



Radiacion : 02103452 00000000 Folios: 73
 Fecha (MM): 2002-11-14 16:57:17
 Tranite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1 ☒ **Patente de Invención** ☐ **Patente de Modelo de Utilidad**

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: ELI LILLY AND COMPANY Dirección: : Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Indianapolis, Estado de Indiana, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Indiana, Estados Unidos de América. Teléfono: 3284270 Fax: 6069701 E-mail: lilcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3284270 Fax: 6069701 E-mail: jlilcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>17.159.681</u> <u>TP 10.784</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: GARDNER, John, Paul y MILLER, William, David Dirección: 8713 Lantern Forest Court, Indianapolis, IN 46256 (US) y 6849 Chaucer Court, Indianapolis, Indiana 46220 Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US01/11745</u> Fecha: <u>04/05/01</u> Publicación Internacional No. <u>WO 01/90055 A2</u> Fecha: <u>29/11/01</u>			
⑥ Título (54) "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS BIFENILO"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07C 303/44</u> <u>A61 K 31/145</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 19/05/00	(31) Número de Solicitud 60/205,982
⑨ Comprobante de Pago No. <u>02-66,001</u> Fecha: <u>Octubre 3 de 2002</u>			

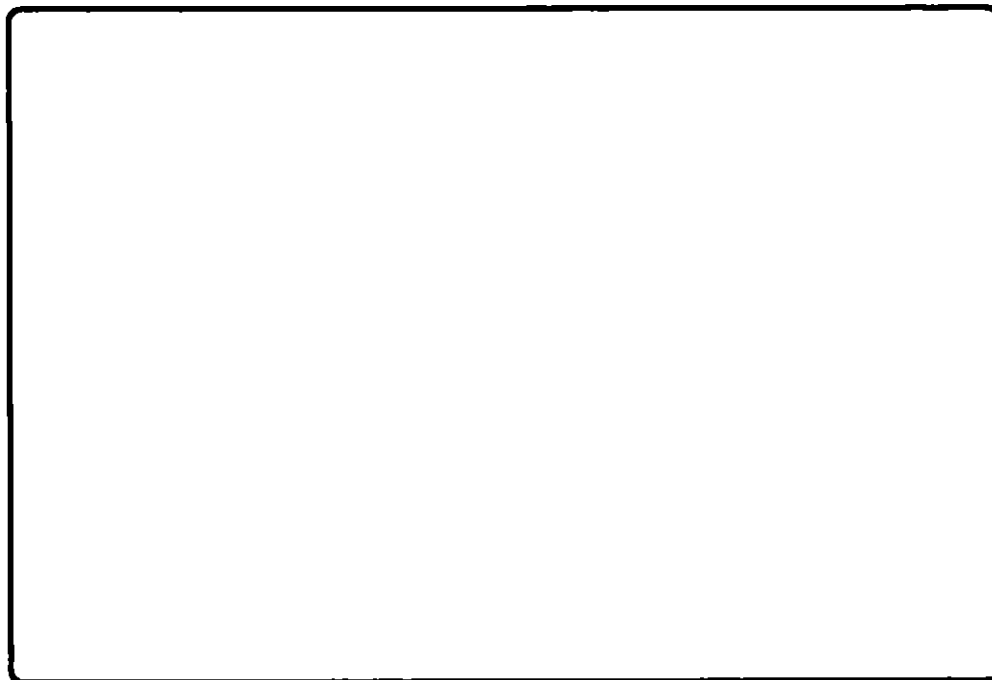
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Protocolizado bajo el número 11.271.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Informe de Búsqueda Preliminar y su traducción, Publicación y su traducción y Solicitud de cambio para solicitante/inventor y su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO PREDAL

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 66,001
FECHA : OCTUBRE 3 DE 2002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02103452 00000000
Fecha (AMD): 2002-11-14 16:57:17
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 73

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	3036004	03/10/2002	7,196,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

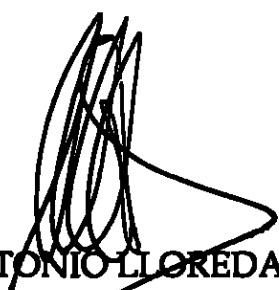
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.271. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

7
4

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente X-14007	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US01/11745	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04/05/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 19/05/2000
Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY et al.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☐ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Base del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☒ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. ____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

8
5

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US01/11745

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 CO7C303/44 CO7B53/00 CO7C311/13 CO7C303/40

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 CO7C CO7B

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 00 06537 A (ELI LILLY AND CO) 10 de Febrero de 2000 (2000-02-10) página 24, línea 19 - página 25, línea 8; preparación 39; ejemplos 45, 47, 51, 65 73, 77, 82, 86B, 94A, 123B, 132, 134-142	1-3,6,7, 9
A	N. MIYAURA Y COL: CHEM. REV., vol. 95, no. 7, 1995, páginas 2457-2483, XP000652239 citado en la solicitud páginas 2469-2471, capítulo B	1-3,6-8
A	N. MIYAURA Y COL: SYNTH. COMMUN, vol. 11, no. 7, 1981, páginas 513-519, XP000563089 todo el documento	1-3,5-8

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

16 de Enero de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

30/01/2002

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

Funcionario autorizado
Van Amsterdam, L

INFORMACION ADICIONAL DE PCT/ISA/210

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. Reivindicaciones: 1-17

Proceso para la preparación de compuestos bifenilo, que incluye el compuesto de fórmula I.

2. Reivindicaciones: 18-23

Un proceso para reducir el nivel de dímero aquiral a partir del compuesto de fórmula I.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US01/11745

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

ver página adicional

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☒ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

14
8

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US01/11745

Documento de patente citados en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0006537 A	10-02-2000	AU 5235599 A	21-02-2000
		WO 0006537 A1	10-02-2000

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X-14007	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 01/ 11745	International filing date (day/month/year) 04/05/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19/05/2000
Applicant ELI LILLY AND COMPANY et al.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 01/11745

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C303/44 C07B53/00 C07C311/13 C07C303/40

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)

IPC 7 C07C C07B

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)

CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 00 06537 A (ELI LILLY AND CO) 10 February 2000 (2000-02-10) page 24, line 19 - page 25, line 8; preparation 39; examples 45, 47, 51, 65 73, 77, 82, 86B, 94A, 123B, 132, 134-142	1-3,6,7, 9
A	N. MIYAURA ET AL: CHEM. REV., vol. 95, no. 7, 1995, pages 2457-2483, XP000652239 cited in the application pages 2469-2471, chapter B	1-3,6-8
A	N. MIYAURA ET AL: SYNTH. COMMUN., vol. 11, no. 7, 1981, pages 513-519, XP000563089 the whole document	1-3,5-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 January 2002

Date of mailing of the international search report

30.1.02

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Van Amsterdam, L

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-17

Process for the preparation of biphenyl compounds, including the compound of formula I.

2. Claims: 18-23

A process for reducing the level of achiral dimer from the compound of formula I.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/11745

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

The International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/11745

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0006537	A	10-02-2000	AU	5235599 A	21-02-2000
			WO	0006537 A1	10-02-2000

17
14

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

29 de Noviembre de 2001 (29.11.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/90055 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: CO7C 303/44,
CO7B 53/00, CO7C 311/13, 303/40

(74) Agentes: LENTZ, Nelsen, L. y col.; Eli Lilly And Company,
Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US01/11745

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Mayo 4 de 2001
(04.05.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Información de Prioridad:
60/205,982 Mayo 19 de 2000 (19.05.2000) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

Publicando:
- sin reporte de búsqueda internacional y para ser publicada de nuevo en el caso de recibo de ese reporte

(72) Inventores; y
(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): GARDNER, John, Paul [US/US]; 8713 Lantern Forest Court, Indianapolis, IN 46256 (US). MILLER, William, David [US/US]; 7302 Trestle Way Court, Indianapolis, IN 46256 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS BIFENILO"

(57) Resumen: La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto bifenilo que comprende la combinación de un derivado del ácido fenilbórico con un derivado halobenceno en presencia de un aditivo apropiado en un solvente orgánico apropiado con un catalizador apropiado y una base apropiada.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 November 2001 (29.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/90055 A2

(51) International Patent Classification: C07C 303/44, C07B 53/00, C07C 311/13, 303/40

(74) Agents: LENTZ, Nelson, L. et al.; Eli Lilly And Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/11745

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KQ, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 4 May 2001 (04.05.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 60/205,982 19 May 2000 (19.05.2000) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

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

(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): GARDNER, John Paul [US/US]; 8713 Lantern Forest Court, Indianapolis, IN 46256 (US). MILLER, William, David [US/US]; 7302 Trestle Way Court, Indianapolis, IN 46256 (US).

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



WO 01/90055 A2

(54) Title: A PROCESS FOR PREPARING BIPHENYL COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to a process for the preparation of a biphenyl compound comprising combining a phenyl boronic acid derivative with an halobenzene derivative in the presence of a suitable additive in a suitable organic solvent with a suitable catalyst and a suitable base.

19
16

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente X-14007	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US01/11745	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04/05/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 19/05/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC CO7C303/44		
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY et al.		
1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 06/11/2001	Fecha de terminación de este reporte 19/02/2002	
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado DE BUNDEL E R J Tel. (+49-89) 2399 2828	

I. Bases del Reporte

1. La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

2. La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, envolver nivel inventivo, o ser industrialmente aplicable no ha sido y no será materia del examen preliminar internacional (Artículo 34(4) (a) (i) (ii) PCT; ver también reporte de búsqueda internacional) respecto a:

- 2.1 Solicitudes que tengan una pluralidad innecesaria de reivindicaciones independientes (generalmente no es necesaria más de una reivindicación independiente en la misma categoría; Artículo 6 PCT);

- 2.2 materia-objeto no buscada (Artículo 17 (2) (a), Regla 66.1 (e) PCT).

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración.

3. En el grado que el examen preliminar internacional ha sido llevado a cabo (ver ítem III anterior), lo siguiente es puntualizado (Artículo 35 (2) y (3) (b) y Regla 70.7 y 70.8 (ii) PCT):

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como aparece reivindicada en las reivindicaciones independientes cumple el criterio mencionado en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, parece ser novedoso, envolver nivel inventivo y ser industrialmente aplicable.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference X-14007	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 01/ 11745	International filing date (day/month/year) 04/05/2001	Priority date (day/month/year) 19/05/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07C303/44		
Applicant ELI LILLY AND COMPANY et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06/11/2001	Date of completion of this report 19/02/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer DE BUNDEL E R J Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/ US 01/ 11745

I. Basis of report

1. The basis of International preliminary examination report is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

2. The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the International preliminary examination (Article 34 (4) (a) (i) (ii) PCT; see also international search report) in respect of:

- 2.1 Applications having an unnecessary plurality of independent claims (generally not more than 1 independent claim in the same category is necessary; Article 6 PCT);

- 2.2 unsearched subject-matter (Article 17 (2) (a), Rule 66.1 (e) PCT).

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

3. To the extent that the International preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out (Article 35 (2) and (3) (b) and Rule 70.7 and 70.8 (II) PCT):

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as claimed in the independent claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS BIFENILO

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD

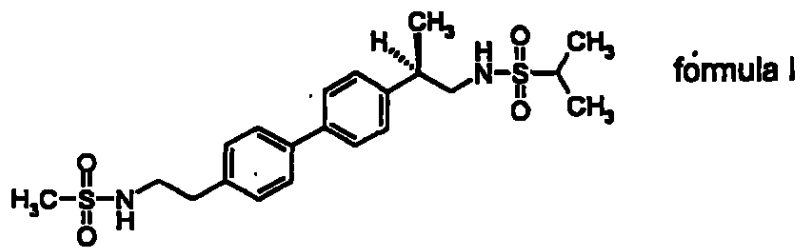
La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto bifenilo que comprende la combinación de un derivado del ácido fenilbórico con un derivado halobenceno en presencia de un aditivo apropiado en un solvente orgánico apropiado con un catalizador apropiado y una base apropiada.

PROCESO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS BIFENILO

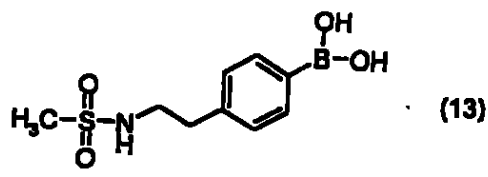
Una reseña elaborada por Akira Suzuki revela que el *Journal of Organometallic Chemistry*, 576, 147-168 (1998) describe los avances recientes en las reacciones de acoplamiento cruzado de derivados organobóricos con electrófilos orgánicos. Por otra parte, la reseña realizada por Miyaura y Suzuki revela que en la revista *Chemical Reviews*, 95, 2457-2483 (1995) se describen reacciones de acoplamiento cruzado paladio-catalizadas de compuestos organobóricos.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto bifenilo que comprende la combinación de un derivado del ácido fenilbórico con un derivado apropiado del benceno en presencia de un aditivo apropiado en un solvente orgánico apropiado con un catalizador apropiado y una base apropiada.

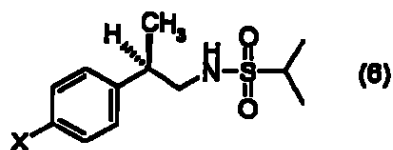
La presente invención suministra además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I:



proceso que comprende la combinación de un compuesto de fórmula (13):

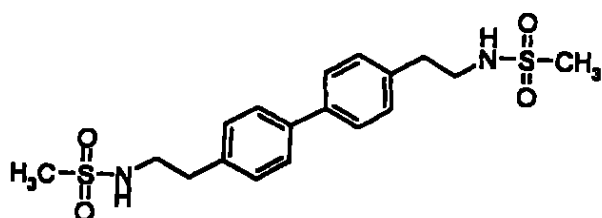


con un compuesto de fórmula (6):

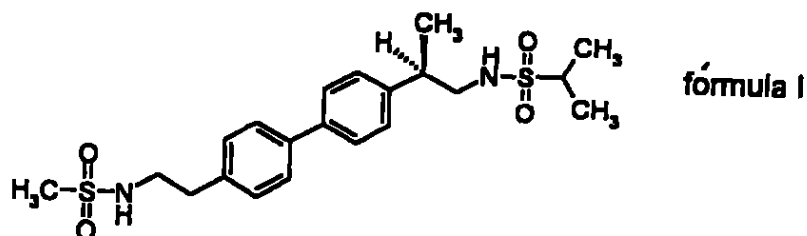


en donde X representa Hal ó triflato, en presencia de un aditivo apropiado en un solvente orgánico apropiado con un catalizador apropiado y una base apropiada.

La presente invención también proporciona un proceso para reducir los niveles de dímero aquiral de fórmula:

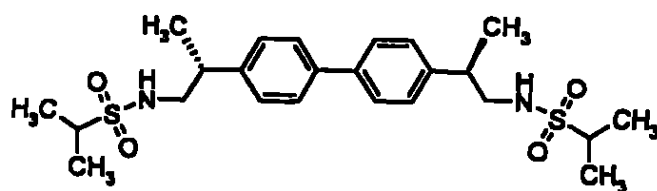


el cual tenazmente persiste a manera de un subproducto en la formación del compuesto de fórmula I:

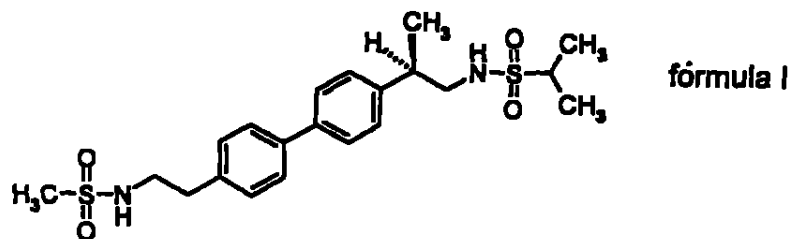


proceso que comprende la recristalización de una mezcla del dímero aquiral y el compuesto de fórmula I a partir de un apropiado sistema de solventes.

La presente invención suministra, adicionalmente, un proceso para reducir significativamente los niveles de dímero aquiral y de dímero quiral de fórmula:



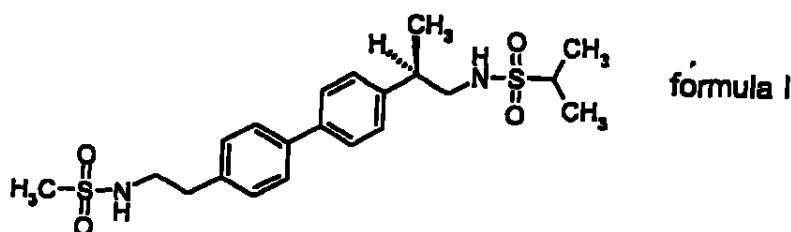
dímeros producidos a manera de subproductos en la formación del compuesto de fórmula I:



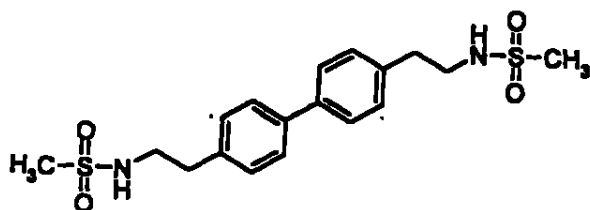
proceso el cual comprende la recristalización de una mezcla de dímero aquiral, dímero quiral, y compuesto de fórmula I a partir de un apropiado sistema de solventes.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

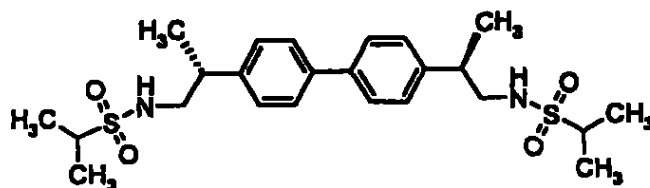
Tal como se usa en el presente documento, el nombre químico “{(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonyl]amina” se refiere al compuesto de fórmula I:



Tal como se usa en el presente documento, el nombre “dímero aquiral” se refiere a la “(metilsulfonyl){2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}fenil)fenil]etil}amina” y se represen mediante la siguientes estructura:



Tal como se usa en el presente documento, el nombre “dímero quiral” se refiere a “((2R)-2-{4-[4-((1R)-1-metil-2-[(metiletil)sulfonyl]amino)etil]fenil}fenil]propil)[(metiletil)sulfonyl]amina” y es representado por la siguiente estructura:



La presente invención abarca las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos por la fórmula I. El término "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de la fórmula anterior que sean sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Entre las sales farmacéuticamente aceptables típicas se incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. A tales sales se les conoce como sales por adición de base. Entre tales sales se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), las cuales son conocidas por los expertos en este campo de la técnica.

Entre las sales por adición de base se incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, tales como los hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amonio o de metales alcalinos y alcalinotérreos y similares. Tales bases son útiles en la preparación de las sales de la presente invención y se mencionan aquí bases como el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, metóxido de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, metóxido de magnesio, y similares. Las formas salinas de potasio y sodio son particularmente preferidas.

Debe reconocerse que el contraión particular que forme parte de cualquier sal de la presente invención, usualmente no resulta de naturaleza crítica, en la medida en que la sal considerada como un todo es farmacológicamente aceptable y puesto que el contraión no contribuye con calidades indeseables a la sal integralmente considerada. Debe reconocerse además que las sales mencionadas pueden formar hidratos o existen en una forma sustancialmente anhidra.

Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisomero" se refiere a un compuesto que tiene los mismos átomos y los mismos enlaces entre los átomos de otro compuesto, pero el cual tiene diferentes estructuras tridimensionales las cuales no son intercambiables. A tales estructuras tridimensionales se les denomina configuraciones. Tal como se usa en el presente documento, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre si. El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual van unidos cuatro grupos diferentes. Tal como se usa en el presente documento, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Por otra parte, dos diastereómeros que tengan una configuración diferente en apenas un centro quiral, tomarán el nombre de "epímeros". Los términos "racemato", "mezcla racémica" ó "modificación racémica" se refieren a una mezcla de enantiómeros en partes iguales.

El término "enriquecimiento enantiomérico" tal como se usa en el presente documento, se refiere al incremento en la cantidad de uno de los enantiómeros respecto del otro. Una forma de expresar convenientemente el enriquecimiento enantiomérico logrado en un proceso, es el concepto de exceso enantiomérico, ó "ee", el cual se calcula usando la siguiente ecuación:

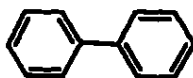
$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

en donde E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Por consiguiente, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como se encuentran en una mezcla racémica, y se logra después un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una proporción final de 70:30, significa que el ee con respecto al primer enantiómero fue del 40%. Sin embargo, si la proporción final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero ya es del 80%. Un ee superior al 90% es

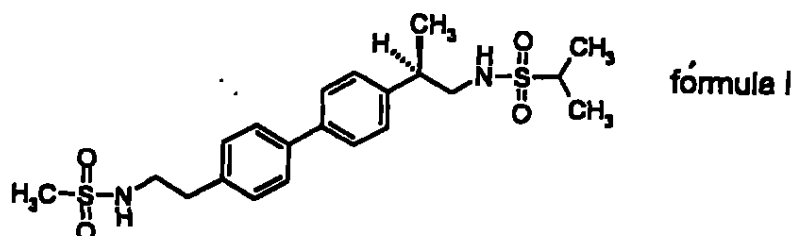
lo preferido, un ee de más del 95% será más preferido, y un ee mayor al 99%, será lo especialmente preferido. El enriquecimiento enantiomérico puede fácilmente ser determinado por cualquier experto en este campo de la técnica usando técnicas y procedimientos estándares, tales como la cromatografía líquida de alta resolución ó la cromatografía gases con una columna quiral. La elección de la apropiada columna quiral, del eluente y de las condiciones requeridas para efectuar la separación del par enantiomérico es bien conocida por cualquier experto en este campo de la técnica.

Los términos "R" y "S" usados en el presente documento son empleados comúnmente en la química orgánica para denotar una configuración específica de un centro quiral. El término "R" (*rectus*) se refiere a aquella configuración de un centro quiral en donde las prioridades de los grupos funcionales se relacionan en el sentido de las manecillas del reloj (de la más alta a la más baja) cuando se observa respecto del enlace con el grupo de más baja prioridad. El término "S" (*sinister*) se refiere a aquella configuración de un centro quiral en donde las prioridades de los grupos funcionales se relacionan en el sentido contrario a las manecillas del reloj (de la más alta a la más baja) cuando se observa respecto del enlace con el grupo de más baja prioridad. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en orden decreciente de número atómico). Una lista parcial de prioridades y una discusión sobre estereoquímica se encuentran en la obra "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, et al., eds., 1974), páginas 10-120.

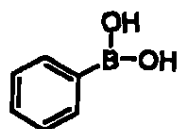
Tal como se usa en el presente documento, el término "compuesto bifenilo" se refiere a cualquier bifenilo sustituido ó bifenilo no sustituido. Por ejemplo, un bifenilo no sustituido es el representado por la siguiente estructura:



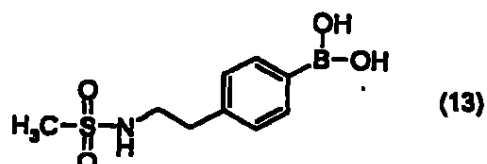
y un bifenilo sustituido es el representado por, sin pretender ser exhaustivos, la siguiente estructura:



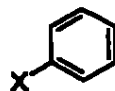
Tal como se usa en el presente documento, el término “derivado ácido fenilbórico” se refiere a cualquier ácido fenilbórico sustituido ó no sustituido. Por ejemplo, un derivado ácido fenilbórico no sustituido es el representado por la siguiente estructura:



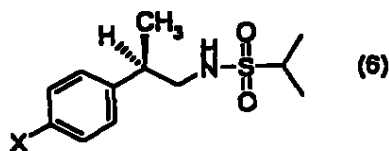
y un derivado ácido fenilbórico sustituido puede estar representado, sin pretender ser exhaustivos, por la siguiente estructura:



Tal como se usa en el presente documento, el término “derivado apropiado del benceno” se refiere a cualquier benceno sustituido ó a un benceno no sustituido. Por ejemplo, un benceno no sustituido puede representarse por la siguiente estructura:



y un derivado bencénico sustituido puede ser representado por, sin pretender ser exhaustivos, la siguiente estructura:



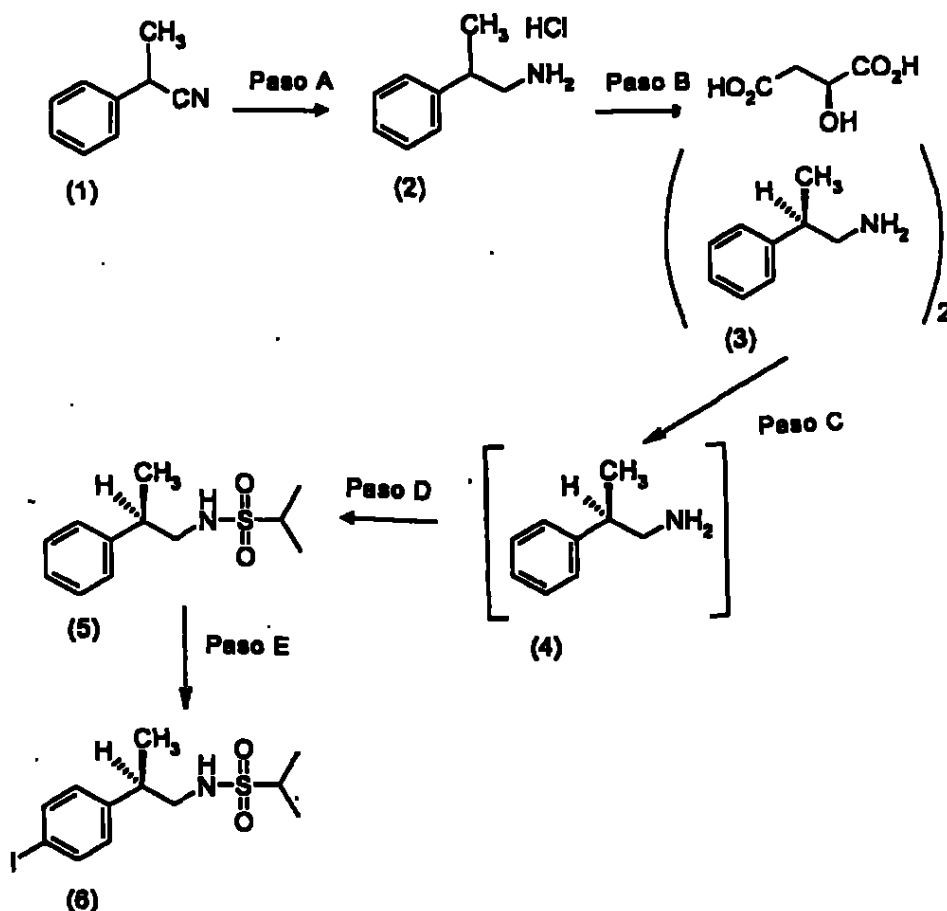
en donde X representa Hal ó triflato.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "Hal", "halo", "halógeno" ó "haluro" se refiere a un átomo de cloro, bromo ó yodo, en donde el yodo es el preferido.

Tal como se usa en el presente documento, el término 'triflato' se refiere a un trifluorometanosulfonato de fórmula $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sustituido" significa que uno ó más sustituyentes pueden estar presentes el anillo fenílico o bencénico, en donde dichos sustituyentes no impiden la combinación del derivado ácido fenilbórico y del derivado yodobenceno en presencia de formato de potasio acuoso en un solvente orgánico apropiado con un catalizador apropiado.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse, por ejemplo, siguiendo procedimientos análogos a los estipulados en la Publicación de Patente Internacional WO 98/33496 publicada el de Agosto de 1998 (Véase, el Ejemplo 51 de dicha patente) a fin de preparar el racemato de fórmula I, a lo cual sigue la resolución para proporcionar el enantiómero (R) (fórmula 1) ó el enantiómero (S) deseado. Más específicamente, los compuestos de fórmula I pueden prepararse, por ejemplo, siguiendo los procedimientos indicados en los Esquemas I, II, III, y IIIA. Los reactivos y materiales de partida son de fácil consecución por parte de cualquier experto en este campo de la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, corresponden a los previamente definido.

Esquema I

En el Esquema I, paso A, el nitrilo (1) se hidrogena para proporcionar la amina primaria (2) a manera de la sal HCl. Por ejemplo, el nitrilo (1) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como etanol, se trata con un catalizador de hidrogenación apropiado, tal como paladio sobre carbón, y HCl concentrado y se coloca luego bajo hidrógeno a una presión y temperatura suficientes para efectuar la reducción del nitrilo (1) a la amina primaria (2). La reacción luego se filtra y el filtrado se concentra para obtener la amina primaria crudo (2) a manera de la sal HCl. Este material crudo luego se purifica mediante técnicas bien conocidas en este campo de la técnica, tales como la recristalización a partir de un solvente apropiado.

En el Esquema I, paso B, la sal HCl de la amina primaria (2) puede tratarse con un agente apropiado de resolución para producir la sal (3). Por ejemplo, la sal HCl de la amina primaria (2) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como etanol, y se trata con aprox. un equivalente de una base

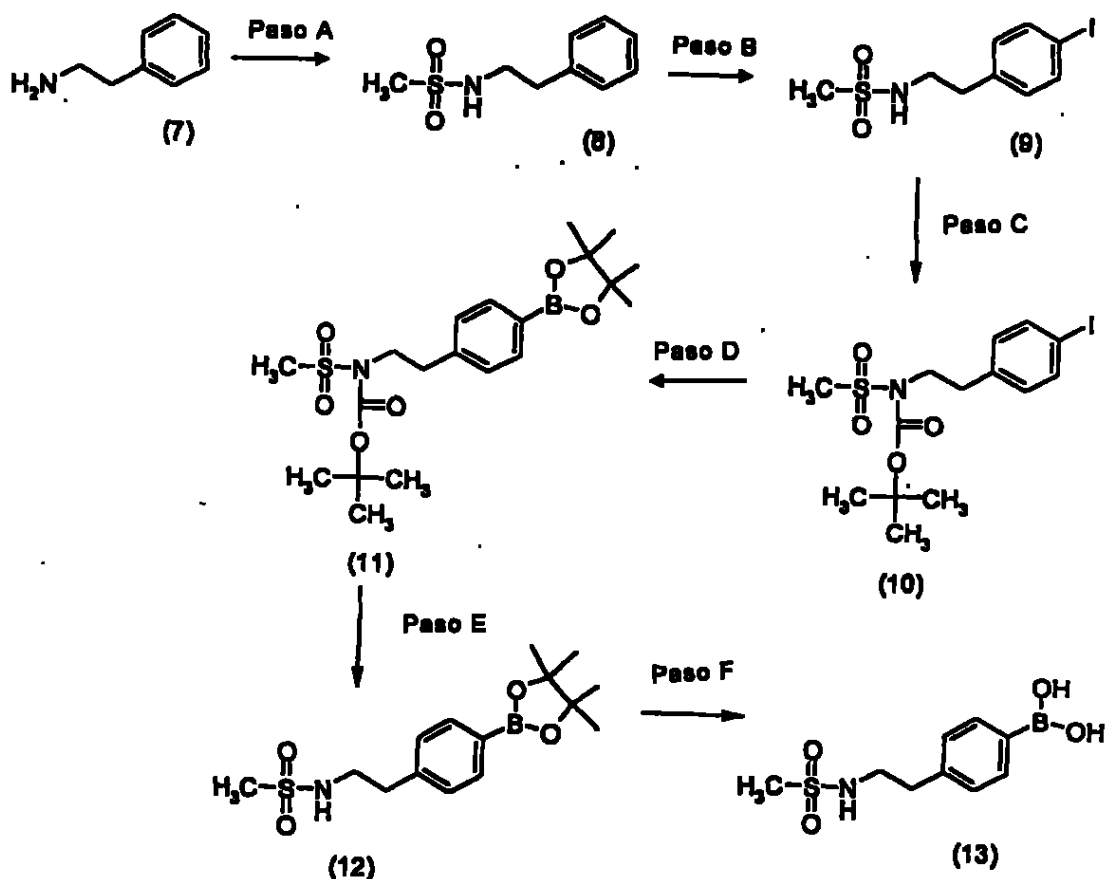
apropiada, v.g., hidróxido de sodio. La reacción se filtra y el filtrado se trata con un apropiado agente de resolución, como por ejemplo ácido L-málico. Por ejemplo, puede agregarse al filtrado aprox. 0,25 equivalentes de ácido L-málico en un apropiado solvente orgánico, tal como etanol. La solución luego se calienta a aprox. 75°C y se agita durante aprox. 30 minutos. La solución luego se deja enfriar lentamente con agitación. El precipitado luego se recolecta mediante filtración, se enjuaga con etanol y se seca bajo vacío para proporcionar la sal (3). La sal (3) luego se suspende en un apropiado solvente orgánico, tal como etanol y agua. La mezcla pastosa se calienta a reflujo hasta que los sólidos se disuelvan. La solución luego se deja enfriar lentamente con agitación durante aprox. 8 - 16 horas. La suspensión se deja enfriar adicionalmente a aprox. 0-5°C y la sal (3) se recoge por filtración. La sal (3) luego se enjuaga con etanol y se seca a aprox. 35°C.

En el Esquema I, paso C, la sal (3) se convierte a la base libre (4) y en el Paso D, la base libre (4) se sulfonila para proporcionar la sulfonamida (5). Por ejemplo, se forma una mezcla pastosa de la sal (3) en un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno y se trata con aprox. 2 equivalentes de una base apropiada, como por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso. La mezcla se agita durante aprox. una hora y se separa la fase orgánica. La fase orgánica luego se seca, por ejemplo mediante destilación azeotrópica con heptano para producir la base libre (4). La base libre seca (4), en heptano, luego se trata, por ejemplo, con una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina, y se agrega un exceso de trietilamina y cloruro de metileno para lograr la disolución total. La solución se enfría a aprox. 5°C y se trata con aprox. un equivalente de un compuesto de fórmula $\text{Lg-SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, tal como cloruro de isopropilsulfonilo. La reacción luego se deja calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente en el transcurso de aprox. 16 horas. La reacción luego se enfría a aprox. 8°C y se trata con HCl acuoso 2 N. La fase orgánica luego se separa y se lava con agua,

bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentra bajo vacío para obtener así la sulfonamida (5).

En el Esquema I, paso E, la sulfonamida (5) se yoda para proporcionar el compuesto (6). Por ejemplo, la sulfonamida (5) se disuelve en ácido acético glacial y se trata con aproximadamente 1,1 equivalentes de ácido sulfúrico concentrado. A esta solución se agrega aprox. 0,2 equivalentes de H_5IO_6 seguido por la adición de aprox. 0,5 equivalentes de yodo. La reacción luego se calienta a aprox. 60°C y se deja en agitación durante aprox. 3 horas. La reacción luego se enfría y se trata con NaHSO_3 al 10% acuoso. La mezcla luego se enfría a aprox. 0°C y 5°C y los sólidos resultantes se recogen por filtración y se enjuagan con agua. Los sólidos luego se disuelven en un apropiado solvente orgánico, tal como MTBE y la solución se enjuaga con agua, bicarbonato de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y parcialmente se concentra bajo vacío. Se agrega luego un apropiado solvente orgánico, tal como heptano, con agitación lenta hasta que comience la cristalización. Se agrega una cantidad adicional de heptano y la suspensión se deja en agitación durante aprox. 8 - 16 horas. La mezcla luego se enfría a aprox. 0°C y los sólidos se recolectan mediante filtración y se enjuaga con heptano para obtener así el compuesto (6).

Esquema II



En el Esquema II, paso A, la amina primaria (7) se sulfonila para proporcionar la sulfonamida (8). Por ejemplo, la amina primaria (7) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno, y se trata con aprox. 1,1 equivalentes de trietilamina. La solución se enfría a aprox. 10°C y trata con aprox. 1,1 equivalentes de metanosulfonil cloruro. La solución luego se agita a temperatura ambiente durante aprox. 1 - 2 horas, se lava con HCl 1 N y luego se concentra bajo vacío para producir la sulfonamida (8).

En el Esquema II, paso B, la sulfonamida (8) se yoda para producir el compuesto (9). Por ejemplo, la sulfonamida (8) se combina con ácido acético, ácido sulfúrico al 95% y agua, y luego se trata con aprox. 0,5 equivalentes de yodo y aprox. 0,2 equivalentes de ácido peryódico. La mezcla de reacción se calienta a aprox. 70 - 75°C durante aprox. 3 horas. La mezcla de reacción luego se deja en agitación a temperatura ambiente

durante aprox. 8 - 16 horas. Luego se agregan aprox. 2 equivalentes de una base, tal como hidróxido de sodio, a lo cual sigue la adición de suficiente sulfito de sodio saturado a fin de decolorizar la mezcla, dando como resultado una suspensión blanca. La suspensión se enfría a aprox. 15°C y los sólidos se recogen por filtración. Los sólidos luego se disuelven en un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno, se enjuaga con agua, y la fase orgánica se concentra bajo vacío para obtener así el compuesto (9).

En el Esquema II, paso C, el compuesto (9) se convierte a la sulfonamida Boc (10). Por ejemplo, el compuesto (9) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno y se trata con una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina y con aprox. 1,2 equivalentes de di-tert-butildicarbonato. La mezcla de reacción luego se deja en agitación a temperatura ambiente durante aprox. 8 - 16 horas. La reacción luego se enjuaga con agua y la fase orgánica es parcialmente concentrada bajo vacío. Se agrega un solvente orgánico apropiado, como por ejemplo hexanos, y esta solución es nuevamente enjuagada con agua. La fase orgánica luego se concentra bajo vacío y se agrega hexanos, produciendo un precipitado. Los sólidos se recolectan mediante filtración y se secan bajo vacío para producir así la sulfonamida Boc (10).

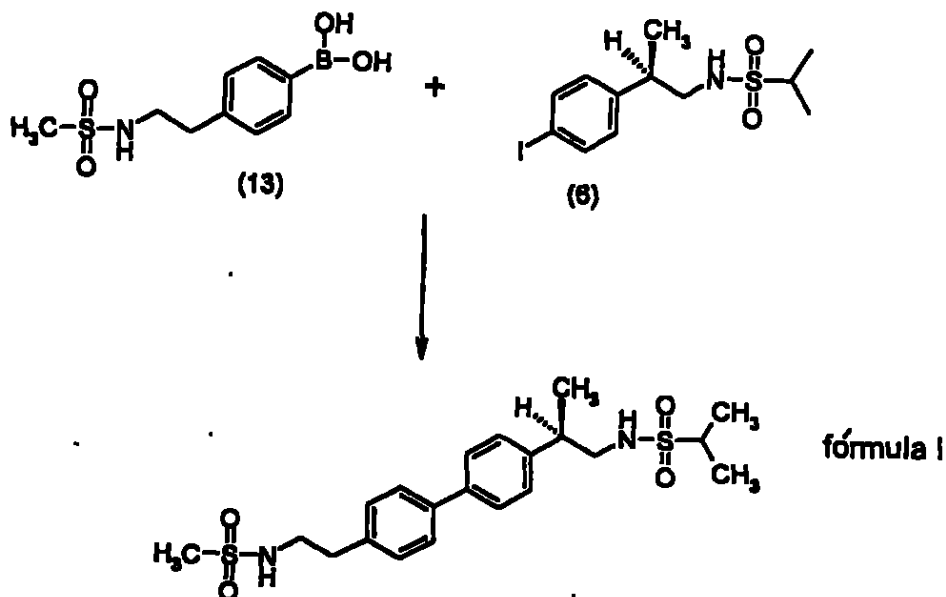
En el Esquema II, paso D, la sulfonamida Boc (10) se somete a condiciones de boración para proporcionar el compuesto (11). Por ejemplo, la sulfonamida Boc (10) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como acetonitrilo, y se trata con un exceso de trietilamina, una cantidad catalítica del complejo 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodicloropaladio(II)-(CH₂Cl₂) (0,012 equivalentes) y con aprox. 1,3 equivalentes de pinacolborano. La mezcla de reacción se deja en agitación a aprox. 70 - 74°C durante aprox. 5 horas. La reacción luego se enfría a temperatura ambiente y se concentra hasta obtener un aceite fluido. Este aceite se particiona entre un apropiado solvente orgánico, p. ej. MTBE y agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua y se concentra bajo vacío. El

residuo se disuelve parcialmente en un apropiado solvente orgánico, tal como heptano. La solución heptánica se filtra a través de Celite® 521 y el filtrado se concentra bajo vacío para proporcionar un aceite. El residuo se disuelve en una mezcla de solventes -acetona/heptano- y se filtra a través de Celite® 521. Los filtrados se concentran bajo vacío para producir el compuesto (11).

En el Esquema II, paso E, el compuesto (11) se desprotege para proporcionar el compuesto (12). Por ejemplo, el compuesto (11) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno y se trata con un exceso de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se enfría a aprox. 5°C y se neutraliza con una base acuosa, tal como hidróxido de sodio acuoso para proporcionar un pH a la fase acuosa de aprox. 10,5. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno. La fase orgánica y los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera, agua, se diluyen con heptano y se concentran bajo vacío para proporcionar una suspensión. Los sólidos se recolectan mediante filtración, se enjuagan con pentano, y se secan bajo vacío para proporcionar el compuesto (12).

En el Esquema II, paso F, el compuesto (12) se somete a clivaje (escisión) del pinacolato para proporcionar el compuesto (13). Por ejemplo, el compuesto (12) se combina con acetato de amonio 1 N y un exceso de peryodato de sodio en un apropiado solvente orgánico, tal como acetona. La mezcla se agita durante aprox. 8 - 16 horas, y luego se filtra. Los sólidos se enjuagan con acetona. Los filtrados se combinan, y se concentran bajo vacío para proporcionar una suspensión que se recolecta mediante filtración. El sólido recogido luego se suspende en agua y se trata con hidróxido de sodio acuoso para proporcionar un pH de aprox. 12,5. La suspensión luego se filtra y el filtrado se trata con carbón decolorizante. La mezcla luego se filtra y el filtrado se diluye con ácido sulfúrico hasta que el pH llegue aprox. a 5,0. El precipitado resultante se recoge mediante filtración y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto (13).

Esquema III



En el Esquema III, un derivado del ácido fenilbórico, tal como el compuesto (13) se acopla con un derivado apropiado del benceno, tal como el compuesto (6), en presencia de un aditivo apropiado en un solvente orgánico apropiado con un catalizador apropiado y una base apropiada para proporcionar un compuesto bifenilo, tal como el compuesto de fórmula I. Tal como se usa en el presente documento, el término "aditivo apropiado" se refiere a aditivos tales como los formatos de metales alcalinos y el de tetraalquilamonio, los cuales suprimen la producción del dímero aquiral, ó más generalmente, suprimen la producción de compuestos biaril simétricos derivados exclusivamente del auto-acoplamiento del derivado ácido fenil bórico. Entre los ejemplos de aditivos apropiado se incluyen, sin hacer una lista exhaustiva de éstos, el hidrógeno, hidroquinona, isopropanol, y las sales formato, tales como el formato de sodio, el formato de potasio, el formato de tetraalquilamonio, y similares. Por ejemplo, una solución acuosa del formato de potasio se prepara por combinación de agua, hidróxido de potasio y un equivalente de ácido fórmico al 98%. A esta solución luego se agrega aprox. entre 1,0 - 10 equivalentes de una base apropiada, en donde aprox. 2,0 equivalentes es lo preferido. Entre los ejemplos de bases

apropiadas se incluyen el carbonato de potasio, el carbonato de sodio, y similares. Se agregan cerca de 0,95 - 1,0 equivalentes de compuesto (13), preferiblemente aprox. 0,95 equivalentes de compuesto (13). Se agregan aprox. 0,95 - 1,0 equivalentes de compuesto (6), en donde aprox. 1,0 equivalentes de compuesto (6) es lo preferido. También se agrega un solvente orgánico apropiado a la anterior mezcla. Entre los ejemplos de solventes orgánicos apropiados se mencionan el tetrahidrofurano, los alcoholes C₁-C₁₀ de cadena recta y ramificada, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol, t-butanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol, y similares; y las cetonas, tales como acetona, butanona, y similares. Se entiende que los componentes anteriores, entre los que se incluyen el solvente orgánico apropiado, pueden combinarse en cualquier orden. A esta mezcla, previamente desoxigenada y colocada bajo nitrógeno, se agrega una cantidad catalítica de un catalizador apropiado, como por ejemplo un catalizador de paladio (0), como el negro de paladio ó paladio sobre carbón, y nuevamente la mezcla se desoxigena y coloca bajo nitrógeno. La mezcla luego se calienta a aprox. 88°C durante aprox. 8 - 16 horas. La mezcla de reacción luego se enfría y se diluye con un apropiado solvente orgánico, tal como acetato de etilo. Luego se filtra a través de Celite®, y el filtrado se concentra bajo vacío, y el residuo se particiona entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se concentra bajo vacío, y el residuo se recrystaliza a partir de una mezcla apropiada de solventes, tal como acetona/agua, para proporcionar así el compuesto de fórmula I.

En el Esquema III anterior, el compuesto de fórmula I puede contaminarse con el dímero aquiral, (metilsulfonil){2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]etil}amina, y el dímero quiral ((2R)-2-{4-[4-((1R)-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino)etil]fenil}fenil}propil)[(metiletil)sulfonil]amina".

Se ha encontrado que el anterior dímero quiral es más soluble que el

compuesto de fórmula I en solventes orgánicos y por lo tanto, puede removerse fácilmente a través de recristalización a partir de tales solventes. Sin embargo, el dímero aquiral mencionado es menos soluble en solventes orgánicos que el compuesto de fórmula I, por lo tanto, generalmente se resiste a su remoción del compuesto de fórmula I por apenas un proceso de recristalización.

Tal como se ilustra en la Tabla 1, caso 2, la adición del formato de potasio (5 equivalentes) en una reacción desoxigenada que comprenda negro de paladio, compuesto (13) y compuesto (6), da lugar a una inesperada reducción del subproducto aquiral (de 0,14% se reduce a 0,07%) frente a la reacción desoxigenada llevada a cabo en ausencia del formato de potasio revelada en el caso 1.

Tabla 1: Efecto del Formato sobre la Formación del Dímero Aquiral

Caso	Condiciones	Catalizador	Aditivo	% de dímero aquiral en el Compuesto I
1	Desoxigenada, bajo nitrógeno	Negro de Pd (0) (1,0 mol%)	Sin Aditivo	0.14
2	Desoxigenada, bajo nitrógeno	Negro de Pd (0) (1,0 mol%)	Formato de potasio (5,1 eq)	0.07

La Tabla II, presentada a continuación, revela el efecto de los solventes de recristalización sobre el nivel de dímero aquiral presente con el compuesto de fórmula I.

Tabla II

Caso	Solvente 1	Solvente 2	% de Recuperación ¹	% de Dímero aquiral presente ²
1	acetato de etilo	--	66	1,05 %
2	n-propanol	--	92	1,02 %
3	DMF	agua	85	0,84 %
4	3A etanol	agua	87	1,23 %
5	acetoneitrilo	agua	59	0,76 %
6	agua	--	87	1,41 %
7	acetona	agua	82	0,66 %
8	DMSO	agua	75	1,04 %
9	Isopropanol	agua	89	1,28 %
10	metanol	agua	92	1,65 %
11	n-propanol	agua	81	0,92 %
12	toluceno	--	89	1,02 %
13	MTBE	--	95	1,08 %
14	MIBK	--	67	1,14 %
15	THF	isopropanol	47	1,49 %
16	acetona	heptano	58	0,87 %
17	acetato de etilo	heptano	91	1,07 %
18	cloruro de metileno	heptano	83	1,77 %

¹ Se refiere al % de recuperación de {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonyl]amina.

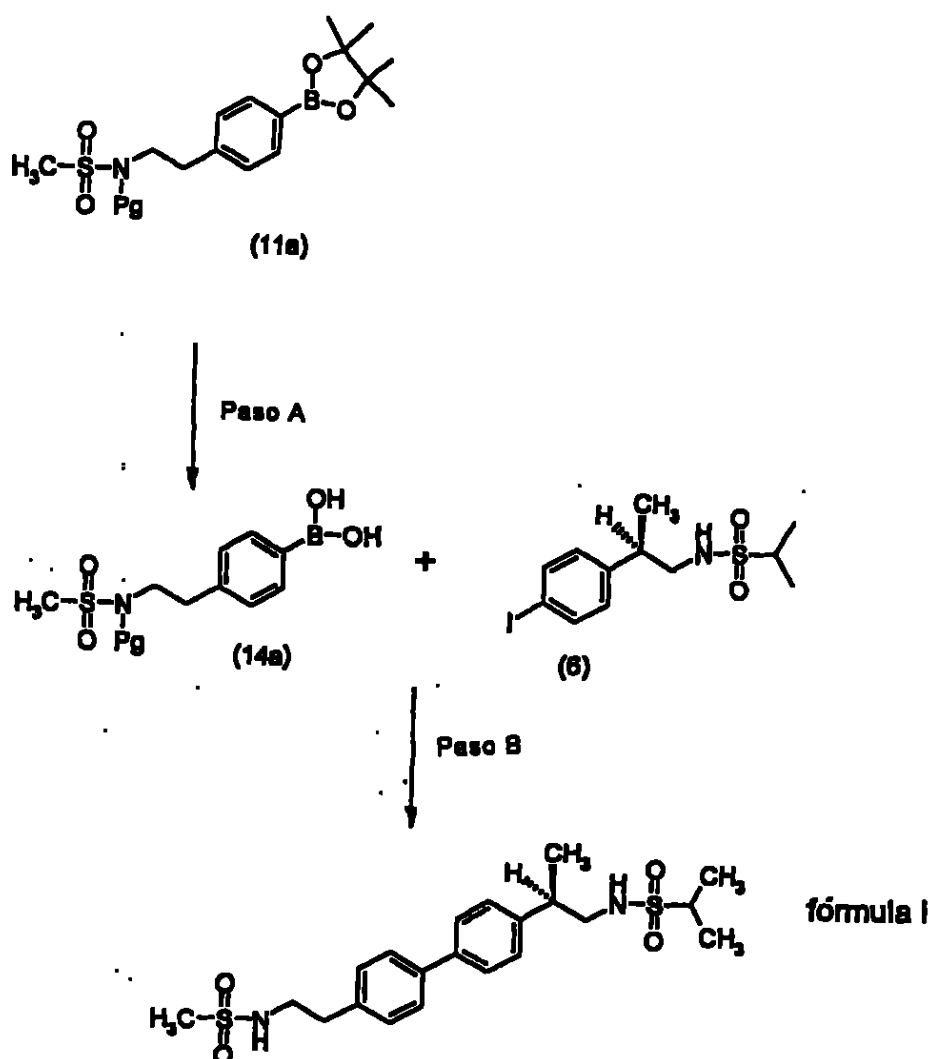
² Se refiere al % de dímero aquiral presente con la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonyl]amina después de la recrystalización a partir del solvente indicado.

Antes de poner en práctica los diferentes casos de recrystalización presentados en la Tabla II, 0,2 g de la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonyl]amina se contaminaron con 1,0% del dímero aquiral mencionado. Tal como se revela en la Tabla II, la mayoría de combinaciones de solventes no tuvieron ningún efecto sobre la cantidad de dímero aquiral presente -como tampoco efectivamente incrementaron dicha cantidad- después de la recrystalización a partir del correspondiente sistema de solventes. Inesperadamente, los casos de recrystalización 3, 5, 7 y 16 sí redujeron el nivel de dímero aquiral presente con la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonyl]amina.

De manera más específica, la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]ethyl}phenyl)phenyl]propyl}[(metylethyl)sulfonyl]amine contaminada con dímero aquiral se disuelve en el solvente 1 y se precipita lentamente con la adición del solvente 2. Tal como se usa en el presente documento, el término "sistema de solventes apropiado" se refiere a una mezcla de solventes la cual remueve el dímero aquiral de la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]ethyl}phenyl)phenyl]propyl}[(metylethyl)sulfonyl]amine luego de la recrystalización usando la mezcla específica de solventes. Entre los ejemplos de sistemas de solventes apropiados se incluyen las mezclas DMF/agua, acetonitrile/agua, acetone/agua, acetone/heptane, metilacetone/agua, y similares.

La recrystalización del compuesto de fórmula I no cristalizado a partir de acetone/agua, permite mejorar la purificación, puesto que remueve, del compuesto de fórmula I, aprox. el 33% del dímero aquiral y aprox. el 28% del dímero quiral. Además, este procedimiento de recrystalización proporciona un compuesto de fórmula I finamente dividido, con tamaños de partícula situados entre aprox. 30 - 35 micrones (D50), lo cual facilita su formulación y la absorción oral, sin necesidad de acudir a la molienda.

Esquema IIIA



En el Esquema IIIA, paso A, el compuesto (11a) se somete a clivaje del pinacolato para proporcionar el compuesto (14a). El término "Pg" se refiere a grupos protectores apropiados para el grupo funcional amino, los cuales son comúnmente empleados para bloquear o proteger la amina mientras se lleva a cabo la reacción en otros grupos funcionales presentes en el compuesto. Ejemplos de grupos protectores apropiado usados para proteger el grupo amino, y su preparación, se describen en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley & Sons, 1981, pages 218-287". La elección del grupo protector apropiado a usar, dependerá de las condiciones que vayan a emplearse en los subsiguientes pasos de reacción en donde dicha protección sea requerida, y es bien conocida por una persona medianamente experta en este campo de la técnica. Entre los grupos

protectores preferidos se encuentran el t-butoxicarbonil, también conocido como el grupo protector Boc, y el benciloxycarbonil, también conocido como CBz. Por ejemplo, el compuesto (11a) se disuelve en un apropiado solvente orgánico, tal como acetona, y se agrega con agitación sobre una solución de acetato de amonio a la cual previamente se le ha agregado un exceso de peryodato de sodio. La mezcla de reacción se deja en agitación durante aprox. 8 - 16 horas y luego se concentra bajo vacío a fin de remover la acetona. Se decanta la fase acuosa separándola del producto oleoso, y la fase acuosa se extrae con solventes orgánicos apropiados, tales como cloruro de metileno y MTBE. El producto oleoso y los extractos orgánicos se combinan y se tratan con una base acuosa, tal como hidróxido de sodio, para proporcionar un pH de aprox. 12,5. Las fases se separan y la fase orgánica se extrae con hidróxido de sodio 1 N y agua. La fase acuosa y los extractos acuosos luego se combinan, y se lavan con solventes orgánicos apropiados, tales como cloruro de metileno y MTBE. Los materiales acuosos luego se agregan sobre un apropiado solvente orgánico, tal como cloruro de metileno y se tratan con un apropiado ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico 1 N para proporcionar un pH de aprox. 3. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica y los extractos orgánicos se combinan y se concentran bajo vacío. El residuo se tritura con una mezcla de solventes apropiada, por ejemplo, MTBE/heptano, para producir así el compuesto (14a).

En el Esquema IIIA, paso B, el compuesto (14a) se acopla con el compuesto (6) para proporcionar el compuesto de fórmula I. Por ejemplo, el compuesto (6) se combina con aprox. 1,4 equivalentes de compuesto (14a) y aprox. 1,2 equivalentes de carbonato de potasio en un apropiado solvente orgánico, tal como n-propanol. A esta mezcla se agrega agua, una cantidad catalítica de acetato de paladio(II). La mezcla de reacción luego se calienta a reflujo durante aprox. 20 horas. Luego se enfría a temperatura ambiente y se diluye con un apropiado solvente orgánico, tal como acetato de etilo. La mezcla diluida se filtra a través de Celite® el cual se enjuaga con acetato de etilo. Los filtrados se combinan, se concentran bajo vacío y el residuo se

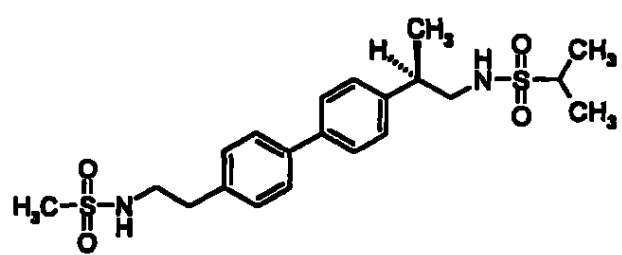
diluye con un apropiado solvente orgánico, tal como el acetato de etilo y carbonato de potasio acuoso al 10%. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica y los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran, y se concentran parcialmente. La solución se calienta a aprox. 60°C con agitación y se agrega un apropiado solvente orgánico, como por ejemplo heptano, hasta obtener una proporción en volumen acetato de etilo/heptano de aprox. 17:11. La solución se deja enfriar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación durante aprox. 8 - 16 horas y luego se enfría a aprox. 0°C. Los sólidos resultantes se recolectan mediante filtración y se enjuagan con acetato de etilo/heptano para producir así el compuesto de fórmula 1.

Los siguientes ejemplos tienen un carácter meramente ilustrativo y no se pretende con ellos limitar, de ninguna forma, el alcance de la presente invención. Los reactivos y materiales de partida son de fácil consecución por parte de una persona medianamente experta en este campo de la técnica. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes corresponden a los previamente definido. Tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se indican a continuación: "eq" se refiere a equivalentes; "g" se refiere a gramos; "mg" se refiere a miligramos; "ng" se refiere a nanogramos; "L" se refiere a litros; "mL" se refiere a mililitros; "μL" se refiere a microlitros; "mol" se refiere a moles; "mmol" se refiere a milimoles; "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada; "kPa" se refiere a kilopascales; "min" se refiere a minutos; "h" se refiere a horas; "°C" se refiere a grados Celsius; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; "GC" se refiere a cromatografía de gases; "R_f" se refiere al factor de retención; "δ" se refiere a partes por millón campo abajo del tetrametilsilano; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "DMF" se refiere a la N,N-dimetilformamida; "DMSO" se refiere al dimetilsulfóxido; "LDA" se refiere a diisopropilamida de litio; "aq" se refiere a acuoso; "iPrOAc" se refiere a acetato de isopropilo; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo;

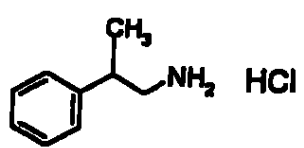
“MIBK” se refiere a metil isobutilcetona”; “EtOH” se refiere a alcohol etílico; “MeOH” se refiere a metanol; “MTBE” se refiere a tert-butil metil éter; “DEAD” se refiere a azodicarboxilato de dietilo; “TMEDA” se refiere a la N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, y “RT” se refiere a temperatura ambiente.

Ejemplo 1

Preparación de {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonyl]amina



Preparación de 2-Fenil-1-propilamina, HCl

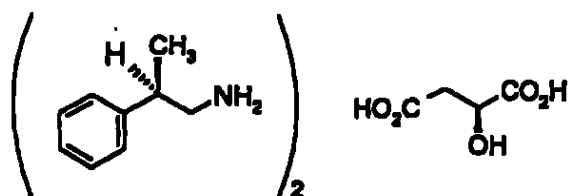


Esquema I, paso A: Se cargó en un aparato de hidrogenación tipo autoclave, bajo nitrógeno, paladio al 5% sobre carbón humedecido en agua (453 g), etanol (6,36 L), 2-fenilpropionitrilo (636 g, 4,85 mol) y finalmente ácido clorhídrico concentrado (12 M) (613 g, 5,6 mol). La mezcla se agitó rápidamente y se presurizó a 89,7 - 92,7 psi (618,46 - 639,15 kPa) con hidrógeno. La mezcla luego se calentó a 50-64 °C durante 3 horas. El análisis por RMN ¹H de una alícuota reveló la presencia de menos de 5% de material de partida. La mezcla de reacción se despresurizó y se filtró con lo cual se obtuvieron dos lotes de filtrado que luego se concentraron bajo presión reducida hasta llegar a un volumen de 400 mL cada uno. A cada lote se agregó metil tert-butil éter (MTBE) (2,2 L a cada uno) y los sólidos precipitados se dejaron en agitación durante una noche. Cada lote se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con MTBE fresco (100 mL) y se secaron

durante una noche. Los lotes se combinaron para obtener así finalmente la 2-fenil-1-propilamina, HCl (634,4 g, 76,2%) a manera de un polvo blanco.

Análisis RMN ^1H de la base libre: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,25 (d, 3H, $J=6,9$), 1,02 (br s, 2H).

Preparación del malato de (2R)-2-fenilpropilamina



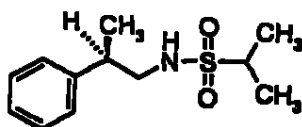
Esquema I, paso B: Se cargó en un recipiente de vidrio de fondo plano de 3 litros, bajo nitrógeno, la 2-fenil-1-propilamina, HCl (317,29, 1,85 mol), etanol seco (2,0 L) y lentejas de NaOH (75,4 g, 1,89 moles) que fueron lavadas con etanol adicional (500 mL). La mezcla se agitó durante 1,6 horas, y se filtraron las sales NaCl de color blanco lechoso resultantes. Se analizó una alícuota del filtrado mediante cromatografía de gases para valorar la cantidad de la amina libre, 2-fenil-1-propilamina, (1,85 mol). Se agregó una solución de ácido L-málico (62,0 g, 0,462 mol, 0,25 equivalentes) en etanol (320 mL) gota a gota al filtrado amarillo y la solución se calentó a 75 °C. La solución se agitó a 75 °C durante 30 minutos. Se retiró el calor y la solución se dejó enfriar lentamente. El precipitado espeso resultante se dejó en agitación durante una noche. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío después de enjuagar con etanol (325 mL), con lo cual se obtuvo finalmente el malato de (2R)-2-fenilpropilamina (147,6 g, 39,5%) a manera de un sólido cristalino blanco. El análisis por GC quiral de la base libre, 2-fenil-1-propilamina, reveló un e.e. del 83,2% enriquecido en isómero R (la configuración se asignó vía comparación espectrométrica frente a una 2-fenil-1-propilamina comercial).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,25 (d, 3H, $J=6,9$), 1,02 (br s, 2H).

Una mezcla pastosa de la (2R)-2-fenilpropilamina malato (147,1 g, e.e. 83,2%) formada en 1325 mL de etanol y 150 mL de agua desionizada, se calentó a reflujo ($\sim 79,2^\circ\text{C}$) hasta que los sólidos se disolvieran. La solución homogénea se dejó enfriar lentamente con agitación durante una noche. Los sólidos blancos precipitados se enfriaron ($0-5^\circ\text{C}$) y se filtraron. Los sólidos recogidos se enjuagaron con etanol (150 mL) y se secaron a 35°C con lo cual se obtuvo el malato de (2R)-2-fenilpropilamina (125,3 g, 85,2% de recuperación) a manera de un polvo blanco. El análisis por GC quiral de la base libre, (2R)-2-fenilpropilamina, reveló un e.e. de 96,7% enriquecido en isómero R.

RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,32 (m, 10H), 4,26 (dd, 1H, $J=3,6, 9,9$), 3,08 (m, 6H), 2,72 (dd, 1H, $J=9,3, 15,3$), 2,38 (dd, 1H, $J=9,3, 15,6$), 1,33 (d, 6H, $J=6,6$).

Preparación de ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina.



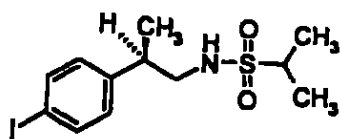
Esquema I, pasos C y D: A una mezcla pastosa agitada del malato de (2R)-2-fenilpropilamina (200 g, 0,494 mol) en CH_2Cl_2 (1 000 mL) se agregó NaOH 1,0 N (1050 mL, 1,05 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la fase orgánica se separó y se filtró por gravedad hacia un recipiente de fondo plano de 3,0 L con un enjuague de CH_2Cl_2 (200 mL). La base libre resultante, (2R)-2-fenilpropilamina, se secó vía destilación azeotrópica. Luego, el filtrado claro se concentró hasta 600 mL a presión atmosférica vía destilación a través de una sencilla cabeza de destilación. Se agregó heptano (1 000 mL) se agregó y la solución se concentró nuevamente a presión atmosférica hasta llegar a 600 mL usando

una purga de nitrógeno a fin de incrementar la rata de destilación. La temperatura final del recipiente era de 109 °C .

La solución se enfrió a temperatura ambiente bajo nitrógeno con agitación constante para producir una solución heptánica clara, incolora (600 mL) de (2R)-2-fenilpropilamina. A esta solución se agregó 4-dimetilaminopiridina (6,04 g, 0,0494 moles), trietilamina (200 g, 1,98 moles), y CH_2Cl_2 (500 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta obtener una solución clara. Esta solución se enfrió a 5°C y se agregó una solución de cloruro de isopropilsulfonilo (148 g, 1,04 moles) en CH_2Cl_2 (250 mL) gota a gota con agitación en el transcurso de 2 h. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente en el transcurso de 16 h. El análisis por GC indicó el completo consumo del material de partida (2R)-2-fenilpropilamina.

La mezcla agitada se enfrió a 8 °C y se agregó HCl 2 N (500 mL) gota a gota. La fase orgánica se separó y se extrajo con agua (1 x 500 mL) y NaHCO_3 saturado (1 x 500 mL). Se aisló la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4), y se filtró por gravedad. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar así la ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina (230 g, 96%) a manera de un aceite amarillo pálido. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 3,89 (br t, 1 H, $J=5,4$), 3,36 (m, 1 H), 3,22 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, $J=7,2$), 1,29 (d, 3H, $J=6,9$), 1,25 (d, 3H, $J=6,9$).

Preparación de [(2R)-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina.



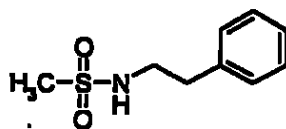
Esquema I, paso E: Se trató una solución agitada a temperatura ambiente de ((2R)-2-fenilpropil)[(metiletil)sulfonil]amina (37,1 g, 0,154 mol) en ácido acético glacial (185 mL), con H_2SO_4 concentrado (16,0 g, 0,163 mol),

agregado gota a gota en un chorro lento, a lo cual siguió un enjuague con H_2O (37 mL). A esta solución ($\sim 30^\circ\text{C}$) se agregó H_5IO_6 (8,29 g, 0,0369 mol), seguido por yodo (17,9 g, 0,0707 mol). La mezcla de reacción resultante se calentó y se dejó en agitación durante 3 h a 60°C . Después de confirmar a través de análisis por HPLC el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a 30°C y se agregó una solución acuosa de NaHSO_3 al 10% (220 mL) gota a gota mientras se mantenía la temperatura entre 25 y 30°C . La mezcla cristalizó en forma de una masa sólida luego de un enfriamiento a $0-5^\circ\text{C}$.

Los sólidos se filtraron por succión y se enjuagaron con H_2O con lo cual se obtuvieron 61,7 g de sólidos crudo que luego se re-disolvieron en MTBE caliente (500 mL). Esta solución se extrajo con H_2O (2 x 200 mL) y NaHCO_3 saturado (1 x 200 mL), y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida hasta llegar a ~ 200 mL. Se agregó gota a gota heptano (100 mL) a la solución del producto con agitación lenta hasta que comenzará la cristalización. Se agregó una porción adicional de 100 mL de heptano y la suspensión resultante se dejó en agitación lentamente durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se enfrió (0°C), se filtró, y los sólidos recogidos se enjugaron con heptano. Los sólidos luego se secaron con aire, con lo cual se obtuvo el compuesto intermediario, del título, [(2R)-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (33,7 g 59,8%), a manera de un polvo blanco. La Cromatografía Quiral de este lote indicó un e.e. del 100 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,66 (d, 2H, $J=8,1$), 6,98 (d, 2H, $J=8,4$), 3,86 (br t, 1H, $J=5,1$), 3,33 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, $J=6,6$), 1,27 (d, 6H $J=6,6$).

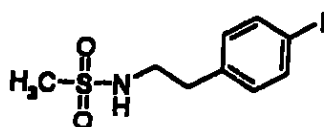
Preparación de (metilsulfonil)(2-feniletil)amina



ST
48

Esquema II, paso A: A una solución a 10 °C de fenetilamina (12,1 g, 0,100 mol) y trietilamina (11,1 g, 0,110 mol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se agregó cloruro de metanosulfonilo (12,6 g, 0,110 mol) gota a gota en el transcurso de 10 min. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se lavó con HCl 1 N (5 x 20 mL). La fase orgánica se concentró directamente para producir el compuesto intermediario del título, (metilsulfonil)(2-feniletil)amina, (21,2 g, 93,3%) a manera de un aceite. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 4,30 (br s, 1H), 3,40 (t, 2H, J=3,9), 2,88 (t, 2H, J=4,2), 2,81 (s, 3H).

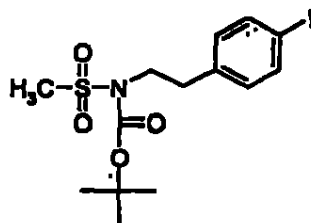
Preparación de [2-(4-yodofenil)etil](metilsulfonil)amina



Esquema II, paso B: A una solución en agitación a temperatura ambiente de la (metilsulfonil)(2-feniletil)amina (205 g, 1,03 moles), agua (200 mL), y ácido sulfúrico al 95% (111 g, 1,08 moles) en ácido acético (1 L), se agregó yodo (111 g, 0,438 mol) y ácido peryódico (H₅IO₆, 45,6 g, 0,206 mol). La mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C durante 3 h. Se retiró el calentamiento y la mezcla de reacción violeta oscuro se dejó en reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se agregaron pellets de hidróxido de potasio (al 85%, 143 g, 2,16 moles) para neutralizar el ácido sulfúrico sobrante y luego se agregó suficiente sulfito de sodio saturado acuoso para decolorizar la mezcla, con lo cual se obtuvo una suspensión blanca. La suspensión se enfrió a 15 °C y se filtró. La torta de filtración se trituroó completamente con agua y luego se disolvió en CH₂Cl₂ (1 L) y se extrajo con una porción adicional de agua (2 x 200 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener así el compuesto intermediario del título, la [2-(4-yodofenil)etil](metilsulfonil)amina, (201 g, 60,2%) a manera de un polvo blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,64 (d, 2H, J=4,8), 6,97 (d, 2H, J=5,1), 4,37 (br t, 1H, J=4), 3,36 (app. q, 2H, J=3,9), 2,85 (s, 3H), 2,82 (t, 2H, J=3,9).

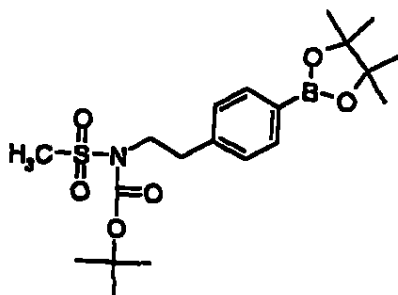
Preparación de (tert-butoxi)-N-[2-(4-yodofenil)etil]-N-(metilsulfonil)carboxamida



Esquema II, paso C: Una solución a temperatura ambiente de [2-(4-yodofenil)etil](metilsulfonil)amina (201 g, 0,618 mol), 4-dimetilaminopiridina (3,8 g, 0,031 mol) y di-tert-butildicarbonato (162 g, 0,744 mol) en CH₂Cl₂ (1 L) se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 400 mL) y la fase orgánica se concentró hasta aprox.. 600 mL y se agregó hexanos (400 mL). Esta solución combinada se lavó nuevamente con agua (400 mL) y se concentró hasta obtener un sólido que luego se suspendió en hexanos (600 mL) y se filtró. Los sólidos recogidos se secaron bajo presión reducida con lo cual se obtuvo el compuesto intermediario del título, (tert-butoxi)-N-[2-(4-yodofenil)etil]-N-(metilsulfonil)carboxamida (241,5 g, 91,5%) a manera de un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,63 (d, 2H, J=7,8), 6,98 (d, 2H, J=7,8), 3,88 (t, 2H, J=6,9), 3,10 (s, 3H), 2,88 (t, 2H, J=6,9), 1,51 (s, 9H).

Preparación de (tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)-N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil]carboxamida

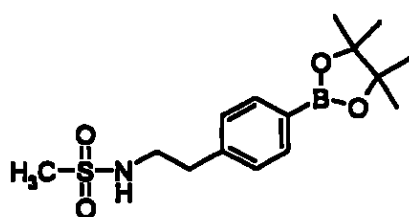


Esquema II, paso D: A una solución desgasificada de (tert-butoxi)-N-[2-(4-

yodofenil)etil]-N-(metilsulfonil)carboxamida (128 g, 0,300 mol), trietilamina (91,1 g, 0,900 mol), y complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaldio (II)-CH₂Cl₂ (2,9 g, 0,0035 mol) en acetonitrilo (600 mL) se agregó gota a gota pinacolborano (50 g, 0,391 mol). La mezcla se agitó a 70-74 °C durante 8 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta lograr un aceite fluido el cual se particionó entre MTBE (500 mL) y agua (500 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 200 mL) y se concentró hasta obtener un residuo que luego se disolvió parcialmente con heptano (1 L). La fracción soluble en heptano se filtró a través de Celite® 521 y se concentró hasta lograr un aceite (95 g). El residuo se disolvió en acetona (600 mL) y heptano (600 mL) y se filtró a través de Celite® 521. Los filtrados combinados se concentraron hasta obtener 95 g de una mezcla en una proporción molar de 3:1 (según RMN ¹H, 81,0% en peso) del compuesto intermediario, (tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)-N-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil}carboxamida, (60,3% de rendimiento corregido con base en la potencia) y el derivado protio.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,75 (d, 2H, J=7,8), 7,23 (d, 2H, J=8,1), 3,87 (t, 2H, J=8,1), 2,99 (s, 3H), 2,90 (t, 2H, J=7,5), 1,53 (s, 9H), 1,33 (s, 6H), 1,27 (s, 6H).

Preparación de (metilsulfonil){2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil}amina

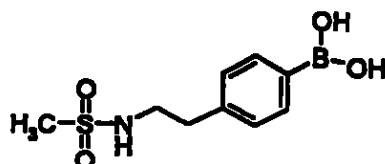


Esquema II, paso E: A un balón de 2 L cargado con una solución en agitación de (tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)-N-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil}carboxamida (98,7 g, 0,232 mol) en CH₂Cl₂ (500 mL) se agregó acético trifluoroácido (82 mL, 121,4 g,

1,06 moles) gota a gota desde un embudo de adición. No se observó ninguna exoterma y la solución de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h.

El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado en un 98%, así que se procedió a neutralizar la mezcla de reacción enfriada (a 5 °C) a través de la lenta adición de NaOH 5 N (175 mL). El pH de la fase acuosa llegó a 10,5. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL). Las fases CH₂Cl₂ combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL) y agua (1 x 100 mL). Luego, la fase CH₂Cl₂ se diluyó con heptano (300 mL) y se concentró bajo presión reducida con lo cual se obtuvo una suspensión que fue aislada mediante filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con pentano (2 x 100 mL) y se secaron bajo vacío para producir así el compuesto intermediario del título, (metilsulfonil){2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil}amina, (69,0g, 91,4%) a manera de un polvo blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,77 (d, 2H, J=8,1), 7,22 (d, 2H, J=7,8), 4,26 (br t, 1H, J=6), 3,40 (q, 2H, J=6,9), 2,89 (t, 2H, J=6,6), 2,82 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Preparación del ácido 4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}bencenobórico



Esquema II, paso F: La (metilsulfonil){2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil}amina (68,0 g, 0,209 mol) se colocó en un recipiente de 2 L y se combinó con acetona (600 mL), acetato de amonio 1 N (600 mL), y NaIO₄ (168,1 g, 0,786 mol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a fin de remover las sustancias insolubles y obtener un filtrado A. Los sólidos recogidos se lavaron con acetona (2 x 100 mL) y este filtrado se combinó con el filtrado A. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida hasta llegar a 600 mL con lo cual se obtuvo un precipitado que

luego se recuperó mediante filtración. Los sólidos recogidos se secaron con aire para producir 110 g de material crudo. Este material crudo se suspendió en agua (100 mL) y se agregó NaOH 5 N hasta que el pH llegara a 12,5. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se trató con carbón decolorizante (Darco 6-60). La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con H₂SO₄ 10 N hasta que el pH fuera de 5,0 a fin de precipitar el compuesto intermediario del título. Dicho precipitado se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida para obtener así el compuesto intermediario del título, el ácido 4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}bencenobórico, (41,9 g, 82,5%) a manera de un polvo blanco.

RMN ¹H (acetona-*d*₆, 300 MHz) δ 7,82 (d, 2H, J=8,4), 7,27 (d, 2H, J=7,8), 7,11 (s, 2H), 6,03 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,84 (s, 3H).

Preparación del compuesto final (título del Ejemplo 1)

Esquema III: En primer lugar se preparó una solución acuosa del formato de potasio de la siguiente manera. A 15 mL de agua se agregó KOH (al 85%, en hojuelas, 6,73 g, 0,102 mol), y luego ácido fórmico al 98% (4,70 g, 0,102 mol). Alternativamente, se puede usar el formato de potasio comercialmente disponible. Se agregó luego a esta solución K₂CO₃ (2,76 g, 0,0210 mol), ácido 4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}bencenobórico (4,62 g, 0,190 mol), 1-propanol (100 mL), y [(2R)-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (7,35 g, 0,200 mol). Esta mezcla se desoxigenó vía tres ciclos de vacío/llenado de N₂. Se agregó negro de paladio (0,0215 g, 0,0002 mol) y la mezcla nuevamente se desoxigenó vía tres ciclos de vacío/llenado de N₂. El recipiente de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 88 °C y la mezcla se agitó durante una noche.

El análisis HPLC reveló el completo consumo del ácido 4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}bencenobórico, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite® a fin de remover el paladio. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se

particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y el residuo sólido se recogió y se recrystalizó a partir de una mezcla de acetona / agua 1:1 con lo cual se obtuvo el compuesto final, {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil]amina (6,2 g, 75%) a manera de un polvo blanco cristalino.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,54 (dd, 4H, $J=1,8, 8,1$), 7,29 (dd, 4H, $J=1,8, 8,1$), 4,27 (t, 1H, $J=6,6$), 3,91 (m, 1H), 3,43 (q, 2H, $J=6,6$), 3,37 (dd, 1H, $J=5,7, 7,5$), 3,26 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,93 (t, 2H, $J=6,6$), 2,87 (s, 3H), 1,34 (d, 3H, $J=7,2$), 1,31 (d, 3H, $J=6,9$), 1,27 (d, 3H, $J=6,6$).

Procedimiento adicional para la preparación del compuesto final.

Esquema III: En un recipiente de vidrio de fondo plano de 3 L y una sola boca, equipado con una barra de agitación magnética, se colocó formato de potasio (112,89 g, 1,34 moles, 5,1 eq) y agua (200 mL) con lo cual se obtuvo una solución de pH 8.0. Se agregó carbonato de potasio (72,7 g, 0,526 mol, 2,0 eq), y ácido 4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}bencenobórico (60,8 g, 0,250 mol, 0,95 eq) para formar una suspensión en agitación luego de agregar 1-propanol (720 mL). Se agregó [(2R)-2-(4-yodofenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina (96,6 g, 0,263 mol, 1,0 eq) seguida por una porción adicional de 1-propanol (600 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 minutos mientras que se colocó al recipiente de reacción una cobija de calentamiento y un condensador de reflujo enfriado con glicol. Se aplicó vacío (10-20 torr) lentamente al sistema en el transcurso de 10 minutos. Se detuvo la agitación debido a la precipitación adicional del sistema enfriado; sin embargo, después de 30 minutos, el sistema se regresó a la presión atmosférica con nitrógeno. Con calentamiento suave, se evacuó (sacó el aire/gases) el recipiente y se llenó otra vez con nitrógeno dos veces más. La agitación se detuvo y se agregó negro de paladio (0,28 g, 0,0026 mol, 0,01 eq) rápidamente al recipiente. Se reanudó la agitación y el sistema se evacuó nuevamente y se regresó a la

presión atmosférica con nitrógeno, todo en un ciclo de 2 minutos. Dicha evacuación/purga de nitrógeno se repitió dos veces en un ciclo de 15 segundos y la mezcla se calentó a reflujo.

Después de 16 horas, se tomó una alícuota y se analizó por HPLC (detección a 275 nm). El análisis reveló 0,07% de dímero aquiral, (metilsulfonil){2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]etil}amina, respecto del producto deseado, {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil]amina. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se agregó acetato de etilo (500 mL). La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y el producto, {(2R)-2-[4-(4-{2-(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}-[(metiletil)sulfonil]amina comenzó a precipitar. Se introdujo una porción adicional de acetato de etilo (1 L) para re-disolver el producto y la fase orgánica superior se decantó y se filtró a través de Celite® a fin de remover el paladio metálico. La torta de filtración se lavó con 1-propanol. El filtrado homogéneo se concentró bajo presión reducida para remover el n-propanol, y después de la remoción de 1,5 L de destilado, se filtró el producto en suspensión. Las tortas de filtración combinadas se secaron, con lo cual se obtuvieron 109,8 g de compuesto final crudo (el del título).

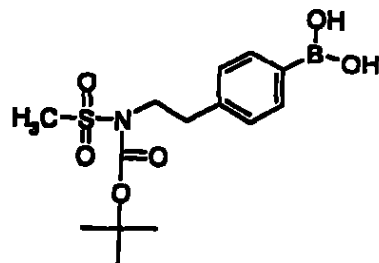
Recristalización. El compuesto final crudo anterior (109,8 g) se disolvió en acetona (490 mL). Esta solución se filtró a través de un filtro de vidrio para retener una cantidad pequeña de material oscuro. Al filtrado y con agitación lenta se agregó agua (300 mL) en el transcurso de 15 min. La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos y se introdujo una porción adicional de agua (20 mL) en el transcurso de 10 minutos. La suspensión se agitó luego durante 30 minutos a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con acetona/agua 1:1 (600 mL) y se secó a 35 °C durante una noche. Este proceso permitió la obtención de 80,3 g (81,1%) de {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil]amina (a manera de un polvo blanco cristalino. El análisis por HPLC indicó la presencia de 0,01% de dímero aquiral, (metilsulfonil){2-[4-(4-{2-

[(metilsulfonil)amino]etil}fenil}fenil]etil}amina y de 0,02% de dímero quiral, ((2R)-2-{4-[4-((1R)-1-metil-2-[(metiletil)sulfonil]amino)etil]fenil}fenil}propil)[(metiletil)sulfonil]amina.

La reproducibilidad del anterior procedimiento de recristalización suministró {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil]amina con una distribución de tamaño promedio de partícula inesperadamente bajo, entre aprox. 29 - 34 micrones en estado no molido. En vista de la pobre solubilidad en agua de la {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}[(metiletil)sulfonil]amina, tal tamaño de partícula bajo facilita enormemente la formulación y la absorción oral en animales sin recurrir a la molienda.

Ejemplo 2

Preparación del ácido 4-{2-[(tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)carbonilamino]etil}bencenobórico.



Esquema IIIA, paso A: A una solución a temperatura ambiente de (tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)-N-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))fenil]etil}carboxamida (81,0% de potencia, 95 g, 0,18 mol, preparada en el Ejemplo 1) en acetona (2 L), se agregó acetato de amonio 1 N (1 L) y peryodato de sodio (145 g, 0,678 mol) con agitación. La reacción se dejó proceder durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a fin de remover la acetona, y la fase acuosa se decantó del producto oleoso. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL) y MTBE (2 x 100 mL). Se ajustó el pH a 12,5 del producto oleoso combinado y las fases orgánicas a pH 12,5 mediante la adición de NaOH 1 N. Las fases se separaron, y la fase orgánica se extrajo con NaOH 1 N (100 mL) y agua (2 x 100 mL). El

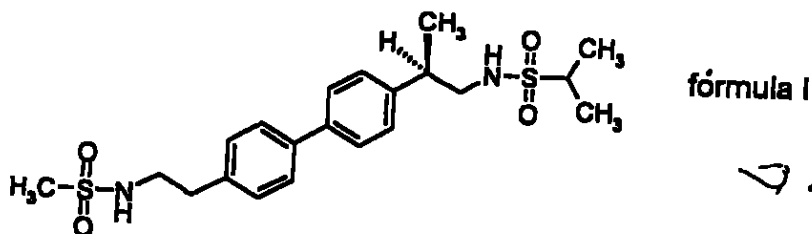
análisis HPLC (60% de CH₃CN /40% de H₂O, 2 mL/min, Zorbax C-18, 205 nm) de la fase orgánica indicó que el producto había sido removido de esta fase. Las fases acuosas (las que contienen el producto) finalmente se combinaron y lavaron con CH₂Cl₂ (100 mL) y MTBE (2 x 100 mL). La fase acuosa se agregó sobre CH₂Cl₂ (450 mL) y se agregó H₂SO₄ 1 N hasta que el pH de la fase acuosa fuera de 3,05. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL). Los extractos orgánicos combinados (que contienen el producto) se concentraron hasta obtener un aceite (58,5 g) que cristalizó durante una noche. La masa sólida resultante se trituro con MTBE al 10% en heptano (100 mL) con lo cual se obtuvo, después de una filtración y secado bajo presión reducida, el compuesto intermediario del título, el ácido 4-{2-[(tert-butoxi)-N-(metilsulfonil)carbonilamino]etil}bencenobórico, (47,7 g, 77,2%) a manera de un polvo blanco.

RMN ¹H (*d*₆-DMSO, 300 MHz) δ 7,83 (d, 2H, J= 4,8), 7,24 (d, 2H, J=5,1), 7,12 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, J=3,9), 3,12 (s, 3H), 2,95 (t, 2H, J=4,5), 1,52 (s, 9H).

REIVINDICACIONES

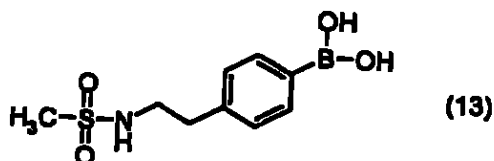
1. Un proceso para la preparación de un compuesto bifenilo que comprende la combinación de un derivado del ácido fenilbórico con un derivado apropiado del benceno en presencia de un aditivo apropiado en un solvente orgánico apropiado con un catalizador apropiado y una base apropiada.
2. Un proceso acorde con la Reivindicación 1, el cual adicionalmente comprende el calentamiento de la mezcla a una temperatura entre aprox. 30°C y aprox. 95 °C durante aprox. 3 - 20 horas.
3. Un proceso acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, en donde el catalizador apropiado es un catalizador de paladio (0).
4. Un proceso acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el aditivo apropiado es el formato de sodio ó el formato de potasio. ?
5. Un proceso acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el solvente apropiado es el metanol, etanol, isopropanol, ó el n-propanol.
6. Un proceso acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la base apropiada es el carbonato de potasio ó el carbonato de sodio. 614
I
03
7. Un proceso acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la base apropiada es el carbonato de potasio.
8. Un proceso acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde el derivado apropiado del benceno es un derivado yodobencénico. ↓
03 332

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula:

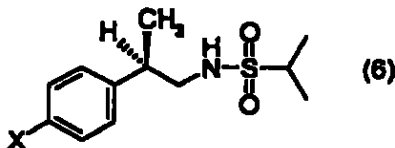


✓ 5/1: 11.

proceso que comprende la combinación de un compuesto de fórmula (13):



con un compuesto de fórmula (6):



11/1: 39.

en donde X representa Cl, Br, I, ó triflato, en presencia de un aditivo apropiado en un solvente orgánico apropiado con un catalizador apropiado y una base apropiada.

10. Un proceso acorde con la Reivindicación 9, en donde el solvente orgánico apropiado se selecciona entre metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, butanol, tetrahidrofurano, acetona, y butanona.

11. Un proceso acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 10, en donde el catalizador apropiado es negro de paladio.

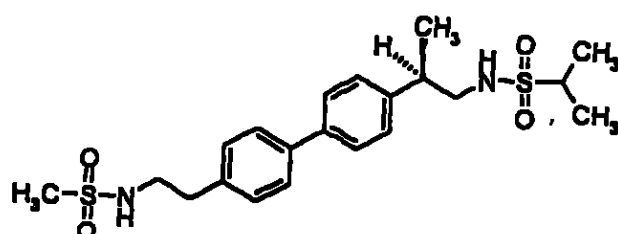
12. Un proceso acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 11, en donde la base apropiada es el carbonato de potasio.

13. Un proceso acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 12, en donde la mezcla se calienta a una temperatura entre aprox. 30 y 90 °C durante aprox. 3 - 20 horas.

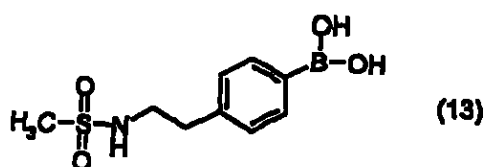
14. Un proceso acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 13, en donde X es I.

15. Un proceso acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 13, en donde X es Br.

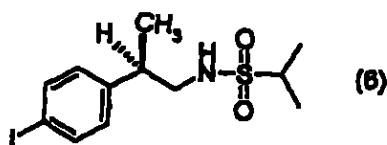
16. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula:



proceso que comprende la combinación de un compuesto de fórmula (13):

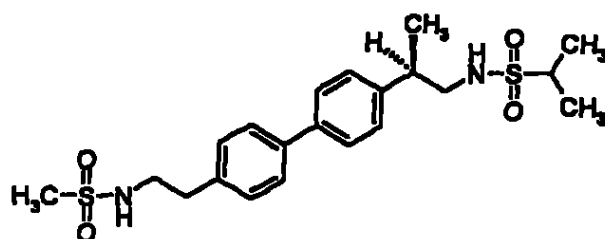


con un compuesto de fórmula (6):

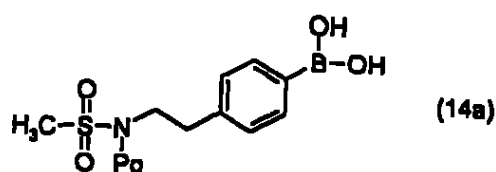


en presencia de formato de potasio acuoso, n-propanol, negro de paladio; carbonato de potasio, y el calentamiento de la mezcla de reacción a aprox. 88 °C durante aprox. 8 horas.

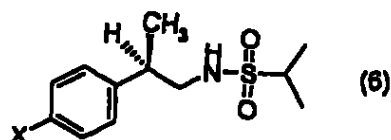
17. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula:



proceso que comprende la combinación de un compuesto de fórmula (14a):

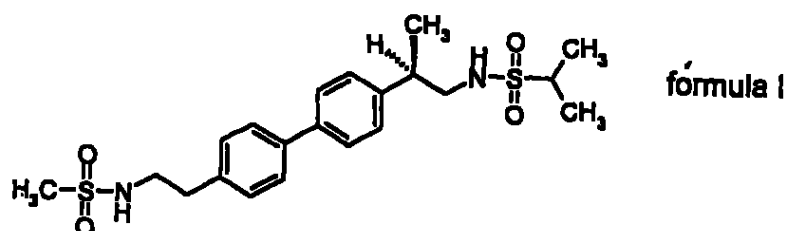


en donde Pg representa un grupo protector apropiado, con un compuesto de fórmula (6):



en donde X representa Cl, Br, I ó triflato, en presencia de un aditivo apropiado en un solvente orgánico apropiado con un catalizador apropiado y una base apropiada.

18. Un proceso para reducir el nivel de dímero aquiral del compuesto de fórmula I:



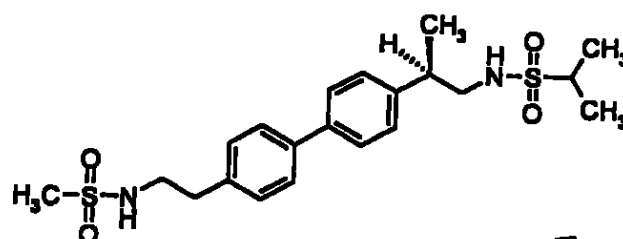
proceso que comprende la recristalización de una mezcla del dímero aquiral y el compuesto de fórmula I a partir de un apropiado sistema de solventes.

19. Un proceso acorde con la Reivindicación 18, en donde el sistema de solventes apropiado es DMF/agua, acetonitrilo/agua, acetona/agua, ó acetona/heptano.

20. Un proceso acorde con la Reivindicación 18, en donde el sistema de solventes apropiado es acetona/agua.

21. Un proceso acorde con la Reivindicación 20, en donde la acetona/agua están presentes en una proporción de aprox. 1:1.

22. Un proceso para reducir el nivel de dímero quiral y de dímero aquiral del compuesto de fórmula I:



proceso que comprende la recrystalización de una mezcla de dímero quiral, dímero aquiral y el compuesto de fórmula I a partir de un apropiado sistema de solventes.

23. Un proceso acorde con la Reivindicación 22, en donde el sistema de solventes apropiado es DMF/agua, acetonitrilo/agua, acetona/agua, ó acetona/heptano.

El: Lilly
X-14007
65
62

TRADUCCION N . 2002-09-18-531
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

Referencia del Registro del Solicitante: X-14007

Solicitud Internacional No.: PCT/US01/11745

Solicitante(s): ELI LILLY AND COMPANY

Fecha de Registro Internacional: 04 de mayo de 2.001 (04.05.01)

**Título de la invención: UN PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE
BIFENIL**

Primera Fecha de Prioridad: 19 de mayo de 2.000 (19.05.00)

The International Bureau of WIPO

34, chemin des Colombettes

1211 Geneva 20, Switzerland

Atención: RO/US

SOLICITUD PARA REGISTRO DE UN CAMBIO PARA EL
SOLICITANTE/INVENTOR

66
63

Estimado Señor/Señora:

Uno de nuestros inventores para el caso de la referencia anteriormente mencionada ha cambiado de dirección desde el momento de registrar la solicitud PCT original. Quisiéramos solicitar recordación del siguiente cambio antes de la fecha límite de 30 meses del 19 de noviembre de 2.002, para entrar a la Fase Nacional.

**William David Miller
6849 Chaucer Court
Indianapolis, Indiana 46220
United States of America**

Presentado respetuosamente,

Por: (firma: ilegible)

Nelsen L. Lentz

Registro No. 38.537

317-276-1207

Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center

Indianapolis, Indiana 46285

13 de septiembre de 2.002 (13.09.02)

Eli Lilly 67
X-14007
64

PATENT COOPERATION TREATY

Applicant's File Reference: X-14007

International Application No.: PCT/US01/11745

Applicant(s): ELI LILLY AND COMPANY

International Filing Date: 04 May 2001 (04.05.01)

Title of Invention: A PROCESS FOR PREPARING BIPHENYL COMPOUNDS

Earliest Priority Date: 19 May 2000 (19.05.00)

The International Bureau of WIPO

34, chemin des Colombettes

1211 Geneva 20, Switzerland

Attention: RO/US

REQUEST FOR RECORDING OF A CHANGE
FOR APPLICANT/INVENTOR

Dear Sir/Madam:

One of our inventors for the above referenced case has changed address since the time of filing of the original PCT application. We would like to request recordation of the following change before the 30 month deadline date of 19 November 2002, for entering the National Phase.

**William David Miller
8849 Chaucer Court
Indianapolis, Indiana 46220
United States of America**

Respectfully submitted,

By:



Nelsen L. Lentz

Registration No. 38,537

317-278-1207

Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center

Indianapolis, Indiana 46285

13 September 2002 (13.09.02)

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-10-30-808
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

COLOMBIA

CASO: X-14007

TRASPASO

El suscrito John Paul Gardner y William David Miller con domicilio en 8713 Lantern Forest Court, Indianápolis, Indiana 46256; y 6849 Chaucer Court, Indianápolis, Indiana 46220; EE.UU. mediante el presente declaran bajo juramento que son los inventores únicos y verdaderos de **UN PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE BIFENIL**, declaran asimismo que ceden sin reserva ni limitación, a favor de **ELI LILLY AND COMPANY**, una corporación organizada y existente según las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América, con domicilio en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285, Estados Unidos de América, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la corporación anteriormente mencionada por el presente queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

(firma: ilegible)

(firma: ilegible)

69

66

John Paul Gardner

William David Miller

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado: Indiana

Condado: Marion

En este día 23 de septiembre de 2.002, compareció personalmente ante mí John Paul Gardner y William David Miller, quienes reconocieron que ellos firmaron el documento como un acto voluntario para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)

Sello del Notario Público

Notario Público

Marsha J. Winterrowd

Mi Comisión Expira

21 de enero de 2.008

Residencia: Condado de Marion

Sello del Estado de Indiana Secretario de Estado

Sue Anne Gilroy Estado de Indiana

Secretario de Estado **APOSTILLA**

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1 País: Estados Unidos de América
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por Marsha J Winterrowd
- 3. actuando como Notario Público en & para el Condado de Marion
- 4. lleva el sello/estampilla del Notario Público en & para el Estado de Indiana

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
522161
ANITA ESCOBAR
COPIA FIRMA APTARECE EN EL
DOCUMENTO DESEÑADO A
LAS FUNCIONES DE NOTARIO

CERTIFICADO

- 5. en Indianápolis, Indiana
- 6. el día 2 de octubre de 2.002
- 7. por el Secretario de Estado de Indiana
- 8. No. A2002-26991
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de Indiana Sue Anne Gilroy

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 OCT 31 A 10:44
JEF. DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Secretario de Estado de Indiana

Traducido, a mi mejor saber y entender, este día 30 de octubre de 2.002,
en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora
Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de
Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COLOMBIA
CASE: X-14007

ASSIGNMENT

The undersigned
John Paul Gardner, and
William David Miller

domiciled in 8713 Lantern Forest Court,
Indianapolis, Indiana 46256; and
6849 Chaucer Court, Indianapolis,
Indiana 46220; U.S.A

hereby state under oath to be the
sole and true inventor(s) of
A PROCESS FOR PREPARING
BIPHENYL COMPOUNDS

states as well that he/they
assign, without reservations or
limitation, in favor of

ELI LILLY AND COMPANY

a corporation organized and
existing under the laws of the
State of Indiana, United States
of America

domiciled in Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
United States of America

All rights inherent to said
invention, and that the above
mentioned corporation hereby to
apply, in its name, for the cor-
responding patent in the Republic
of Colombia.

TRASPASO

abajo firmado
John Paul Gardner, y
William David Miller

domiciliado en 8713 Lantern forest Court,
Indianapolis, Indiana 46256; y
6849 Chaucer Court, Indianapolis,
Indiana 46220; Estados Unidos de América

decia bajo juramento ser único
y verdadero inventor de
PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE
COMPUESTOS BIFENILO.

Declara asimismo que cede
y transfiere sin reserva ni limitación,
a favor de la sociedad

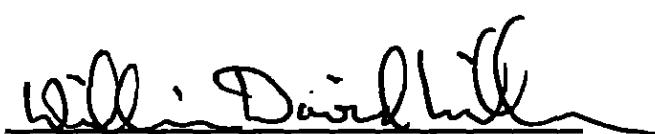
ELI LILLY AND COMPANY

organizada y existente de
conformidad con las leyes de
Estado de Indiana, Estados Unidos
de América.

domiciliada en Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
Estados Unidos de América.

todos los derechos inherentes a
dicha invención y que la citada
sociedad queda facultada para
solicitar en su nombre la patente
correspondiente en la República
de Colombia.


John Paul Gardner


William David Miller



Sue Anne Gilroy
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

APOSTILLE

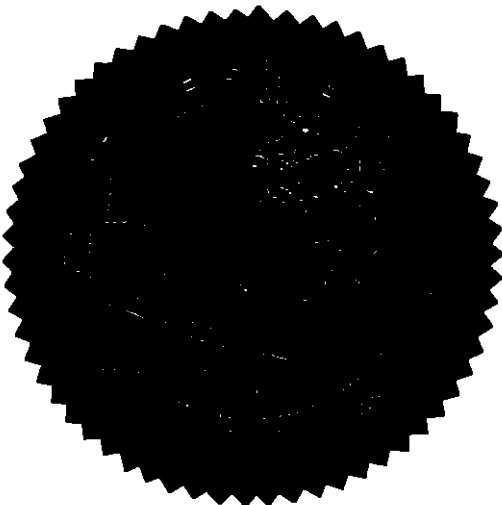
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. **Country: United States of America**
2. **This public document has been signed by *Marsha J Winterrowd***
3. **acting in the capacity of Notary Public in & for *Marion* County**
4. **and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana**

Certified

5. **at Indianapolis, Indiana**
6. **this *second* day of *October*, 2002**
7. **by Secretary of State of Indiana**
8. **No. A2002- 26991**
9. **Seal/Stamp:**

10. **Signature:**



Sue Anne Gilroy

Sue Anne Gilroy
Indiana Secretary of State

NOTARIAL CERTIFICATE

STATE: INDIANA)
COUNTY: MARION)

On this 23rd day of September, 2002, personally
appeared before me the named, John Paul Gardner and William David Miller,
who acknowledged that he/she signed the document as his/her
voluntary act for the purposes therein set forth.

Marsha J. Winterrowd
NOTARY PUBLIC
MARSHA J. WINTERROWD
MY COMMISSION EXPIRES
JANUARY 21, 2008
RESIDENCE: MARION COUNTY

(SEAL)

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

PCT

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 23
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 02 - 103452.

Fecha: 13 de junio de 2003.

Se certifica que:

Desde fecha 2 de diciembre de 1986, del folio 51.851 al folio 51.857 del libro de Protocolo N° 174,
obra el poder N° 11.271 conferido por ELI LILLY AND COMPANY
domiciliado(a) en Indianápolis - Indiana, E.U.A. al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO, ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA.

Representante en Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado_____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Folio 76

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	02-103452
	Solicitud Internacional	PCT/US01/11745
	Fecha Inicio fase nacional	19/12/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	885
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 31 JUL 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202049