobre el particular, la cual ha mencionado que:

"...Como es suficientemente conocido, uno de los principios fundamentales que inspiran el Código Civil es el de autonomía de la voluntad, conforme al cual, con las limitaciones impuestas por el orden público y por el derecho ajeno, los particulares pueden realizar actos jurídicos, con sujeción a las normas que los regulan en cuanto a su validez y eficacia, principio este que en materia contractual alcanza expresión legislativa en el artículo 1602 del Código Civil que asigna a los contratos legalmente celebrados el carácter de ley para las partes, al punto que no pueden ser invalidados por su consentimiento mutuo o por causas legales" (CSJ, Cas. Civil, Sent. Mayo 17/95, Exp.4512. M.P. Pedro Lafont Pianetta).

Además en los contratos que celebren los particulares se puede pactar lo que las partes de común acuerdo consideren pertinente, pero siempre deben actuar de buena fe, esto es, que quienes lo suscriban conozcan previamente las condiciones bajo las cuales se obligan.

En el presente caso, la señora Ana Flor Martínez Peralta no está de acuerdo con el cobro que efectúa el operador respecto de la cuota de financiamiento del equipo entregado por reposición, toda vez que nunca fue informada de su cobro.

Al respecto, resulta pertinente anotar que una vez se exterioriza la voluntad y se expresa el consentimiento para la celebración de un contrato, las partes adquieren derechos y obligaciones correlativas, una de las obligaciones a cargo del operador es prestar los servicios y cumplir con los términos acordados y, por su parte, una de las obligaciones del

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 37,684
FECHA : MAYO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-067260- -00000-0000

Fecha: 2010-06-03 15:55:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175527310	10/05/2010	61,440,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 09255-841-145-7

87
86



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-067260- -00000-0000

Fecha: 2010-06-03 15:55:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐