



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-107614-00000-0000

Fecha: 2011-08-24 10:44:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ METODO PARA PRODUCIR 5-(2-{[6-2-DIFLUORO-2-FENILETOXI)

HEXIL]AMINO}-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ ALMIRALL, S.A.

DOMICILIO _____ BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-107614- -00000-0000

Fecha: 2011-08-24 10:44:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 47

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: **ALMIRALL, S.A.**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda del General Mitre 151,
08022 Barcelona,
España

Domicilio: Barcelona,
España

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE

O APODERADO

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)

(72)

1. **Iolanda MARCHUETA HEREU**
C/Laureá Miro 408-410,
E-08980 Sant Feliu de Llobregat,
España

2. **Enrique MOYES VALLS**
C/Laureá Miro 408-410,
E-08980 Sant Feliu de Llobregat,
España

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/001582 Fecha: 12 de marzo de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/102831 A1 Fecha: 16 de septiembre de 2010

6

Título (54)

MÉTODO PARA PRODUCIR 5-(2-{[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI)HEXIL]AMINO}-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 215/026

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

EP

12 de marzo de 2009

09382030.6

9

Comprobante de pago No.: 11-0076204 Fecha: 08 de agosto de 2011
Comprobante de pago No.: 11-0078915 Fecha: 16 de agosto de 2011
Comprobante de pago No.: 11-0078957 Fecha: 16 de agosto de 2011

2

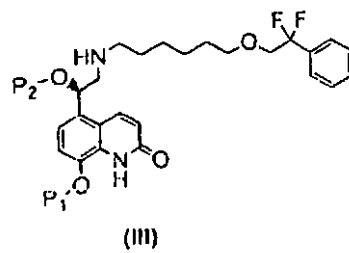
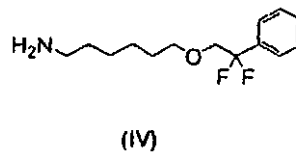
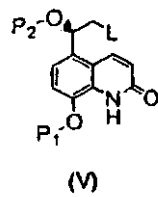
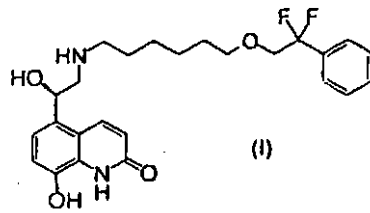
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$189.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de la sociedad **ALMIRALL, S.A.**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/102831 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/102831 A1

Descripción:

Páginas 18 en español

Reivindicaciones: Número (s) 17

Figuras: Número (s) 1

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 24

DE LA ESCRITURA NUMERO: 2518
FECHA: 13/Mayo/2010

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



CERTIFICADO SC 3880-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 2518
 DOS MIL QUINIENTOS DIECIOCHO
 DE FECHA: TRECE (13) DE MAYO
 DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2010)
 OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO

DE BOGOTA D.C.

CLASE DE ACTO O CONTRATO: PODER ESPECIAL

DE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3
 A : LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ C.C. 35.456.344
 NIDIA OSORIO LÓPEZ C.C. 39.787.682
 OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA C.C. 79.524.634
 EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY C.C. 52.006.265
 JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO QUINTERO -
 ARIURO Notaria sexta (6a.) de éste círculo notarial, se

otorgó la presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos:

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:

ESTIPULACIONES:

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

SEGUNDA: Que **ALMIRALL, S.A.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de España, domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **ALMIRALL, S.A.**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número



39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Octubre de 2009** -----

25421

4
Col

**CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA**



REPRESENTACION

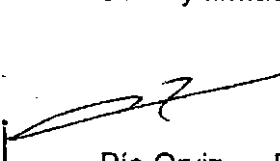
ALMIRALL, S.A., domiciliado en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España

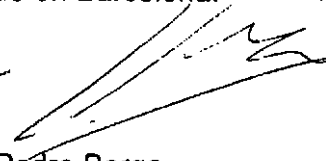
Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

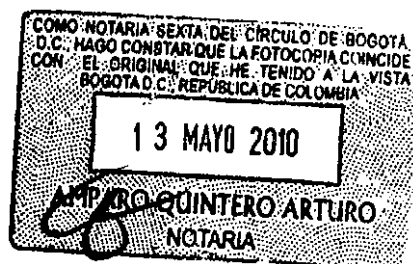
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado en Barcelona. - 2 OCT. 2009


Pío Orviz
Apoderados


Pedro Berga
Apoderados





LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE: -----

Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mí conocidas, puestas en este documento, en su condición de apoderados de la entidad mercantil "ALMIRALL, S.A." en uso de los poderes que dicha Sociedad les tienen conferidos, los cuales están debidamente inscritos en el Registro Mercantil de Barcelona. -----

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta en la que ha quedado debidamente acreditada la representación de dichos señores en nombre de la Sociedad, de esta misma fecha y protocolo, número 1544.

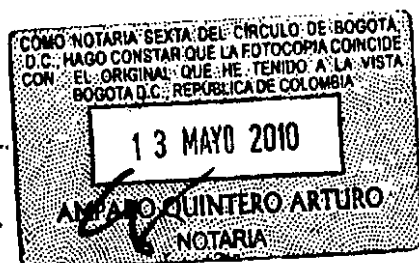
Anotado en mi Libro Indicador del año 2.009 (Sección Segunda). Asiento 880. -----

En Barcelona, a 2 OCT. 2009

2 OCT. 2009 € 0,05



[Handwritten signature]



EL SIGNO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE CORRESPONDE EN ESTE FOLIO, HA SIDO APOSTILLADO Y ANOTADO EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUNYA, EN EL AÑO 2009, EN EL ASIENTO 880.

901525858



A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País **ESPAÑA**-----
2. El presente documento público -----
3. ha sido firmado por DON SALVADOR CARBALLO CASADO -----
4. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de don Pio Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de --- representación, en representación de ALMIRALL, S.A., conforme - Acta, número 1544/2009, de fecha 2 de octubre de 2009. -----
5. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
6. BARCELONA-----

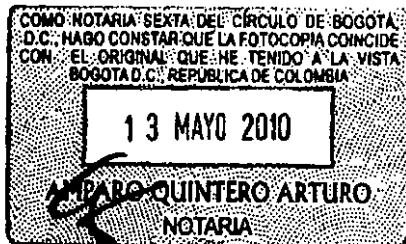
CERTIFICADO

7. en BARCELONA-----
8. el día 13 de octubre de 2009-----
9. por DON JOSÉ ALBERTO MARÍN SÁNCHEZ, Vicedecano de la Junta ----
10. Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.-----
11. bajo el número: -54881/2009-----
12. Sello/timbre: -----
13. Firma: -----



[Handwritten signature]

José Alberto Marín Sánchez
Vicedecano





01



* 9 1 8 9 9 9 3 7 *

8

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010 HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 1 de 3

* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL *
* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899. *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

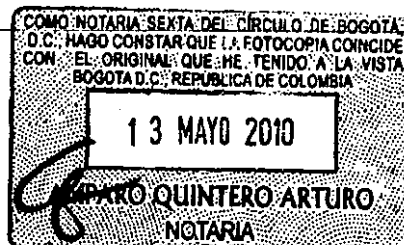
CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTA FE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTA FE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA)..

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU



NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO. 129.337
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO. 1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO. 1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO. 2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO. 215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO. 2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO. 3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO. 3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO. 4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO. 4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO. 4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO. 4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO. 4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO. 4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO. 5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO. 5.077
ACTA NO. 71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO. 5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO. 5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO. 6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO. 6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

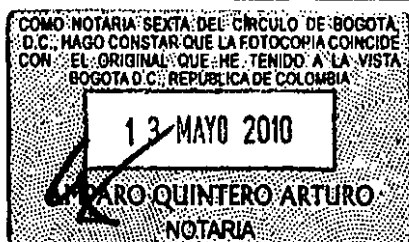
E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

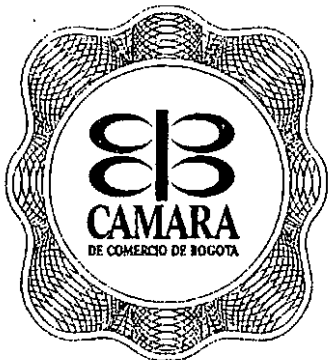
CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL





01



* 9 1 8 9 9 9 3 8 *

9

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010

HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 2 de 3

MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

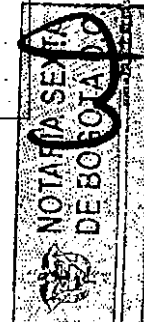
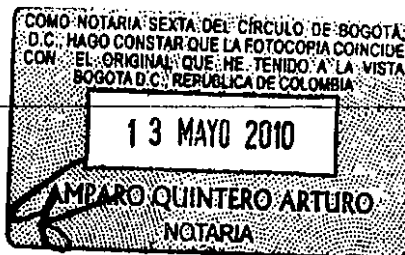
QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **



QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE
DIRECTOR

IDENTIFICACION

GALLON GIRALDO CARLOS C.C. 000000019066425
QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE
REVISOR FISCAL

IDENTIFICACION

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

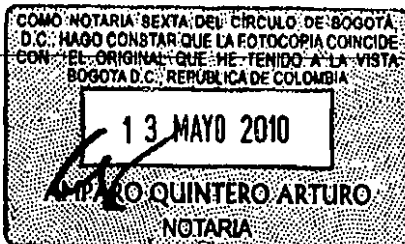
C.C. 000000002877024

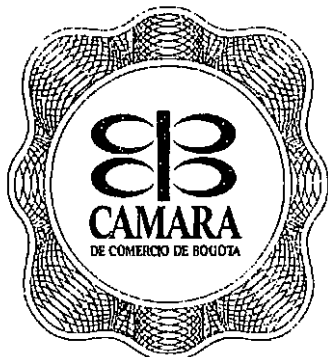
CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.





01



* 9 1 8 9 9 3 9 *

10

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

10 DE MAYO DE 2010

HORA 11:40:27

R028324365

PAGINA: 3 de 3

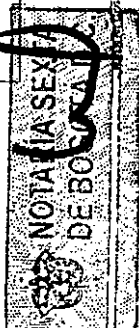
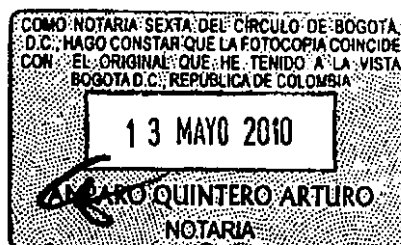
RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q



* * *

NO ES VALIDO POR ESTA CARA

* * *





por **ALMIRALL, S.A.**, documento que está debidamente legalizado -----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme

con el contenido de esta escritura pública -----

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860 -----

IVA 16% \$ 11.575 -----

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: -----

7 700034 726350 - 7 700034 726343 -----

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE -----

[Signature]
CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19066928

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.



ES FIEL Y VEINTICUATRO COPIA (FOTOCOPIA), TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 2518 DE FECHA 13 DE MAYO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 07 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 17 DE AGOSTO DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ.
NOTARIA SEXTA (e). DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

2317

87.

13

Colombia

PREP-PHENAMIN-001

DOCUMENTO DE CESION



Nosotros, los abajo firmantes

1. IOLANDA MARCHUETA HEREU
2. ENRIQUE MOYES VALLS

de ahora en adelante identificados como los CEDENTES, declaramos que hemos cedido a

● **Almirall, S.A., Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España**

nuestros derechos de la solicitud de **Patente Europea Nº 09382030.6** de fecha **12 de marzo de 2009** y que lleva por título

MÉTODO PARA PRODUCIR 5-(2-{[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI) HEXIL]AMINO}-1-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA.

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

● El precio de esta cesión es de 1€ (Euro) cuya cantidad por la presente, los cedentes otorgamos el más amplio recibo.

Barcelona, **19 ENE. 2010**

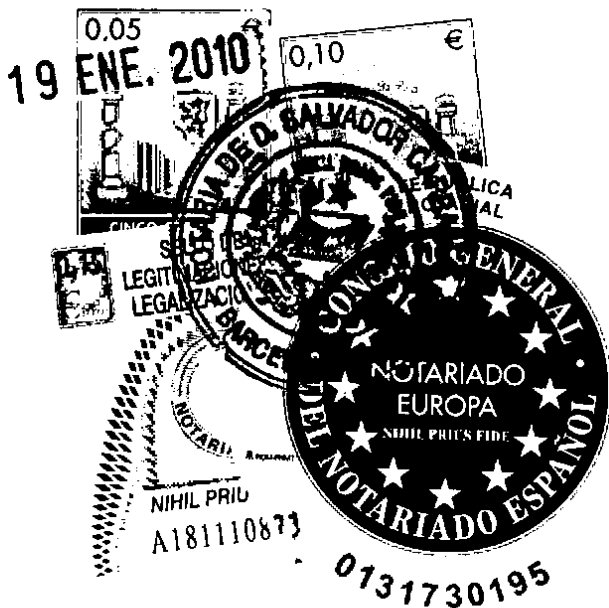
LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, doy fe: -----

• Que reputo legítimas y auténticas, las firma y rúbrica que anteceden, de DOÑA IOLANDA MARCHUETA HEREU y DON ENRIQUE MOYES VALLS, por haber sido puestas en nombre propio y a mi presencia. -----

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta, de esta misma fecha y protocolo, número 87. -----

Anotado en mi Libro Indicador del año 2010, (Sección Segunda) Asiento nº. 30. -----

En Barcelona, a **19 ENE. 2010**



EL SIGNO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE OBRA EN ESTE FOLIO, HA SIDO APOSTILLADO Y ANOTADO EN EL LIBRO INDICADOR Nº. 30, EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA. -----

14
9R1741511

10/2009

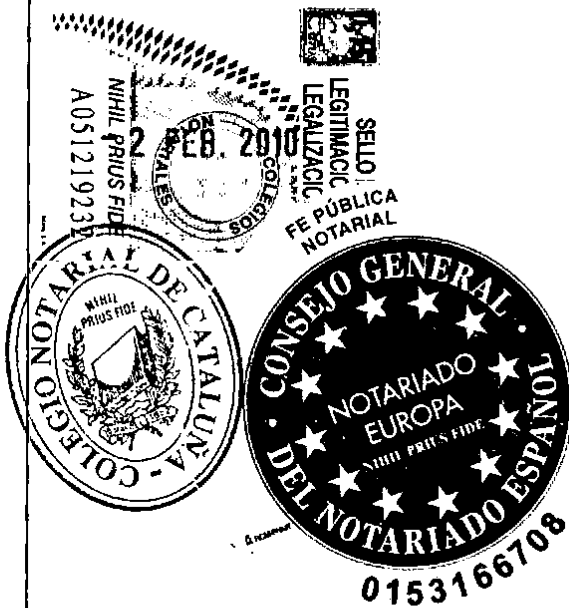
**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País **ESPAÑA**-----
El presente documento público -----
2. ha sido firmado por DON SALVADOR CARBALLO CASADO -----
3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de
doña Iolanda Marchueta Hereu y don Enrique Moyes Valls, en ----
documento de cesión, conforme Acta, número 87/2010, de fecha 19
de enero de 2010. -----
4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
BARCELONA-----

CERTIFICADO

5. en BARCELONA-----
6. el día 2 de febrero de 2010-----
7. por DON JOSÉ ALBERTO MARÍN SÁNCHEZ, Vicedecano de la Junta ----
Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.-----
8. bajo el número: -4931/2010-----
9. Sello/timbre: 10. Firma:-----



[Signature]

José Alberto Marín Sánchez
Vicedecano

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 September 2010 (16.09.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/102831 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 215/26 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/001582

(22) International Filing Date:
12 March 2010 (12.03.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09382030.6 12 March 2009 (12.03.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): ALMI-
RALL, S.A. [ES/ES]; Ronda del General Mitre 151,
E-08022 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MARCHUETA
HEREU, Iolanda [ES/ES]; C/Laureà Miro 408-410,
E-08980 Sant Feliu de Llobregat (ES). MOYES VALLS,
Enrique [ES/ES]; C/Laureà Miro 408-410, E-08980 Sant
Feliu de Llobregat (ES).

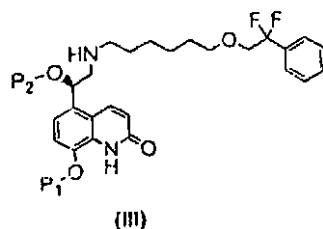
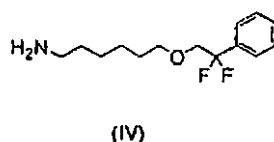
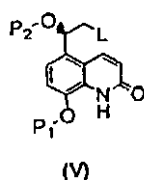
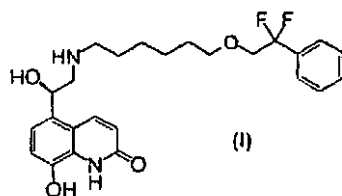
(74) Agent: SRINIVASAN, Ravi, Chandran; J.A. KEMP &
CO., 14 South Square, Gray's Inn, London, WC1 R 5JJ
(GB).

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

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

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR MANUFACTURING 5-(2-{{6-(2,2-DIFLUORO-2-PHENYLETHOXY) HEXYL}AMINO}-L- HY-
DROXYETHYL)-8-HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONE.



(57) Abstract: A process for preparing the compound of
formula (I), or a Pharmaceutically acceptable salt thereof,
(I) which process comprises: reacting, in a xylene solvent,
a compound of formula (V) with the compound of formula
(IV) to give a compound of formula (III) followed by a P₁
deprotection step and a P₂ deprotection step.

WO 2010/102831 A1

Published:

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

17

Método para producir 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi) hexil}amino}-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona.

La presente invención se refiere a un método mejorado para la fabricación de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil}amino}-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5-(2-{{6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil}amino}-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (compuesto (I)) así como un procedimiento para su fabricación están descritos en el documento WO 2006122788 A1.

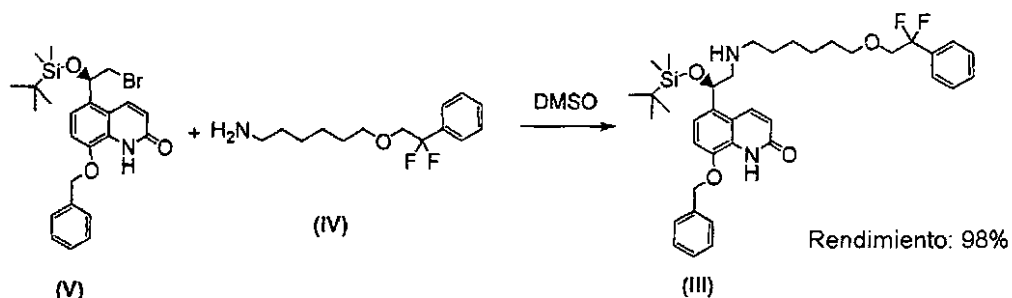
La sal napadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil}amino}-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona así como un procedimiento para su fabricación están descritos en el documento WO 2008095720 A1.

Los inventores han encontrado ahora de forma inesperada que es posible (a) aumentar el rendimiento del compuesto (I) y sus sales, (b) reducir al mínimo la cantidad de impurezas en el producto final y/o (c) disminuir el tiempo de reacción, modificando los métodos de síntesis descritos en los documentos WO 2006122788 A1 y WO 2008095720 A1.

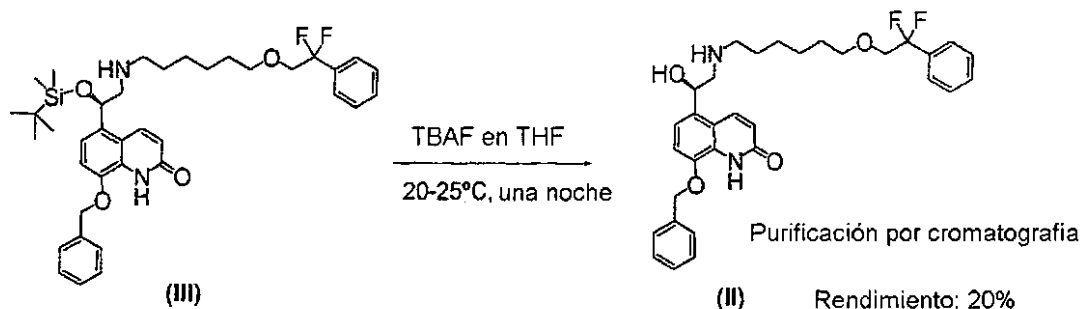
Se pueden conseguir estos objetivos eligiendo disolventes específicos y/o modificando, o incluso prescindiendo de algunas etapas de purificación, reduciendo así el tiempo de reacción mientras se eleva el rendimiento global del producto final. Además, el método de la presente invención es más adecuado para la fabricación a gran escala.

El documento WO 2006122788 A1 describe un método en tres etapas para la preparación de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil}-amino}-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

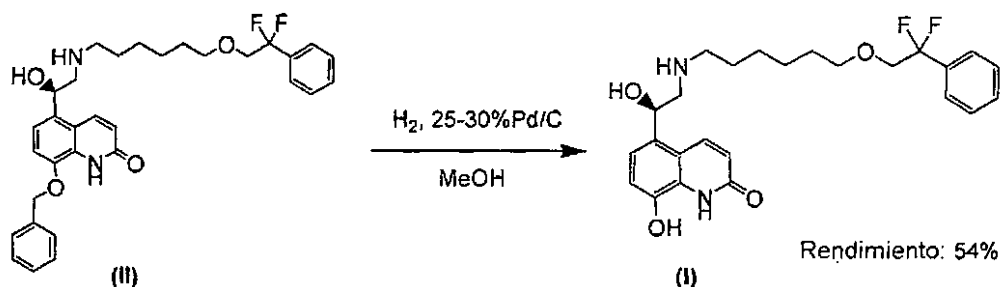
Etapas a)



Etap a b)

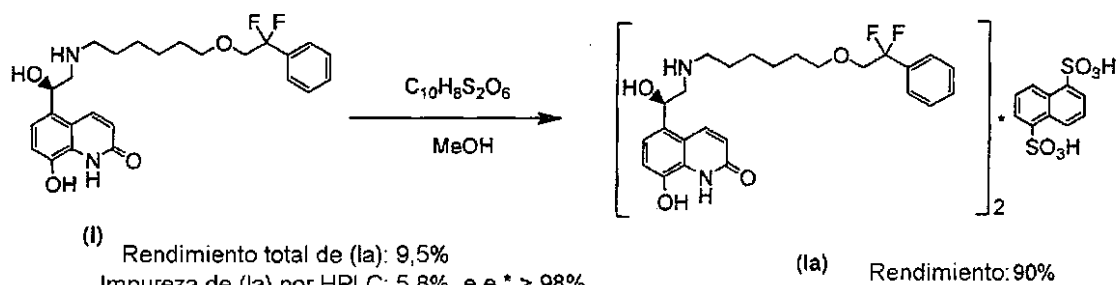


Etap a c)



El documento WO 2008095720 A1 describe un método para preparar el compuesto sal napadisilato de fórmula (Ia):

Etap a d)



Rendimiento total de (Ia): 9,5%
Impureza de (Ia) por HPLC: 5,8%, e.e.* > 98%

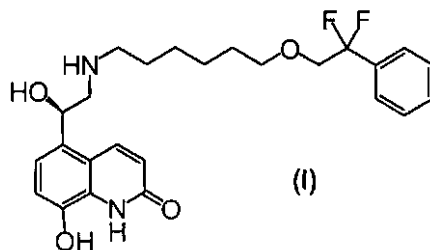
* e.e.: exceso enantiomérico

En consecuencia, para preparar un compuesto sal napadisilato de fórmula (Ia) a partir de los intermedios (V) y (IV), de acuerdo con los procedimientos descritos en la técnica anterior, debían llevarse a cabo cuatro etapas de reacción, donde cada intermedio,

una vez obtenido, se aislaba y purificaba antes de usarlo como material de partida en la etapa siguiente. Las etapas de purificación en los procedimientos de la técnica anterior se efectuaban usando métodos convencionales de purificación ya conocidos en la técnica como, por ejemplo, extracción con disolventes o procedimientos cromatográficos. El rendimiento global para preparar el compuesto napadisilato (Ia) calculado era de aproximadamente 9,5% mientras que el nivel de impurezas determinado por análisis HPLC era aproximadamente 5-6%.

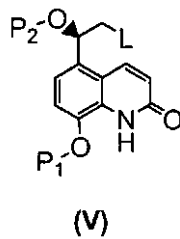
Se ha encontrado sorprendentemente que el método para preparar 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y sus sales se puede mejorar significativamente modificando las condiciones de reacción, particularmente modificando o incluso prescindiendo de procedimientos de purificación en algunas etapas, simplificando así las numerosas etapas de reacción al tiempo que se aumenta el rendimiento global de las reacciones. Además, se ha encontrado que, eligiendo adecuadamente los disolventes, el producto requerido puede obtenerse con un rendimiento más alto y en una forma más pura que cuando se utiliza el procedimiento anterior a este.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi) hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,



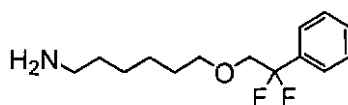
procedimiento que comprende:

a) hacer reaccionar, en xileno como disolvente, un compuesto de fórmula (V)



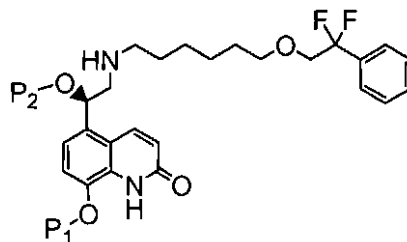
donde P₁ y P₂ representan grupos protectores de hidroxilo y L es un grupo saliente, con 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina de fórmula (IV),

4



(IV)

para dar un compuesto de fórmula (III)



(III)

b) llevar a cabo una etapa de desprotección P_1 y una etapa de desprotección P_2 , para eliminar los grupos protectores P_1 y P_2 dando lugar al compuesto (I).

Típicamente:

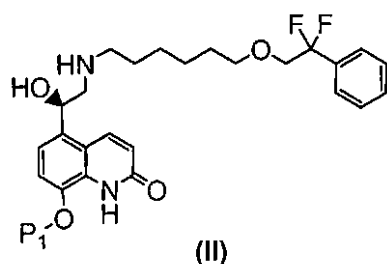
- (i) la etapa de desprotección P_2 se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-60 °C durante un periodo de hasta 8 horas, y/o
- (ii) la etapa de desprotección P_1 se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster.

La etapa a) se lleva a cabo en xileno como disolvente. En contraste, la etapa de reacción correspondiente descrita en WO 2006/122788 se lleva a cabo en DMSO como disolvente. Se ha descubierto de modo sorprendentemente que el uso de xileno como disolvente permite una mejora significativa en la pureza del compuesto de la fórmula (III). De hecho, el nivel de impurezas del compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa a) utilizando xileno como disolvente es 5 veces más bajo con respecto al nivel de impurezas del compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa de reacción correspondiente realizada en DMSO (ver Tabla 1).

En una realización preferente, la etapa b) comprende:

- llevar a cabo dicha etapa de desprotección P_2 en el compuesto de fórmula (III) dando lugar al compuesto de fórmula (II),

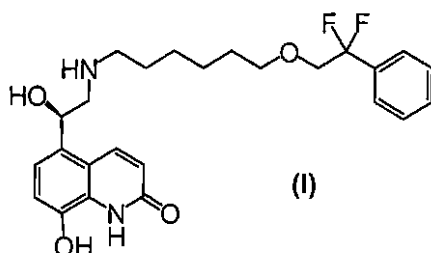
5



donde P₁ es tal como se ha definido anteriormente, y

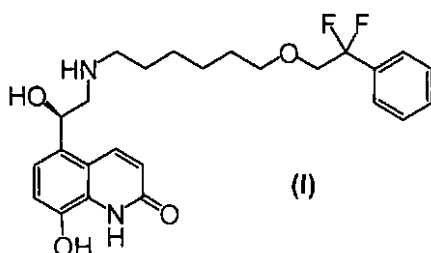
- llevar a cabo dicha etapa de desprotección P₁ en el compuesto de fórmula (II) dando lugar al compuesto de fórmula (I),

5



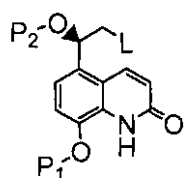
Por consiguiente, en esta realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

10



procedimiento que comprende

- a) hacer reaccionar, en xileno como disolvente, un compuesto de fórmula (V)



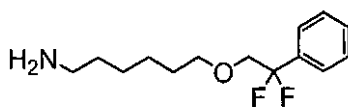
(V)

15

donde P₁ y P₂ representan grupos protectores de hidroxí y L es un grupo saliente, con 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina de fórmula (IV),

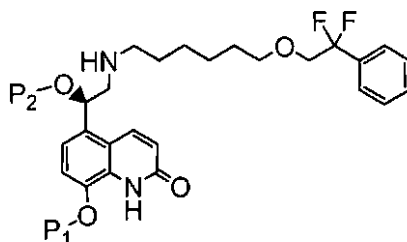
22

6



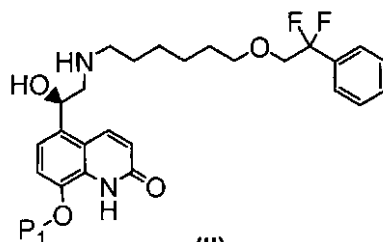
(IV)

para dar un compuesto de fórmula (III)



(III)

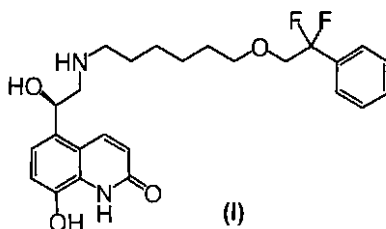
- 5 b) desproteger el compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (II),



(II)

donde P₁ es como se ha definido anteriormente; y

- 10 c) desproteger el compuesto de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (I).



(I)

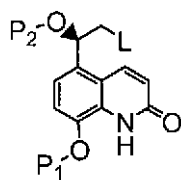
Tipicamente, en esta realización,:

- 15 (i) la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-60 °C
durante un periodo de hasta 8 horas, y/o
10 (ii) la etapa c) se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético
o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster.

En una realización adicional, el procedimiento de la presente invención comprende:

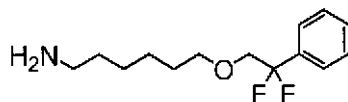
- 20 a) hacer reaccionar, en xileno como disolvente, un compuesto de fórmula (V)

7



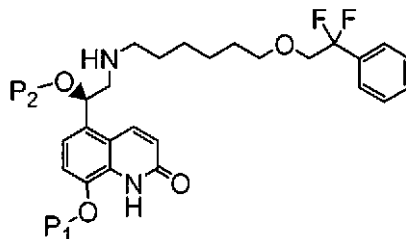
(V)

donde P_1 y P_2 representan grupos protectores de hidroxí y L es un grupo saliente, con 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina de fórmula (IV),



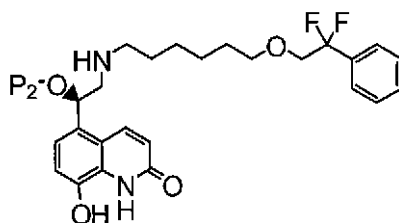
(IV)

5 para dar un compuesto de fórmula (III)



(III)

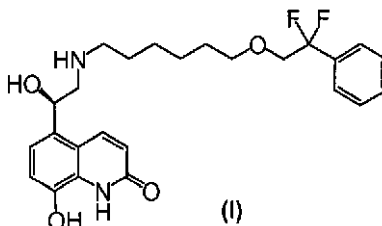
b) desproteger el compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (II'),



(II')

donde P_2 es como se ha definido anteriormente; y

c) desproteger el compuesto de fórmula (II') para dar un compuesto de fórmula (I).



(I)

Típicamente, en esta realización:

- (i) la etapa b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster, y/o
- (ii) la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-60 °C durante un periodo de hasta 8 horas.

5

A diferencia de los métodos anteriores a éste, el procedimiento de la invención aquí descrito permite la producción del compuesto (I) y sus sales con mayor rendimiento y también en forma más pura. Una realización del procedimiento de la reacción descrita más arriba se ilustra en la Figura I.

10

P_1 y P_2 son grupos protectores de hidroxil. P_1 y P_2 pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, son diferentes. Un químico experto puede seleccionar fácilmente grupos protectores de hidroxil adecuados para las posiciones P_1 y P_2 . Por ejemplo, se describen grupos protectores adecuados en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, New York, 1999, y referencias allí citadas.

15

Ejemplos de grupos protectores de hidroxil adecuados incluyen grupos alquilo, tales como metilo, etilo, y *tert*-butilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanoilo, tales como acetilo; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS); y similares.

20

Típicamente P_1 es un grupo bencilo. En esta realización, la etapa de desprotección P_1 típicamente se efectúa por hidrogenación, preferiblemente en presencia de un catalizador tal como, hidróxido de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OH})_2$) o paladio (0) ($\text{Pd}(0)$). Preferiblemente, el catalizador es paladio(0) sobre carbón.

25

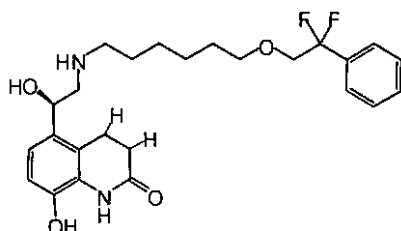
Típicamente, en esta realización, la reacción de hidrogenación en la etapa de desprotección P_1 se lleva a cabo en una cantidad menor que 10%, preferiblemente menor que 5% lo más preferiblemente alrededor de 4% en peso con respecto a la cantidad usada de agente reaccionante. La reducción en la concentración del catalizador se puede conseguir gracias a la adición del ácido acético como disolvente en la etapa de desprotección P_1 . El uso del catalizador en estas cantidades permite la reducción del nivel de impurezas generadas. En particular, se puede reducir la formación de la impureza desfluoro, es decir, 5-(2-([6-(2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-

30

35

23

hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona. También se puede reducir la formación de las impurezas dihydroquinolinas de la siguiente fórmula:



5

Por consiguiente, reduciendo el nivel de estas impurezas, se elimina la etapa de purificación utilizando las técnicas de cromatografía tal como se describe en WO 2006122788 A1 y que se conocen por ser muy difíciles de implementar a escala industrial.

10

Típicamente, P₂ es un resto *tert*-butildimetilsililo. En esta realización, la etapa de desprotección P₂ típicamente se efectúa por reacción con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidratado (TBAF) preferiblemente en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF), o con cloruro de hidrógeno en un disolvente seleccionado de éteres, ésteres y alcoholes. Preferiblemente, en esta realización, la reacción de desprotección de P₂ se lleva a cabo con cloruro de hidrógeno en un disolvente seleccionado de éter dietílico, *tert*-butilmetiléter (TBME), etanol y acetato de isopropilo.

15

Alternativamente, en esta realización la reacción de desprotección de P₂ preferiblemente se lleva a cabo con TBAF en tetrahidrofurano (THF) o 2-metiltetrahidrofurano, preferiblemente en THF.

20

Alternativamente, en esta realización, la reacción de desprotección de P₂ preferiblemente se lleva a cabo con ácido naftalen-1,5-disulfónico en THF

25

L es un grupo saliente. Un químico experto sería fácilmente capaz de seleccionar grupos salientes apropiados para la posición L. Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen átomos de halógeno, grupos mesilato (-O-S(O)₂-CH₃) y grupos triflato (-OS(O)₂-CF₃).

30

Preferiblemente, L es un átomo de halógeno. Más preferiblemente, L es un átomo de bromo.

Típicamente, el disolvente utilizado en la etapa a) está sustancialmente libre de DMSO. Más preferiblemente, está sustancialmente libre de DMSO y dioxano.

5 El uso de xileno como disolvente detallado más arriba en la etapa (a) permite una mejora global en la pureza y/o el rendimiento si se compara con procedimientos análogos en los que la etapa (a) se efectúa en disolventes tales como DMSO.

10 En otra realización de la presente invención, la reacción de desprotección de P_2 se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 40-50 °C durante un período de tiempo que no excede 6 horas, preferiblemente no mayor que 4 horas, más preferiblemente no mayor que 2 horas, lo más preferiblemente de hasta una hora. La reducción en el tiempo de reacción en la etapa de desprotección P_2 permite una reducción sorprendente en la formación de sub-productos no deseados lo que permite la purificación del producto obtenido por cristalización sin requerir el uso de las

15 técnicas de cromatografía tal como se describe en WO 2006122788 A1.

Todavía en otra realización, la hidrogenación de la etapa de desprotección de P_2 se lleva a cabo opcionalmente en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio en una cantidad de alrededor de 0,3-0,9 g de TBAF por gramo del reactivo. Típicamente el

20 reactivo es el compuesto de fórmula (II).

En otra realización de la presente invención, el compuesto obtenido a partir de la etapa de desprotección de P_2 se purifica por cristalización. Típicamente, la cristalización se efectúa con ácido naftalen-1,5-disulfónico en alcohol, preferiblemente etanol. La

25 purificación del compuesto obtenido de la etapa de desprotección P_2 por cristalización, en vez de por cromatografía, permite una mejora en la pureza y/o el rendimiento. Preferiblemente, in esta realización, la etapa de desprotección P_2 se realiza antes de la etapa de desprotección P_1 , y el compuesto obtenido de la etapa de desprotección P_2 es por lo tanto un compuesto de fórmula (II).

30 En una realización preferida de la invención, la etapa de desprotección P_1 se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster. Preferiblemente, en esta realización, el disolvente es ácido acético en solitario o una mezcla de ácido acético/metanol (1:1),

35 más preferiblemente ácido acético/metanol (1:1).

Típicamente, dicho disolvente contiene una proporción menor que 5% (v/v), preferiblemente menor que 3%, más preferiblemente menor que 1%, de cualquier otro líquido distinto de ácido acético, un alcohol y un éster, preferiblemente de cualquier otro líquido distinto de ácido acético y metanol.

5

En una realización preferida de la invención, se prepara una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I). Preferiblemente dicha sal es una sal napadisilato o una sal mesilato.

10

Las sales napadisilato son típicamente las descritas en WO 2008/095720.

Preferiblemente la sal napadisilato es una sal heminaapadisilato o una sal mononapadisilato. Una sal mononapadisilato típicamente contiene entre alrededor de 0,8 y 1,2 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre, más típicamente alrededor de 1,0 equivalentes molares de ácido

15

naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre. Una sal heminaapadisilato típicamente contiene entre alrededor de 0,35 y 0,65 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre, más típicamente alrededor de 0,5 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre.

20

La presente invención también se refiere a 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, obtenible por el método de la invención.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a una sal napadisilato o sal mesilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi) hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona obtenible por el método de la invención. Más preferiblemente, la sal es la sal napadisilato.

25

Las relaciones molares anteriores se pueden determinar por técnicas clásicas, por ejemplo ¹H NMR, análisis elemental y métodos HPLC.

30

Cuando se prepara una sal napadisilato de un compuesto de fórmula (I), típicamente, después de la etapa (b), se añade ácido naftalen-1,5-disulfónico sin aislar el compuesto 5-[2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona de fórmula (I). Preparar el producto final de este modo mediante reacción en una sola etapa sin aislar la base libre mejora la pureza y/o el rendimiento. Además, dicha reacción de una sola etapa es también ventajosa ya que

35

28

permite mejorar la eficacia del proceso cuando se compara con las dos etapas separadas de procedimiento descritas en WO 2006122788 A1 y WO 2008095720 A1, permitiendo de este modo producir la sal napadisilato del compuesto de fórmula (I) a escala industrial.

5

En una realización preferente de la presente invención, se lleva a cabo la etapa b), and cuando se requiere, la siguiente etapa de salificación sin purificar el intermedio obtenido a partir de la etapa previa de reacción.

10

Los compuestos de fórmula (V) se pueden obtener por métodos conocidos, o por analogía con métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto en el que P₁ es bencilo y P₂ es TBS se puede obtener por los métodos de síntesis descritos en US2004059116 (Ejemplo 9C), WO2004/011416 (Ejemplo 2) y WO2004/016578 (Ejemplo 1ii).

15

el compuesto 6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexan-1-amina (IV) se obtiene por el método de síntesis descrito en WO 2006122788 A1 (Intermedio 9).

En una realización preferente, el compuesto 6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexan-1-amina (IV) se purifica mediante formación et cristalización del correspondiente fumarato en etanol, seguido por tratamiento con hidróxido sódico liberando de este modo la amina libre (IV).

20

Los reactivos y disolventes usados en la presente invención son obtenibles en el mercado, por ejemplo de Aldrich Chemical Company, Inc. o Fluka Chemie GmbH.

25

Las condiciones preferidas para el procedimiento de la etapa (a) son las siguientes:

A una solución de 10,30-11,30 g (40-44 mmol) de 6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexan-1-amina (IV) en 15-25 ml de xileno como disolvente, se añaden 19,9 g (40 mmol) de (R)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-(terc-butildimetilsililoxi)etil)quinolin-2(1H)-ona (V) y 9-12 g de bicarbonato de sodio o 15-20 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4-6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sales inorgánicas precipitadas se separan por filtración y se lavan con 80-120 ml de xileno. El disolvente se separa obteniendo así un residuo oleoso que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

35

Las condiciones preferidas para el procedimiento de la etapa de desprotección de P₂ son las siguientes:

El residuo oleoso obtenido en la etapa anterior se disuelve en 300-350 ml de THF.

- 5 Después se añaden 20-25 g de TBAF al medio de reacción. La mezcla de reacción se agita durante 1-2 horas a 40-50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separa a vacío. Al residuo se añade un total de 250-300 ml de agua/disolvente orgánico (1:1). La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con el disolvente orgánico (2 x 20-30 ml). Las capas orgánicas se combinan y se concentran a vacío para separar el disolvente. Los disolventes orgánicos
- 10 preferidos usados en el proceso de extracción son tolueno, diclorometano, acetato de isopropilo o metil-isobutil-cetona (MIK, por sus siglas en inglés), más preferiblemente tolueno, acetato de isopropilo o diclorometano, siendo lo más preferiblemente acetato de isopropilo, diclorometano. En un método alternativo, el residuo obtenido, una vez
- 15 que se ha separado el disolvente de reacción (THF), puede usarse directamente en la siguiente purificación por cristalización sin proceso de extracción acuosa

El residuo se purifica por cristalización con 8-9 g de ácido naftalen-1,5-disulfónico tetrahidrato en 300-400 ml de etanol. El producto obtenido se filtra y se lava con 50-70

20 ml de etanol. La torta obtenida se trata con 250-260 ml de metanol/diclorometano (1:2), metanol/acetato de isopropilo (1:2) o metanol/tolueno (1:2). A esta suspensión se añade una solución de 3,5-4 g de NaOH en 170-190 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a 20-30°C durante 40-50 minutos. La fase orgánica se separa y el disolvente se retira a vacío.

25

Las condiciones preferidas para el procedimiento de la etapa de desprotección de P₁ son las siguientes

El Intermedio (II) se disuelve en un volumen total de 160-170 ml de ácido acético/alcohol (1:1), preferiblemente ácido acético/metanol. Se añaden 1-1,5 g de

30 Pd/C al 10%, 50% de agua a la solución. Después, alrededor de 5-15 g de TBAF se añaden opcionalmente a la solución. Después de varias purgas de nitrógeno, la mezcla de reacción se hidrogena a una temperatura de 20-30°C a menos de 4 bares, preferiblemente a 1-2 bares, durante 6-8 h. Después se separa el catalizador por

35 filtración y se lava con 190-200 ml de metanol. Se añaden al filtrado aproximadamente 200-250 ml de ácido acético y se añade a este filtrado una solución de 6-6,5 g de ácido naftalen-1,5-disulfónico tetrahidrato en 50-70 ml de metanol/ácido acético (1:1).

La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se filtra y se lava con 25-30 ml de metanol. El producto obtenido se puede purificar opcionalmente por suspensión con metanol en caliente tal como a la temperatura de ebullición del metanol. El producto final (Ia) se seca a vacío a 50 °C.

5

El método de síntesis descrito en la presente invención se ilustrará además mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se dan sólo a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes.

10 Las estructuras de los compuestos preparados se confirmaron por ¹H-NMR y MS. Los espectros de NMR se registraron usando un espectrómetro NMR Varian Gemini-200 que opera a una frecuencia de 200 o 300 MHz. Como referencia se usó tetrametilsilano y las muestras se disolvieron en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) o en cloroformo deuterado (CDCl₃).

15

Su pureza se determinó por HPLC, en un instrumento Alliance 2795 Waters equipado con un detector de haz de diodos (DAD, por sus siglas en inglés) y un detector de masas ZMD o ZQ (ionización por electropulverización). El método de HPLC usó una columna Symmetry C18 (3,5 µm, 21x100 mm) y la fase móvil estaba compuesta por
20 dos fases: Fase A: Solución acuosa (ácido fórmico/amoniaco) tamponada a pH: 3. Fase B: mezcla 50:50 de acetonitrilo/metanol con formato de amonio. El gradiente era de 0% a 95% de fase B en 10 minutos.

Los experimentos de HPLC-MS preparativa se hicieron en un instrumento Gilson
25 equipado con una bomba binaria (bomba de pistones Gilson 321); un desgasificador a vacío (Gilson 864); un inyector-colector de fracciones (manipulador de líquidos Gilson 215); dos módulos de inyección, uno analítico y el otro preparativo (Gilson 819); una válvula (Gilson Valvemate 7000); un divisor 1/1000 (Acurate by LC Packings); una bomba de aporte (Gilson 307); un detector de haz de diodos (Gilson 170) y un detector
30 MS (un Thermoquest Finnigan aQa, un espectrómetro de masas cuadrupolar con modos de ionización ES y APCI). El instrumento HPLC-MS se controló con un ordenador personal IBM.

Sección experimental

35

Ejemplo comparativo I (de acuerdo con WO 2006122788 y WO 2008095720):

Intermedio III. 8-(Benciloxi)-5-((1*R*)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)etil)quinolin-2(1*H*)-ona

A una solución de 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-bromo-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)quinolin-2(1*H*)-ona (**V**) (4,80 g, 9,83 mmol) y 6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amina (**IV**) (3,04 g, 11,8 mmol) en dimetilsulfóxido (13,5 mL) se añadió bicarbonato de sodio (2,49g, 29,4 mmol) y yoduro de sodio (2,22 g, 14,8 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con dietil éter (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 mL) y salmuera (20 mL), se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo (6,40 g, 98%) en forma de aceite.

Intermedio (II). 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil] amino)-1-hidroxietil)quinolin-2(1*H*)-ona

A una solución de Intermedio (III) (6,4 g, 9,63 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) se añadió TBAF (5,02 g, 19,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna usando cloruro de metileno/metanol (de 95:5 a 85:15) como eluyente dio 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxietilquinolin-2(1*H*)-ona (**II**) (1,1 g, 20%) en forma de aceite.

5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (I**)**

Al Intermedio (II) (1,10 g, 2,0 mmol) en metanol (50 mL) se añadió paladio al 20% sobre carbón vegetal (300 mg). La mezcla se hidrogenó a 2 bares durante 3 horas. El catalizador se separó por filtración a través de Celite® y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) para dar el compuesto del título (0,50 g, 54%) en forma de aceite.

5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona sal napadisilato (Ia**)**

5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (6,63 g; 14,4 mmol) se disolvió en 134 ml de metanol para formar una solución 1,075 M que se calentó a aproximadamente 50°C. Después, se añadieron 7,74 mmol de ácido naftaleno-1,5-disulfónico tetrahidrato, a la solución caliente. Después, la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura de reflujo y después se

enfrió hasta 20/25°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora adicional. El precipitado formado se aisló por filtración, se lavó con metanol y se secó a vacío a 50°C. (15,67 g, 90%)

5 Ejemplo II (de acuerdo con la presente invención)

Intermedio III. 8-(Benciloxi)-5-((1*R*)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]etil)quinolin-2(1*H*)-ona

A una solución de [6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amina (**IV**) (11,0 g, 42,8 mmol) en xileno (20 mL) se añadió 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-bromo-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)quinolin-2(1*H*)-ona (**V**) (19,9 g, 40,7 mmol) y bicarbonato de sodio (10,4 g, 123 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió más xileno (176 ml) a la mezcla de reacción y las sales inorgánicas precipitadas se filtraron y lavaron con xileno (100 ml). El filtrado obtenido se concentró a vacío para separar el disolvente, dando así un residuo oleoso (Intermedio (III)) que se usó en la siguiente etapa sin purificarlo.

Intermedio (II). 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil] amino]-1-hidroxietil)quinolin-2(1*H*)-ona

El Intermedio (III) se disolvió en tetrahidrofurano (330 mL). Después se añadió TBAF (23,3 g, 73 mmol) a esta solución. La mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se separó a vacío y el residuo resultante se extrajo opcionalmente con 266 ml de una mezcla de agua/diclorometano (1:1). Las capas orgánicas se recuperaron y después se separaron a vacío. Después se añadieron 352 ml de etanol 96% y la mezcla se calentó a 50-60°C. A esta temperatura, se añadió una solución de 8,5 g de ácido naftalen-1,5-disulfónico tetrahidrato en 35 ml de etanol del 96% durante 1 hora. El sistema de adición se lavó con 29 ml de etanol del 96% que se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 30 minutos y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto se filtró y se lavó con 60 ml de etanol. La torta húmeda se trató con 252 ml de metanol/diclorometano (1:2). Después se añadió una solución de 3,6 g de NaOH en 116 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó a 20-25 °C durante 45 minutos. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 42 ml). Las fases orgánicas se recogieron y se agitaron juntas con una solución de 4,2 g de NaCl en 168 ml de agua. La fase orgánica se separó y el disolvente se retiró a vacío, dando

así 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxietil)quinolin-2(1*H*)-ona (II) (16,8 g, 75%) en forma de aceite.

5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona sal napadisilato (Ia)

A una solución de Intermedio (II) (16,8 g, 30,5 mmol) en una mezcla de metanol (69 mL) y ácido acético (77 ml) se añadió una suspensión de paladio al 10% sobre carbón vegetal, 50% de agua, (1,33 g) en una mezcla de metanol (15 ml) y ácido acético (7 ml). La mezcla se hidrogenó a 1-2 bares durante 8 horas. El catalizador se separó por filtración a través de Celite y se lavó con metanol (193 ml). Se añadió ácido acético (220 ml) a este filtrado. Después se añadió lentamente al filtrado una solución de ácido naftalen-1,5-disulfónico tetrahidrato (6,33 g) en una mezcla de metanol (54 ml) y ácido acético (27 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se lavó con metanol (27 ml). El producto bruto húmedo se disolvió en metanol (800 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. El producto se filtró y se lavó con más metanol (34 ml). El sólido así obtenido se secó a vacío a 50°C, dando así 5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, sal napadisilato (14,9 g, 81 %).

El rendimiento global de la sal napadisilato de 5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, (Ia) se calcula que es alrededor de 60,7 % (75% x 81%) y su pureza es HPLC imp = 1,5%, e.e. > 98%.

Tabla 1: Resultados comparativos

Etapas de reacción	Ejemplo comparativo	Ejemplo de la invención
Etapas (a)	El producto obtenido incluye 39% de impurezas	El producto obtenido incluye 7% de impurezas
Etapas (b)*	20%	75 %
Etapas (c)**	54%	81%
Etapas (d)	90%	
Rendimiento total	9,5%	60,75%
Impurezas del producto final (Ia)	5,8%	1,5%

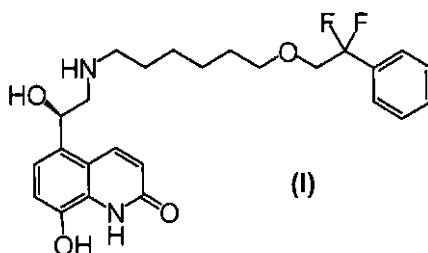
* Etapas de desprotección P₂

** Etapa de desprotección P₁.

Como se puede ver a partir de la Tabla 1, el uso de xileno en la etapa a) reduce de modo muy significativo las impurezas en el intermedio de fórmula (III). Además, el
5 rendimiento global de la sal napadisilato 5-((1*R*)-2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)-
hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, sal napadisilato, ha aumentado espectacularmente mientras que las impurezas han disminuido a un nivel inferior si se
compara con el ejemplo comparativo. Esto se consigue modificando algunas técnicas
de purificación, simplificando así las etapas de reacción y disminuyendo la cantidad de
10 los diferentes reactivos.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-2(1*H*)-ona de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

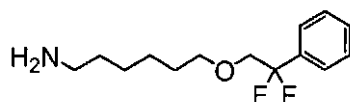


procedimiento que comprende:

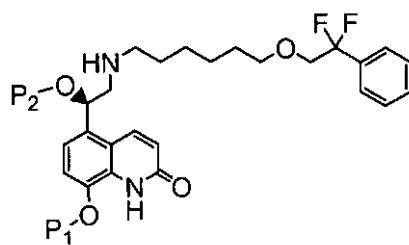
- a) hacer reaccionar, en xileno como disolvente, un compuesto de fórmula (V)



donde P₁ y P₂ representan grupos protectores de hidroxilo y L es un grupo saliente, con 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina de fórmula (IV),



para dar un compuesto de fórmula (III)



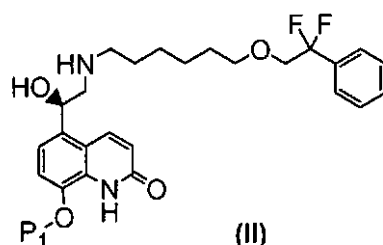
- b) llevar a cabo una etapa de desprotección P₁ y una etapa de desprotección P₂, para eliminar los grupos protectores P₁ y P₂ dando lugar al compuesto (I).

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- (i) la etapa de desprotección de P_2 se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-60 °C durante un periodo de hasta 8 horas, y/o
- (ii) la etapa de desprotección de P_1 se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster.

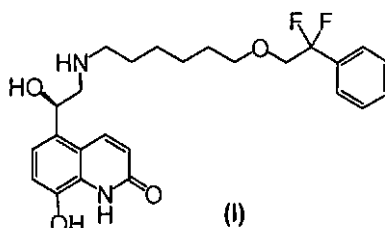
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la etapa b) comprende:

- llevar a cabo dicha etapa de desprotección P_2 en el compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (II),



donde P_1 es como se ha definido anteriormente; y

- llevar a cabo dicha etapa de desprotección P_1 en el compuesto de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (I),



4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde (a) P_1 es un grupo bencilo y la etapa de desprotección P_1 se efectúa por hidrogenación, y/o (b) P_2 es un grupo *tert*-butildimetilsililo y la etapa de desprotección P_2 se efectúa por reacción con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidratado o con cloruro de hidrógeno.

5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde L es bromo.

6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la reacción de desprotección P_2 se lleva a cabo con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidratado, en tetrahidrofurano.

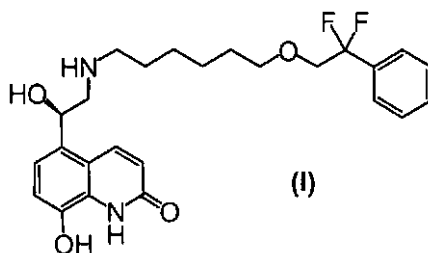
- 5 7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la etapa de desprotección P_2 se lleva a cabo a una temperatura de 40-50 °C durante un periodo de tiempo que no excede de 6 horas.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, donde el periodo de tiempo no es mayor que 4 horas.
- 10 9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para preparar la sal heminapadisilato o mesilato del compuesto de fórmula (I).
- 15 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, para preparar la sal heminapadisilato del compuesto de fórmula (I), donde, después de la etapa (b), se añade ácido naftalen-1,5-disulfónico sin aislar el compuesto 5-[2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I).
- 20 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, donde el intermedio de fórmula (II) obtenido a partir de la etapa de desprotección P_2 se purifica por cristalización con ácido 1,5-naftalenodisulfónico tetrahidrato en etanol.
- 25 12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde P_1 es bencilo y la etapa de desprotección P_1 se efectúa por hidrogenación en presencia de paladio sobre carbón vegetal como catalizador en una cantidad menor que 10% (w/w) con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (II).
- 30 13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, donde la cantidad utilizada del catalizador es menor que 5%.
- 35 14. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde, cuando la etapa de desprotección P_1 se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster, preferiblemente, el disolvente es ácido acético o una mezcla de metanol/ácido acético (1:1).

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, donde el disolvente es metanol/ácido acético (1:1)
- 5 16. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde
- (i) la etapa de desprotección P₂ se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-60 °C durante un periodo de hasta 8 horas, y
 - (ii) la etapa de desprotección P₁ se lleva a cabo en presencia de un disolvente que
- 10 es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster.
17. 5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi) hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, obtenible por un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 15

RESUMEN

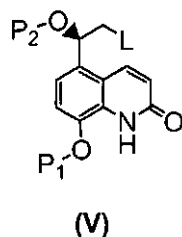
Método para producir 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona.

- 5 Un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

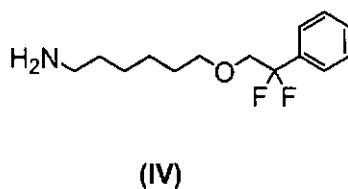


procedimiento que comprende:

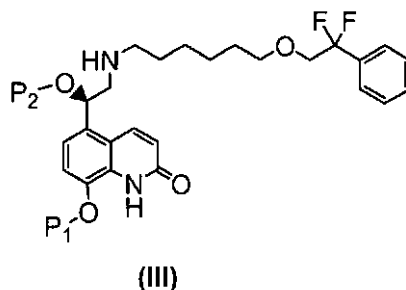
- 10 a) hacer reaccionar, en xileno como disolvente, un compuesto de fórmula (V)



donde P₁ y P₂ representan grupos protectores de hidroxilo y L es un grupo saliente, con 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina de fórmula (IV),

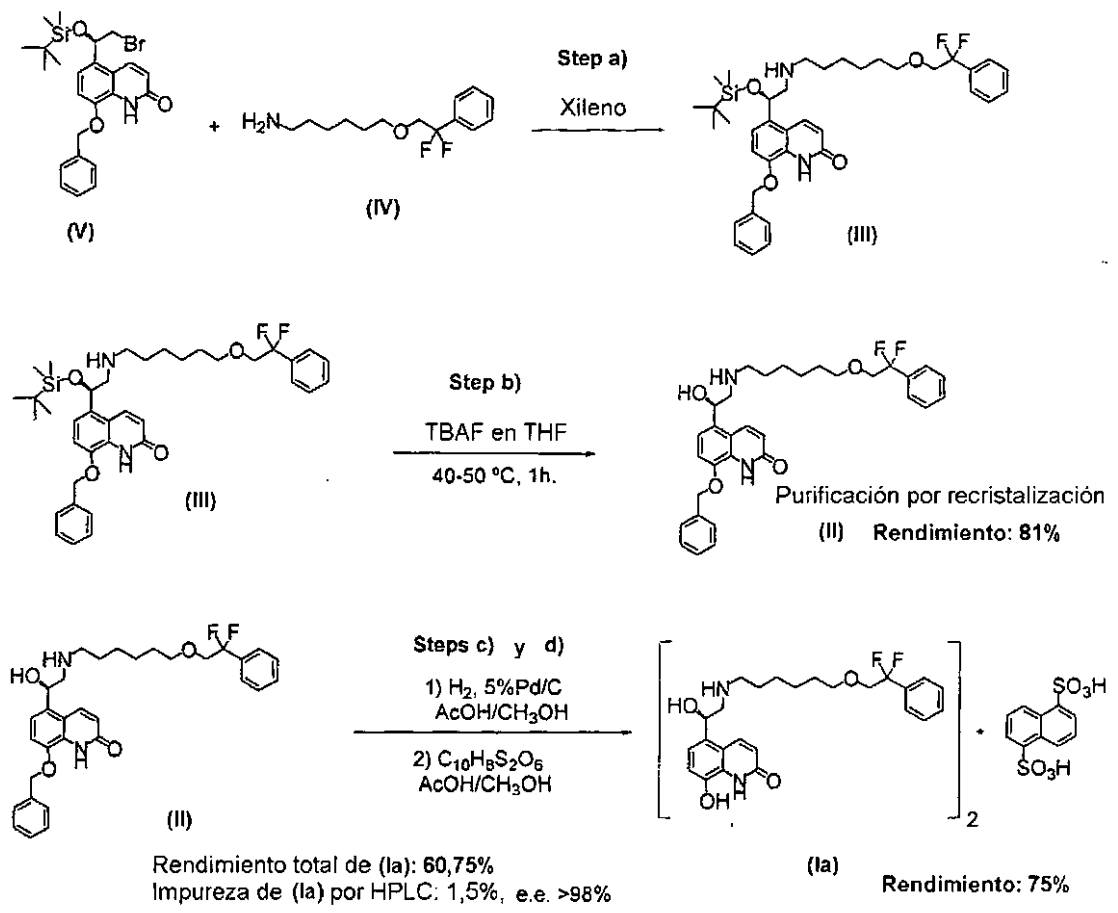


- 15 para dar un compuesto de fórmula (III)



- b) llevar a cabo una etapa de desprotección P₁ y una etapa de desprotección P₂, para eliminar los grupos protectores P₁ y P₂ dando lugar al compuesto (I).

Figura 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/001582

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D215/26 A61K31/4704 A61P11/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/122788 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA [ES]; PUIG DURAN CARLOS [ES]; CRESPO CRESPO MA) 23 November 2006 (2006-11-23) cited in the application	17
A	page 69, line 25 - page 70, line 27 page 13, line 21 - line 30 page 14, line 5 - line 10 page 8, line 17 - line 18	1-16

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

19 April 2010

Date of mailing of the international search report

28/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Johnson, Claire

42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/001582

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006122788 A	23-11-2006	AR 058005 A1	23-01-2008
		AU 2006249146 A1	23-11-2006
		CA 2608493 A1	23-11-2006
		CN 101218203 A	09-07-2008
		EP 1885684 A1	13-02-2008
		ES 2265276 A1	01-02-2007
		JP 2008540596 T	20-11-2008
		KR 20080008371 A	23-01-2008
		NZ 562879 A	26-03-2010
		US 2009042933 A1	12-02-2009
		UY 29534 A1	31-07-2006
		ZA 200709231 A	31-12-2008

SOPRE CON

ARTE .

45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0076204

Bogotá D.C., Agosto 08 de 2011 - 16:50:34

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764135	08/08/2011	48.753.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-107614-00000-0000

Fecha: 2011-08-24 10:44:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

Cow: 17153-841-019-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 8 de 2011 - 16:50:43

46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078915

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

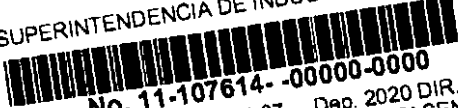
*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	728.000.00	728.000.00
				\$728.000.00

SON: **SETECIENTOS VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-107614- -00000-0000
Fecha: 2011-08-24 10:44:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

COLO : 17153-841-019-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 16 de 2011 - 17:18:11

47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

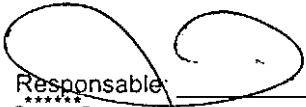
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0078957
		Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000,00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00 5.000.00
			\$5.000.00
			=====

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-107614- -00000-0000
Fecha: 2011-08-24 10:44:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

Covo: 17153-841-019-1

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐