



No. 11-177469-00000-0000

Fecha: 2011-12-23 10:50:54
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 51



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE PRODUCTOS

INTERMEDIOS DE DRONEDARONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARIS, FRANCIA

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D. C., _____

(FORMA P-10)



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177469- -00000-0000

Fecha: 2011-12-23 10:50:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia Domicilio: F-75013 Paris, Francia	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 <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Gerhard KRETZSCHMAR c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania 3. Kai ROSSEN c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania 2. Volker KRAFT c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania 4. Joachim GRÄSER c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2010/057272</u> Fecha: <u>26 de mayo de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/136502 A1</u> Fecha: <u>02 de diciembre de 2010</u>		
6 Título (54)	<u>PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS INTERMEDIOS DE DRONEDARONA</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>C07D 307/080</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>EP</u> <u>US</u>	<u>27 de mayo de 2009</u> <u>22 de septiembre de 2009</u>	<u>09290394.7</u> <u>61/244,547</u>
9 Comprobante de pago No.:	Fecha: <u>16 de diciembre de 2011</u>		
<u>11-122641</u>	Fecha: <u>16 de diciembre de 2011</u>		
<u>11-122581</u>	Fecha: <u>16 de diciembre de 2011</u>		
<u>11-122582</u>	Fecha: <u>16 de diciembre de 2011</u>		

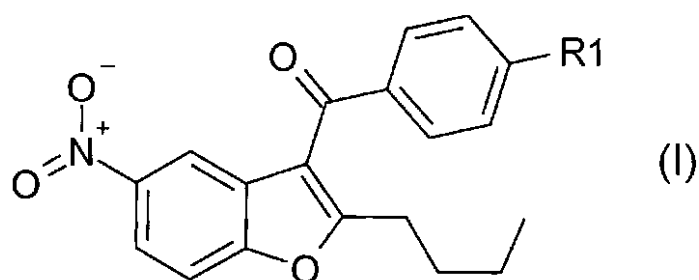
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$54.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder, si fuere el caso de **SANOFL**.
- ☐ 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 2010/136502 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 :

Luz Clemencia de Paez

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

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/136502 A1

Descripción:

Páginas 23 en español

Reivindicaciones: Número 12

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Forma **PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de nombre de la sociedad solicitante de SANOFI-AVENTIS a SANOFI

4. ☒ Extracto de publicación.

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

REPRESENTACION Y PODER



REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

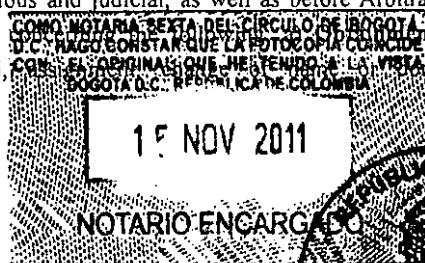
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados fallare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

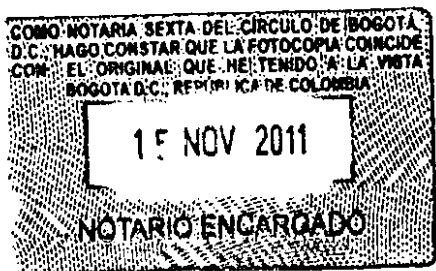
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

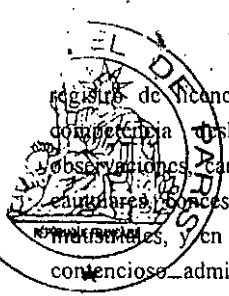
in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters of patents; its renewal, transfer, change of name, domicile, voluntary



COU
D'APR





registros de marcas de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos comerciales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011

en/in Paris

for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

SANOFI

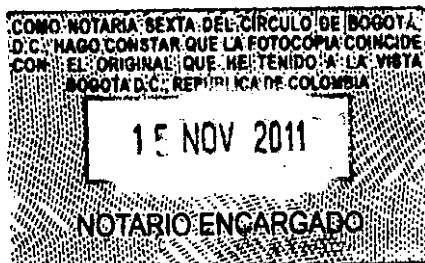
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

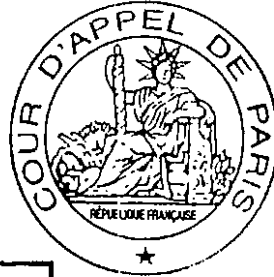
Firma

Signature

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de **Mme Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par... *M. BAILEY*

3. agissant en qualité de... *Notaire*

4. est revêtu du sceau/timbre de... *Son étude*

Attesté

5. à Paris

24 JUIN 2011

6. le...

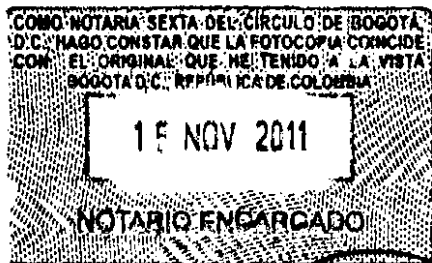
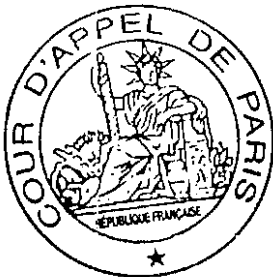
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris.

[Signature]

8. sous n° *45089*

9. Sceau : *Jean MARTIN*
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER

Tél direct: 01 53 53 53 18 / Fax: 01 53 53 53 01

E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER

Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01

Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries « BAILLY-POMMERY-CAURO » holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011



Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou Rond-point des Champs
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

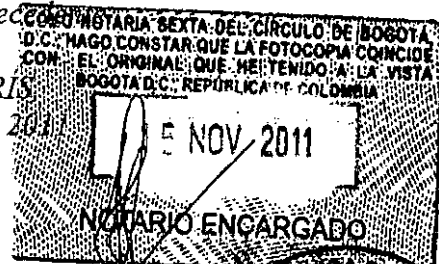
CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

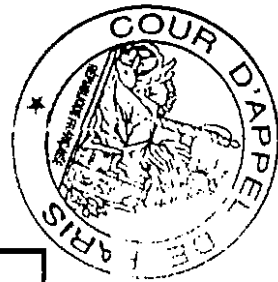
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.

Hecho en PARIS
El 24 de junio 2011





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. *M. BAILLY*

3. agissant en qualité de. *Notaire*

4. est revêtu du sceau/timbre de. *Son étude*

Attesté

5. à Paris

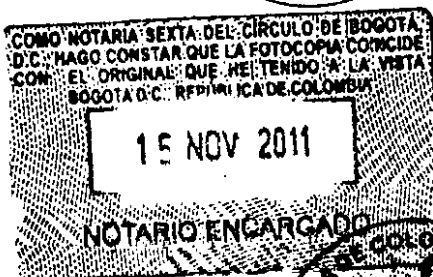
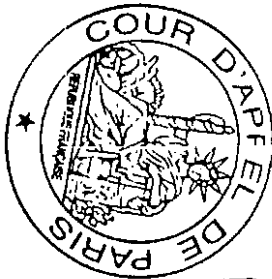
6. le. *24 JUIN 2011*

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° *45086*

9. Sceau : *Jean MARTIN*
Id. Signature : *Avocat général*

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
sceau sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
correct ou que la République française approuve son contenu"



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. No. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

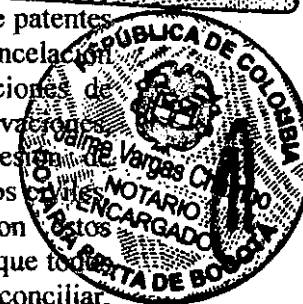
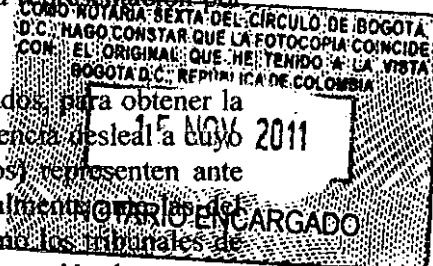
REPRESENTACIÓN Y PODER

Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFIDomiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 París, Francia

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa 65794, domiciliados en la carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y se tratará de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente en el 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 inversión, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones de cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,



Jeannette Insigriares Melo
Jeannette Insigriares Melo
 Traductora e intérprete oficial
 Resolución 133 del 30/01/1992

9

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 9 de mayo de 2011 en París

(Firma ilegible)

Por Josiane MERLIER

Director, Administración de Patente

Sello de SANOFI

174, avenue de France

75013 PARÍS – Francia

395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

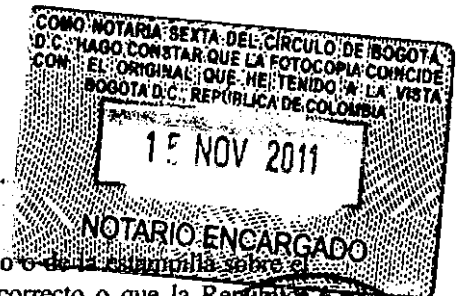
CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45089**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada en francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia, Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.



Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARÍS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01

Mai : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de París (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, París 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

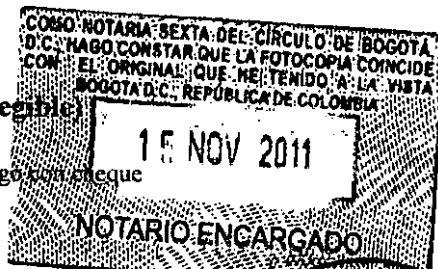
Hecho en París,

El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con cheque
RCS París No. D 323 377 390



APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. *República Francesa*
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaria**



Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

CERTIFICADO

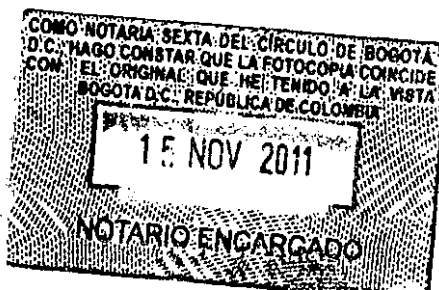
- 5. En: **París**
- 6. El: **24 de junio de 2011**
- 7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
- 8. No: **45086**
- 9. Sello/Estampilla:
- 10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

082590

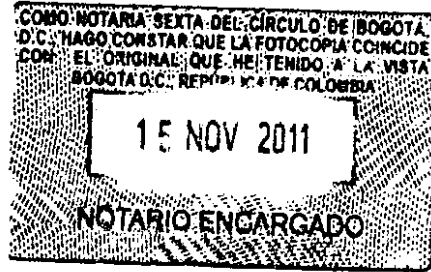
Neufville insigne

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
AS FUNDACIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 December 2010 (02.12.2010)



PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/136502 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 307/80 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/057272

(22) International Filing Date:

26 May 2010 (26.05.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09290394.7 27 May 2009 (27.05.2009) EP
61/244,547 22 September 2009 (22.09.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; sanofi-aventis, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KRETZSCHMAR, Gerhard [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). KRAFT, Volker [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). ROSSEN, Kai [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). GRÄSER, Joachim [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Agent: VENNE-DUNKER, Sabine; K 801, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (DE).

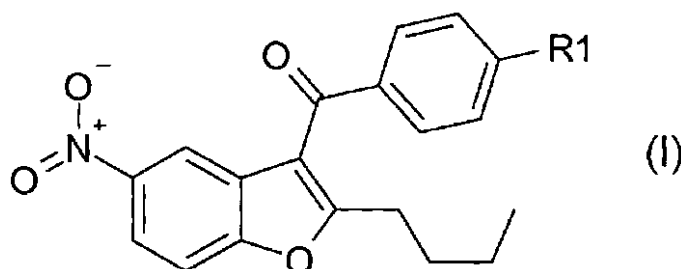
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, 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).

Published:

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

(54) Title: PROCESS FOR THE PRODUCTION OF DRONEDARONE INTERMEDIATES

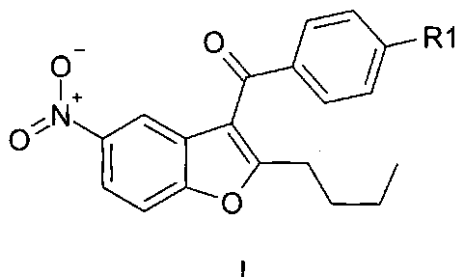


(57) Abstract: A process for the production of Dronedarone intermediates of the formula (I), by acylation of 2-(2-hydroxy-5-nitrophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-ethanone, subsequent treatment of the ester with bases and a zeolite (alumosilicate) catalyst and optional subsequent demethylation. This process can be used for the production of Dronedarone.

1

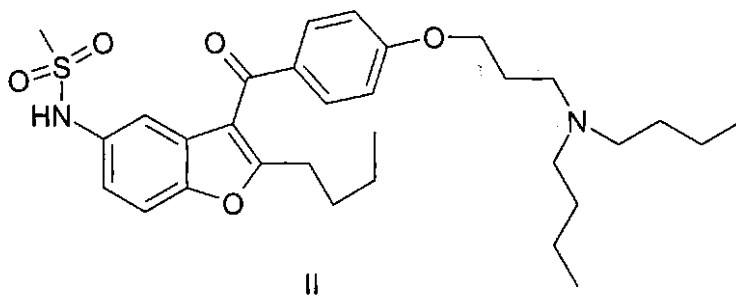
Procedimiento para la fabricación de productos intermedios de Dronedarona

Un procedimiento para la fabricación de productos intermedios de
5 Dronedarona de la fórmula I



por acilación de 2-(2-hidroxí-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona, posterior
tratamiento del éster con bases y un catalizador de zeolita (aluminosilicato) y
posterior desmetilación opcional. Este procedimiento se puede usar para la
10 producción de Dronedarona.

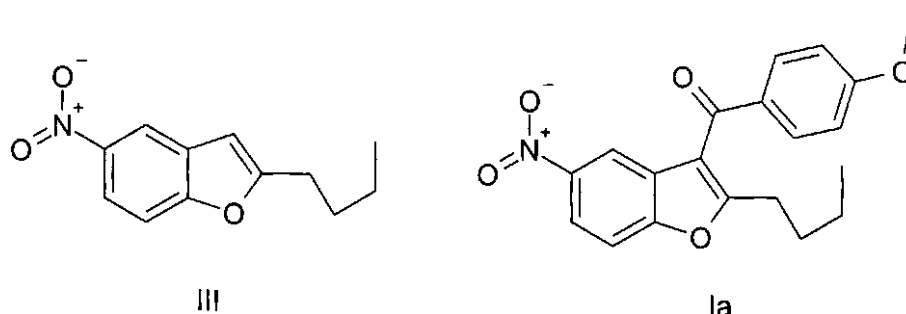
La presente invención se refiere a un procedimiento químico para la
fabricación de 2-n-butí-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano de fórmula I, en el
que R1 es OMe, (= compuesto de fórmula Ia) y 2-n-butí-3-(4-hidroxibenzoil)-5-
nitrobenzofurano de fórmula I, en donde R1 es OH; (= compuesto de fórmula Ib)
15 que son ambos intermedios clave para la producción de N-(2-n-butí-3-{4-[3-
(dibutílamino)-propoxi]-benzoil}-benzofuran-5-il)-metanosulfonamida de fórmula II
(Dronedarona).



20

La Dronedarona es un fármaco para el tratamiento de la arritmia (documento
US 5223510) y se describen varios métodos para su preparación en la técnica
anterior. Estos métodos implican procedimientos por pasos a través de una serie de
productos intermedios, de los cuales dos ejemplos son el 2-n-butí-5-

nitrobenzofurano de fórmula III y el 2-n-butilo-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano de fórmula Ia.



5 El producto intermedio de fórmula III se prepara por procedimientos de múltiples etapas a partir del 4-nitrofenol como se describe en los documentos US 5223510 y H.R. Horton y D.E. Koshland, J.Methods in Enzymology, Vol. 11, 556, (1967) o a partir de salicilaldehído como se describe en los documentos WO 0128974 y WO 0129019.

10 El producto intermedio de fórmula Ia se prepara de forma convencional a partir del producto intermedio de fórmula III por benzoilación de Friedel Crafts con cloruro de anisólo y ácidos de Lewis de metal pesado, tales como tetracloruro de estaño o cloruro de hierro(III) como catalizadores en disolventes halogenados o no halogenados, como se describe en el documento WO 2007140989 y otras referencias descritas en el mismo. El intermedio de la fórmula Ib se prepara

15 convencionalmente a partir del producto intermedio de fórmula Ia por desmetilación.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento nuevo para la preparación de productos intermedios de Dronedarona de fórmula I, partiendo de materiales comercialmente disponibles y de compuestos ya descritos

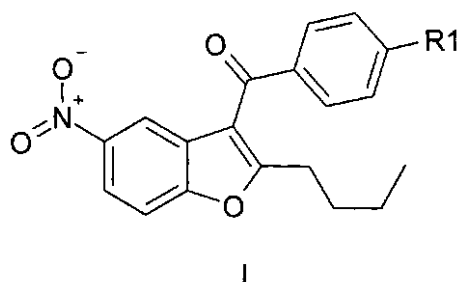
20 en la bibliografía, siendo éstos fácilmente preparados a partir de materiales comercialmente disponibles, usando reactivos y disolventes sencillos y compatibles con el medio ambiente, para dar rendimientos totales altos y gran pureza de los productos.

El objeto anterior se logra de acuerdo con la presente invención preparando

25 un intermedio de la fórmula I que conduce a Dronedarona partiendo de compuestos comercialmente disponibles tales como 4-metoxiacetofenona, 4-cloronitrofenol y cloruro de ácido valérico (cloruro de pentanoílo).

Por ello, un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I.

3

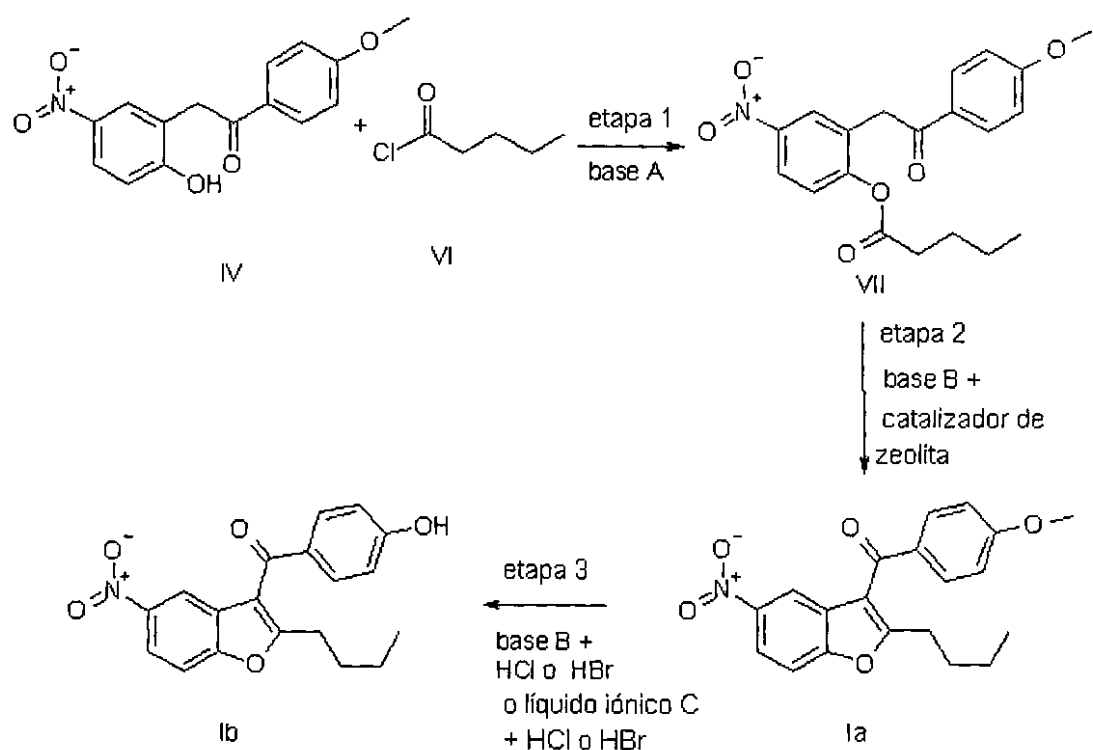


en el que

R1 es metoxi o hidroxilo;

y sus sales;

5 que comprende, como se indica en el esquema 1,



- 10 a) acilación de la 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona de fórmula IV con el cloruro de ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el nuevo éster de fórmula VII (etapa 1);
- b) calentamiento del éster de fórmula VII con una base B y un catalizador de zeolita (aluminosilicato) proporcionando el benzofurano de fórmula Ia (etapa 2);

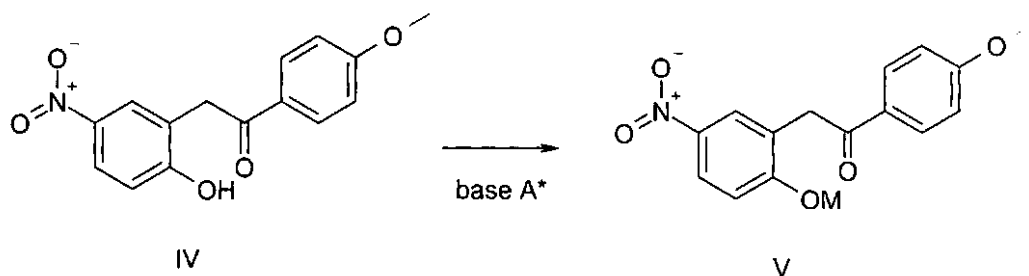
c) calentamiento, de forma opcional, del benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en presencia de la base B o calentamiento, de forma alternativa, del benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en un líquido iónico C proporcionando el compuesto de la fórmula Ib (etapa 3).

5 La preparación del material de partida de fórmula IV se describe de forma explícita en la bibliografía (por ejemplo, en los documentos US 3657350, US 3577441, C. Majdik et al., Revistade Chimie 40 (6), 490-3 (1989) y 40 (8), 689-93 (1989) (Bucarest)). El cloruro de ácido de la fórmula VI está comercialmente disponible.

10 A continuación se describe cada una de las diferentes etapas del procedimiento de la invención con más detalle:

La etapa 1 describe la esterificación del compuesto de la fórmula IV con el cloruro de ácido de la fórmula VI lo que requiere base A para neutralizar el ácido que se libera en la etapa de esterificación. Se necesita al menos un equivalente de
15 dicha base para este propósito, no siendo crítica su naturaleza puesto que se puede considerar cualquier base que neutralice el HCl, incluyendo un carbonato de metal, un hidróxido de metal, un alcoholato de metal, una amina terciaria o similares. Los ejemplos de base A son trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-butilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, NaOH, KOH, Na_2CO_3 y K_2CO_3 . En una realización,
20 la base A es preferiblemente Na_2CO_3 y K_2CO_3 .

En una realización especial, la etapa 1 comprende primero como se indica en el esquema 2, la neutralización del resto OH ácido en el compuesto de fórmula IV con uno de los hidróxidos o carbonatos mencionados antes (base A*) con el fin de obtener la sal de sodio o potasio cristalina de fórmula V,



Esquema 2

en el que M es Na o K y en el que la base A* es un carbonato de un metal o un hidróxido de un metal, por ejemplo NaOH, KOH, Na_2CO_3 and K_2CO_3 ,
30 preferiblemente Na_2CO_3 y K_2CO_3 .

Las sales de sodio o potasio de fórmula V se pueden usar como una forma de almacenamiento estable.

Por ejemplo, el fenol de la fórmula IV se puede dispersar en una cantidad mínima de agua y ser neutralizado con aproximadamente un equivalente de base de la base A* anterior de 0°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a 50°C. La sal de sodio o de potasio resultante de fórmula V, respectivamente, se puede aislar, por ejemplo por precipitación, y se puede filtrar y secar más tarde. Alternativamente, las sales de fórmula V se pueden preparar en disolventes orgánicos, por ejemplo acetona, metiletilcetona o acetonitrilo, preferiblemente acetona, por neutralización con aproximadamente un equivalente de dichas bases en agua de 0°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a 50°C, por ejemplo a 40-50°C, y los productos se pueden aislar, por ejemplo por evaporación de los disolventes.

En una realización de la invención, el éster de fenol de la fórmula VII se puede obtener mezclando el fenol de la fórmula IV con una cantidad de 1 equivalente o un ligero exceso, por ejemplo de 1,0 a 1,5 equivalentes, del cloruro de ácido de la fórmula VI en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona, diclorometano, isobutilmetilcetona, acetonitrilo, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, acetato de etilo o acetato de isopropilo, con la base A, de -20°C a +50°C, preferiblemente a 0°C-20°C. El producto de la fórmula VII se puede aislar de una forma conocida para un experto en la técnica. Por ejemplo, eliminación por lavado del ácido y cloruro de ácido en exceso con bases acuosas diluidas, por ejemplo NaHCO₃ o KHCO₃, eliminación por lavado de la base en exceso con ácidos acuosos diluidos, por ejemplo con HCl, ácido cítrico o NaH₂PO₄, preferiblemente HCl, secando la fase orgánica, por ejemplo con MgSO₄ o Na₂SO₄, y evaporación de los disolventes.

Alternativamente, la respectiva sal de sodio o potasio de fórmula V se puede combinar con aproximadamente 1 equivalente del cloruro de ácido de fórmula VI en un disolvente orgánico inerte volátil, por ejemplo tetrahidrofurano, acetona, diclorometano, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetonitrilo, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, preferiblemente acetona, de -20°C a +50°C, preferiblemente de -10°C a 20°C. La disolución de la reacción se puede someter directamente a la siguiente etapa 2 o el producto se puede aislar por filtración a partir del cloruro sódico o potásico precipitado y evaporación de los disolventes.

Por cualquier procedimiento descrito en el presente documento, el éster de la fórmula VII se obtiene con un rendimiento prácticamente cuantitativo y gran pureza para la siguiente etapa de reacción 2.

La etapa 2 comprende calentar el éster de la fórmula VII con una base (base B) y un catalizador de zeolita (aluminosilicato) en un disolvente para dar el benzofurano de la fórmula Ia. Con este propósito, el éster de la fórmula VII se disuelve o suspende en un disolvente orgánico inerte que contiene la zeolita dispersada, preferiblemente en una mínima cantidad de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, metil-isobutil-cetona, metil-etil-cetona, acetonitrilo, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo, N-metil-pirrolidona, clorobenceno o xileno, preferiblemente en xileno o tolueno, con un equivalente o un ligero exceso, por ejemplo 1,0 a 2,0 equivalentes, de base B.

Ejemplos de base B que realizan el procedimiento deseado incluyen aminas terciarias como diisopropiletilamina, tri-n-butilamina, tri-n-propilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N-metil-imidazol, N-etil-imidazol, N-propil-imidazol, N-butil-imidazol, colidina, 2,6-lutidina, 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]-octano, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina y quinuclidina. La base B preferida se selecciona del grupo de diisopropiletilamina, tri-n-butilamina, tri-n-propilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N-metil-imidazol, N-etil-imidazol, N-propil-imidazol y N-butil-imidazol.

El catalizador de zeolita en la etapa 2 puede ser un catalizador de zeolita no modificado (natural o sintético) o modificado o una mezcla de dichos catalizadores.

Ejemplos de catalizadores de zeolita que realizan el procedimiento deseado incluyen aluminosilicatos naturales o sintéticos de la fórmula $M^1xM^2yM^3z[(Al_2O_3)_{12}(SiO_2)_{12}]$ que están comercialmente disponibles o pueden ser preparados por una persona experta en la técnica por procedimientos conocidos y en donde M^1 , M^2 y M^3 son metales y x/y/z indican la composición de los cationes metálicos respectivos requeridos para compensar las 12 cargas negativas de la estructura del aluminosilicato. Como se describe en L.F. Fieser & M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, páginas 703-705 (1967), los típicos cationes metálicos M incluyen potasio, sodio, calcio y magnesio en composiciones ampliamente variables, y ciertas zeolitas comercialmente disponibles tienen catión metálico homogéneo y variable contenido en agua, por ejemplo tamices moleculares de la fórmula $Na_{12}[(Al_2O_3)_{12}(SiO_2)_{12}]$ con 0,4 nm de tamaño de poro que están comercialmente disponibles de Sigma-Aldrich y otros suministradores. Ejemplos de zeolitas naturales que realizan el procedimiento incluyen bentonita y montmorillonita que tienen composiciones moleculares y propiedades de intercambio iónico similares.

Tipos adicionales de catalizadores de zeolita que realizan el procedimiento deseado incluyen aluminosilicatos que se preparan por intercambio parcial de al menos uno de los cationes metálicos contenidos en las zeolitas de la fórmula $M^1xM^2yM^3z[(Al_2O_3)_{12}(SiO_2)_{12}]$ por cualquiera de los otros cationes metálicos M, 5 preferiblemente con cantidades variables de hierro, manganeso, titanio, circonio, cinc o escandio. Estas zeolitas modificadas proporcionan mayor actividad catalítica en la realización del procedimiento deseado a inferiores temperaturas de reacción y en tiempos de reacción más cortos para lograr la transformación completa.

Las zeolitas modificadas pueden ser adquiridas de fuentes comerciales o 10 son preparadas por personas expertas en la técnica de acuerdo con procedimientos de la bibliografía, por ejemplo por intercambio iónico sencillo en fase líquida, por intercambio sólido-sólido, métodos de sublimación o por síntesis hidrotermal como se describe en

- Revisión acerca de zeolitas de Fe como Fe-ZSM-5: G. Delahay et al., Current 15 Topics in Catalysis (2007), 6, 19-33; Publisher: Research Trends;
- Revisión acerca de zeolitas de Fe,Ti: G.W. Skeels, E.M. Flanigan, ACS Symposium Series (1989), 398 (Zeolite Synth.), 420-435;
- Revisión acerca de zeolitas de Fe,Ti, Mn, Zn: J.B. Nagy et al., Molecular Sieves (2007), 5 (Caracterización II), 365-478 y otros artículos en este libro, Publisher: 20 Springer GmbH, Berlin, Heidelberg);
- Artículo acerca de zeolitas de Fe,Ti, Zr: J. Weitkamp et al., Chem.-Ing.-Technik 58 (1986), 12, 969-971 y referencias en el mismo.
- Preparación de catalizadores de montmorillonita impurificada con Fe, Ti, Zr, Zn: P. Lazlo, A. Mathy, Helv. Chim. Acta, vol. 70, 577-586 (1987)

25 Estas zeolitas modificadas o no modificadas se aplican convenientemente como polvos, gránulos o barras y tienen un contenido en agua variable y tamaño de poro que depende de sus procedimientos de preparación. Los típicos tamaños de poro oscilan desde 0,3 nm a 15 nm.

La temperatura para la reacción en el procedimiento de la etapa 2 puede ser 30 de 50°C a 250°C, preferiblemente de 60°C a 140°C.

Los tiempos de reacción de la etapa 2 son variables y, como sabe un experto en la técnica, dependen de la base, del catalizador de zeolita, del disolvente y de la temperatura seleccionada para este procedimiento. El tiempo de reacción típico cuando se usa tri-n-butilamina como base, xileno como disolvente y una 35 zeolita no modificada comercialmente disponible (por ejemplo un tamiz molecular de 0,5 nm de tamaño de poro) oscila desde 8 a 16 horas cuando la temperatura de

reacción oscila desde 140°C a 100°C. El tiempo de reacción típico cuando se usa la misma base (tri-n-butilamina) y un tamiz molecular comercial que ha sido modificado por intercambio con iones Fe^{3+} oscila desde una hora a 15 minutos cuando la temperatura de reacción oscila desde 110°C (temperatura de reflujo en tolueno) hasta 140°C (temperatura de reflujo en xileno). Altas velocidades de rotación en esta etapa de reacción y productos muy puros se logran cuando los reactivos anhidros, principalmente disolventes, bases y zeolitas se usan y cuando el agua se elimina por destilación azeótropa durante el curso de la reacción.

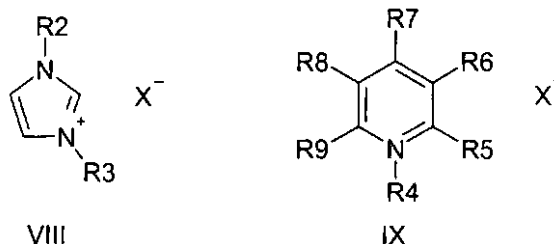
El benzofurano de la fórmula Ia puede ser aislado, por ejemplo por filtración de la solución de la reacción a partir del mineral y evaporación del disolvente y de la base. Si se aísla de este modo o preparado por cualquier otro medio, el compuesto de la fórmula Ia puede ser sometido a la siguiente etapa 3 que comprende la reacción de desmetilación en el fenol de fórmula Ib.

La etapa 3 comprende calentar el benzofurano de la fórmula Ia con base B y HBr o HCl en un disolvente o sin un disolvente o calentar alternativamente el benzofurano de la fórmula Ia con HCl o HBr en un líquido iónico C para dar el benzofurano desmetilado de la fórmula Ib. Los disolventes y bases B apropiados son iguales a los definidos para la etapa 2 del procedimiento.

El disolvente y la base B usado en la etapa 3 del procedimiento pueden ser, independientemente de uno y otro, idénticos o diferentes al disolvente y a la base B usados en la etapa 2, preferiblemente en la etapa 3 el mismo disolvente y la base B se usa como en la etapa 2.

Ejemplos de un líquido iónico C usado en la etapa 3 son los compuestos de fórmula VIII o IX

25



en los que R2, R3 y R4 son independientemente de uno y otro alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono, R5, R6, R7, R8 y R9 son independientemente de uno y otro H o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono y X es F, Cl, Br, I, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato, trifluorometanosulfonato o

30

hexafluoroantimonato, preferiblemente X es F, Cl, Br, I o tetrafluoroborato. Preferiblemente, el líquido C iónico se selecciona del grupo de tetrafluoroborato de 1-butil-4-metilpiridinio, cloruro de 1-butil-piridinio, cloruro de 3-butil-1-metil-3H-imidazolio, cloruro de 3-etil-1-metil-3H-metilpiridinio, tetrafluoroborato de 1-butil-2-
5 metilpiridinio, tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilpiridinio, tetrafluoroborato de 1-butil-piridinio, tetrafluoroborato de 3-butil-1-metil-3H-imidazolio y tetrafluoroborato de 3-etil-1-metil-3H-imidazolio, por ejemplo seleccionado del grupo de tetrafluoroborato de 1-butil-4-metilpiridinio, cloruro de 1-butil-piridinio, cloruro de 3-butil-1-metil-3H-imidazolio y cloruro de 3-etil-1-metil-3H-imidazolio. Los compuestos de la fórmula
10 VIII o IX están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con o de una forma similar a los procedimientos que se describen en la bibliografía y son familiares para los expertos en la técnica.

En una realización de la invención, una mezcla del benzofurano aislado de fórmula Ia y 1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente 1,3 a 3 equivalentes, de la sal
15 hidrocioruro o hidrobromuro de la base B respectiva se calienta con o sin un disolvente un disolvente a temperatura apropiada hasta transformación completa del benzofurano de fórmula Ia en el fenol de fórmula Ib. La sal hidrocioruro o hidrobromuro de la base B se prepara mezclando HCl o HBr con la base B respectiva.

20 En otra realización de la invención, 1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente 1,3 a 3 equivalentes, de la base B y 1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente 1,3 a 3 equivalentes, de HCl o HBr se añaden al benzofurano aislado de la fórmula Ia y la mezcla se calienta con o sin un disolvente a apropiada temperatura hasta transformación completa del benzofurano de fórmula Ia en el fenol de fórmula Ib.

25 En otra realización de la invención, la mezcla de reacción obtenida a partir de la etapa 2 se separa del catalizador de zeolita por filtración o centrifugación, opcionalmente el disolvente se evapora y posteriormente la cantidad requerida de HCl o HBr gaseoso (1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente 1,3 a 3 equivalentes) se añade a la mezcla restante compuesta del benzofurano de fórmula Ia y la base B de
30 la etapa 2 para dar in situ la sal hidrocioruro o hidrobromuro de la base B. Posteriormente, la mezcla se calienta a una temperatura apropiada hasta transformación completa del benzofurano de fórmula Ia en el fenol de fórmula Ib.

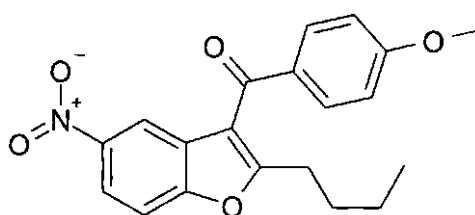
En las realizaciones antes descritas, la apropiada temperatura para la reacción en el procedimiento de la etapa 3 puede ser de 120°C a 250°C, preferiblemente de
35 140°C a 200°C. Las velocidades de reacción de la etapa 3 son variables y, como sabe un experto en la técnica, dependen de la sal hidrohaluro de la base B y de la

temperatura seleccionada del procedimiento. El tiempo de reacción típico cuando se usa hidrocloreto de tributilamina oscila desde una hora a 12 horas cuando la temperatura de reacción oscila desde 200°C a 140°C.

En otra realización de la invención, el benzofurano aislado de fórmula la se calienta en un líquido C iónico y se añaden 1,0 a 10 equivalentes, preferiblemente 1,3 a 3 equivalentes, de HCl o HBr y la mezcla se calienta a la temperatura apropiada hasta transformación completa del benzofurano de fórmula la en el fenol de fórmula lb. En esta realización, la apropiada temperatura para la reacción en la etapa 3 del procedimiento puede ser desde 130 °C a 170°C, preferiblemente desde 130°C a 145°C. Las velocidades de reacción de la etapa 3 son variables y, como sabe un experto en la técnica, dependen de un líquido C iónico y de la temperatura seleccionada para este procedimiento. El tiempo de reacción típico cuando se usa líquido C iónico oscila desde 3 horas hasta 20 horas cuando la temperatura de reacción oscila desde 130°C a 170°C. El líquido C iónico puede ser recuperado y reciclado.

Los benzofuranos de las fórmulas la y lb pueden ser aislados con métodos conocidos por el experto en la técnica. Estos procedimientos pueden incluir un tratamiento acuoso de la mezcla de reacción o una cromatografía de la mezcla de reacción. Un ejemplo de un procedimiento de tratamiento fácil implica eliminar excesiva base B, por ejemplo mediante destilación o lavado de la mezcla con un ácido acuoso y cristalizando después el producto en el seno de un disolvente o de mezclas de disolventes como metil-ter-butiléter, heptano, diisopropiléter, hexano o metanol. Alternativamente, el producto deseado se puede obtener por una purificación cromatográfica.

Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento para preparar un compuesto de fórmula la

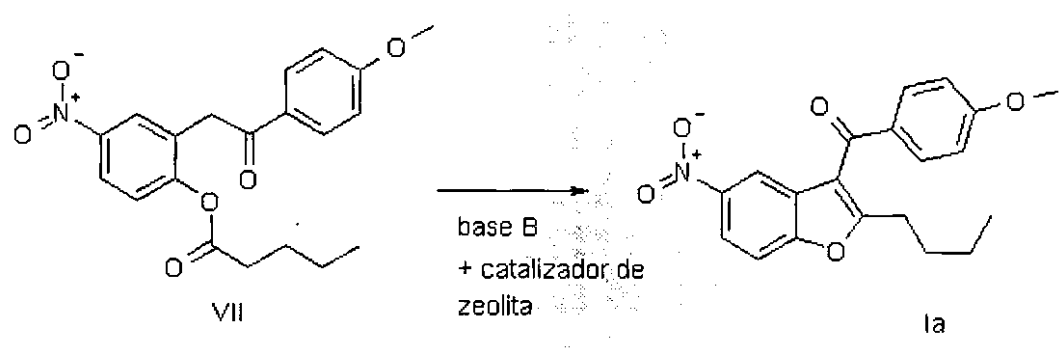


1a

y sus sales;

que comprende, como se indica en el esquema 3,

11

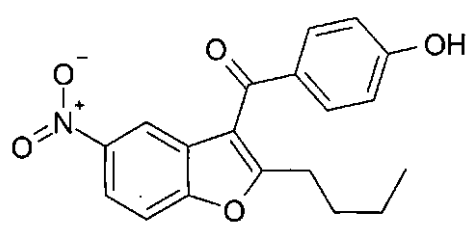


Esquema 3

calentar un compuesto de la fórmula VII con una base B y un catalizador de zeolita.

5 Este procedimiento corresponde a la etapa 2 en el esquema 1 descrito anteriormente y comprende, por lo tanto, las mismas condiciones de reacción descritas antes.

Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento para preparar un compuesto de fórmula Ib

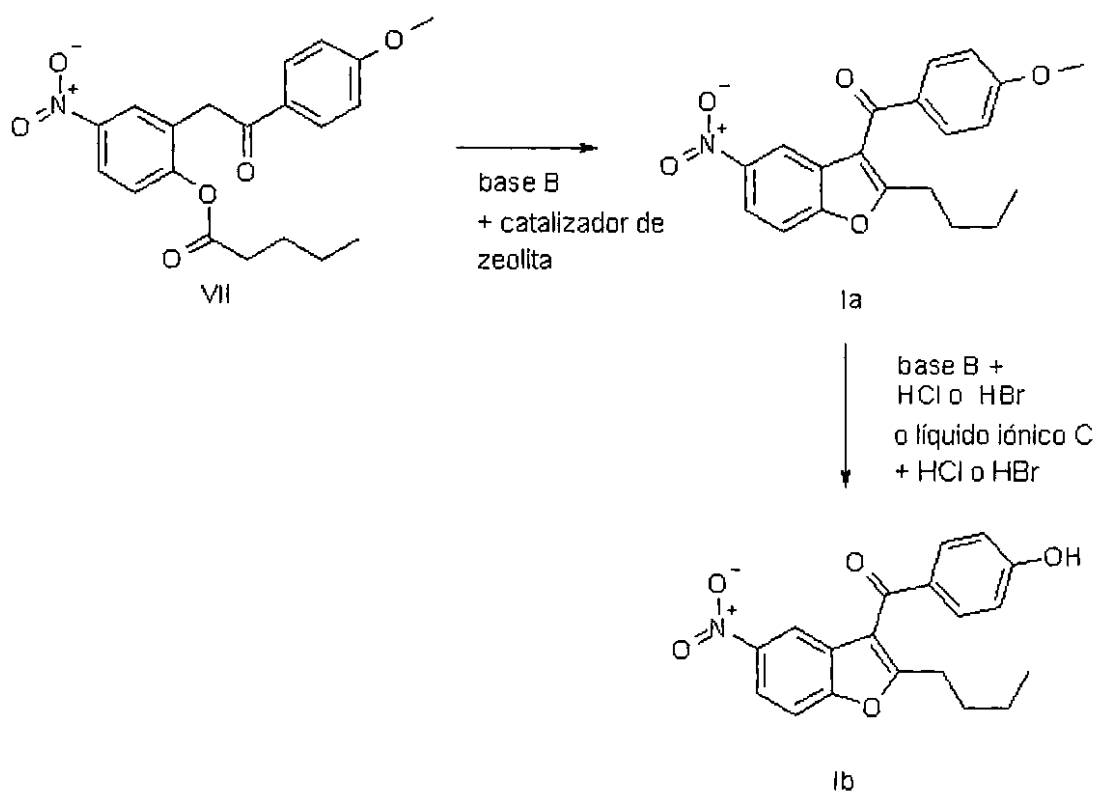


10

Ib

y sus sales;
que comprende, como se indica en el esquema 4,

12

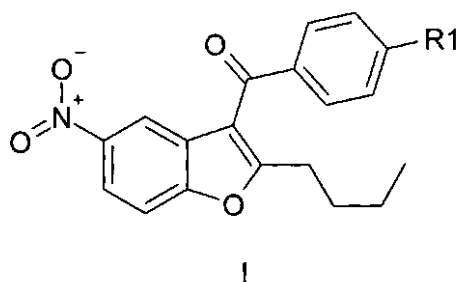


Esquema 4

- a) calentar el éster de fórmula VII con una base B y un catalizador de zeolita
5 (aluminosilicato) que proporciona el benzofurano de fórmula Ia;
- b) calentar el benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en presencia de la base B
o calentar alternativamente el benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en un
líquido iónico C que proporciona el compuesto de la fórmula Ib.

Este procedimiento corresponde a las etapas 2 y 3 en el esquema 1 descrito
10 anteriormente y comprende, por lo tanto, las mismas condiciones de reacción
descritas antes.

Por ello, otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento
para preparar un compuesto de fórmula I,

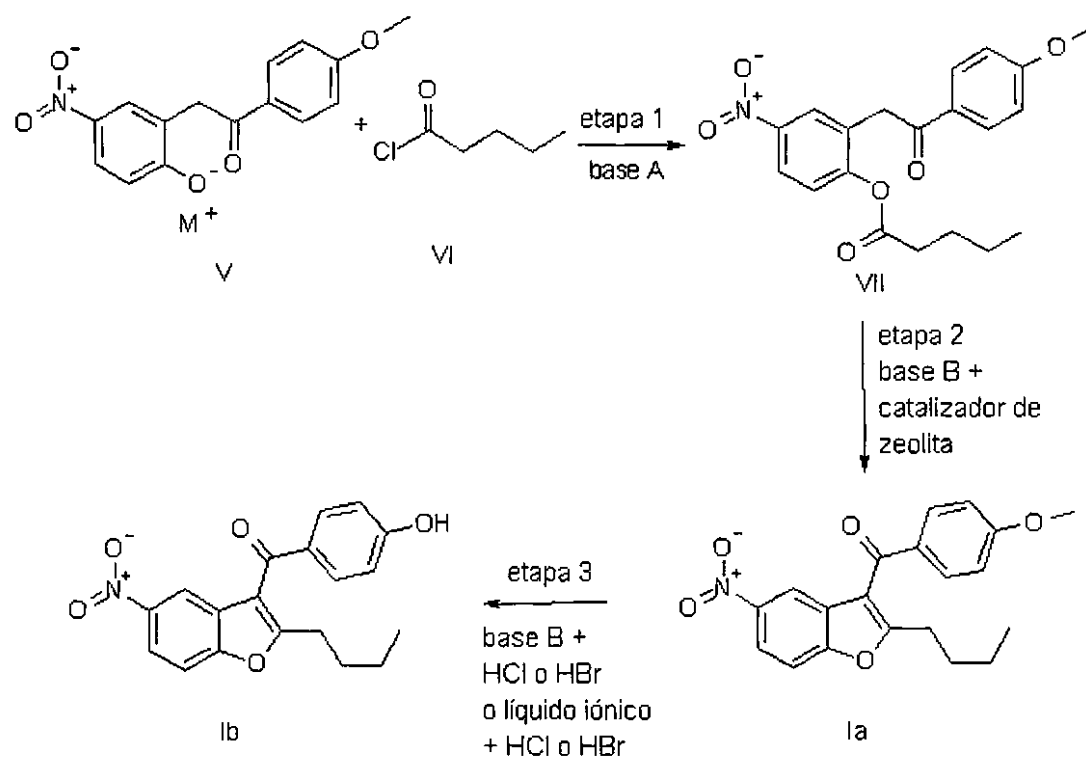


en el que

R1 es metoxi o hidroxilo;

y sus sales;

que comprende, como se indica en el esquema 5,



5

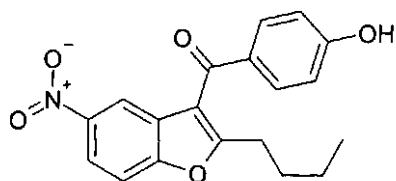
Esquema 5

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V, en el que M es Na o K, con un
10 cloruro de ácido de fórmula VI en presencia de una base A que proporciona el éster de fórmula VII;
- b) calentar el éster de fórmula VII con una base B y un catalizador de zeolita (aluminosilicato) que proporciona el benzofurano de fórmula Ia;
- c) calentar, opcionalmente, el benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en
15 presencia de la base B o calentar alternativamente el benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en un líquido iónico C que proporciona el compuesto de la fórmula Ib.

Este procedimiento corresponde a las etapas 1, 2 y 3 en el esquema 1
descrito anteriormente y comprende, por lo tanto, las mismas condiciones de
20 reacción descritas antes.

14

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula Ib,

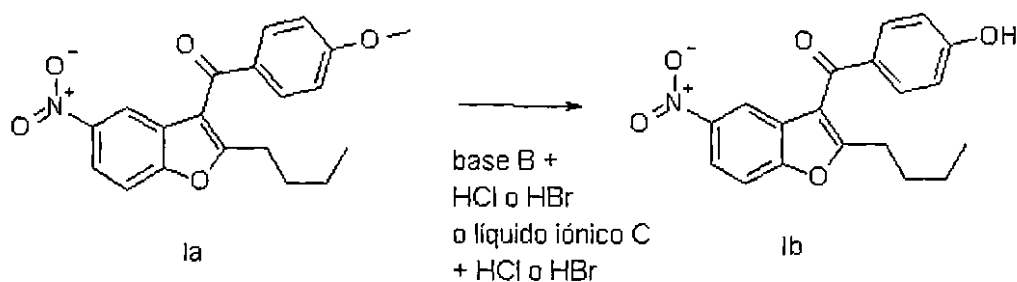


Ib

5

y sus sales;

que comprende, como se indica en el esquema 6,



Esquema 6

10

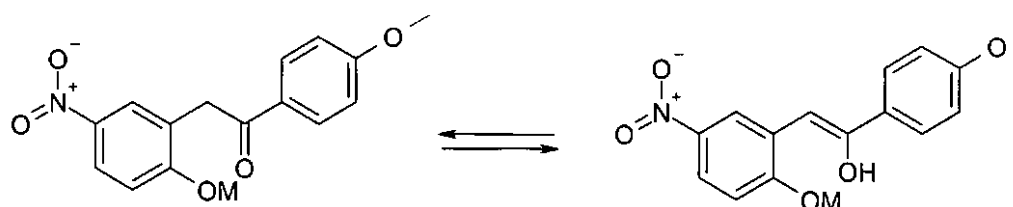
calentar el benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en presencia de la base B o calentar alternativamente el benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en un líquido iónico C que proporciona el compuesto de la fórmula Ib.

Este procedimiento corresponde a la etapa 3 en el esquema 1 descrito anteriormente y comprende, por lo tanto, las mismas condiciones de reacción descritas antes.

El compuesto de las fórmulas IV, V y VII puede estar presente en la forma de todas sus formas tautómeras, a menos que sean definidos más exactamente. Por ejemplo los compuestos de fórmula V también pueden estar presentes como tautómeros (forma cetónica o enólica) o como una mezcla de estructuras tautómeras:

20

15



V

Para el propósito de la presente invención, los compuestos de fórmulas I y IV a VII se pueden usar en forma de todos los derivados, por ejemplo solvatos tales como hidratos y aductos alcohólicos, de las fórmulas I y IV a VII. La invención abarca igualmente todas las modificaciones cristalinas de los compuestos de fórmulas I y IV a VII.

Los compuestos de fórmulas I, IV y VI a VIII descritos anteriormente, se pueden usar en el procedimiento de acuerdo con la invención, en forma de sus sales o en forma no salina y/o se pueden aislar en forma de sus sales o en la forma no salina. Las sales se pueden obtener por los métodos habituales, por ejemplo, por reacción con ácidos o bases en un disolvente, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico a partir de otras sales. Las sales de adición de ácido útiles son, por ejemplo, haluros, en particular hidroclozuros e hidrobromuros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, adipatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, glicerolfosfatos, maleatos, benzoatos, oxalatos y pamoatos y trifluoroacetatos. Si los compuestos de fórmulas I, IV, VI y VII contienen un grupo ácido, pueden formar sales con bases, por ejemplo como sales de metales alcalinos, preferiblemente sales de sodio o potasio, o como sales de amonio, por ejemplo como sales con amoniaco o aminas u aminoácidos orgánicos. También pueden estar presentes en forma de iones híbridos. En el caso de la preparación de principios activos, se da preferencia a las sales fisiológicamente toleradas y sales farmacéuticamente aceptables.

Abreviaturas:

25 aprox. aproximadamente
h hora(s)
vac. a vacío

CL-EM cromatografía líquida-espectrometría de masa

Me metilo

30 MIBK metilisobutilcetona

	MTBE	metil-ter-butiléter
	RMN	resonancia magnética nuclear
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución;
	Rt	tiempo de retención
5	THF	tetrahidrofurano

Ejemplos

Esta invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos.

10 Estos ejemplos se indican para ilustrar la invención, pero no limitan su alcance. Cada etapa del procedimiento descrito en la presente invención se puede realizar en un modo discontinuo o como un procedimiento continuo o modo semicontinuo, y se puede llevar a una escala de mayores cantidades que las descritas en esta memoria.

15 Las asignaciones de RMN son ilustrativas y se basan sólo en el análisis de espectros de RMN de ^1H de una dimensión como hacen los expertos en la técnica. Un análisis más detallado de los espectros puede conducir a reasignaciones sin importancia de algunos picos de RMN, que obviamente no cambian la asignación general. Todos los espectros de RMN de ^1H están registrados en un instrumento de
20 500 MHz, los desplazamientos son con respecto al TMS en [ppm], el disolvente es siempre DMSO- d_6 .

Ejemplo 1: Síntesis de la sal potásica de la 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (un compuesto de fórmula V, M = K)

25

En 100 ml de acetona se disolvieron 10,0 g (34,8 mmol) de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (un compuesto de fórmula IV), preparada de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (como se describe en los documentos US 3657350, US 3577441, C. Majdik et al., Revistade Chimie 40 (6), 490-3 (1989) y
30 40 (8), 689-93 (1989) (Bucarest)) y se agitaron con una disolución de 2,53 g (18,3 mmol) de carbonato de potasio en 20 ml de agua destilada durante 1 h a 40-50°C. Los disolventes se evaporaron y el sólido amarillo restante se secó a vacío para dar 11,3 g (99,8%) del compuesto del título.

Pureza por CL-EM >98% (MH^+ 287).

35 El espectro de RMN ^1H detectó la presencia de una mezcla de formas cetónica y enólica:

3,80, 3,78 (2s, OMe), 3,93 (s, CH₂ de la forma cetónica), 5,97 (d, =CH de la forma enólica).

Ejemplo 2: Síntesis de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (un compuesto de fórmula VII)

Se añadieron 4,23 g (35,0 mmol) de cloruro de valeroilo (un compuesto de fórmula VI) enfriando de -10°C a 20°C hasta una suspensión agitada de 11,3 g (34,7 mmol) de la sal potásica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 1) en 50 ml de acetona seca. Después de 30 minutos la reacción se había completado, controlada por CL-EM, y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite para separar el cloruro potásico precipitado. La disolución se evaporó hasta sequedad para dar 9,23 g (98%) de un aceite amarillo que cristalizó lentamente mientras estaba en reposo a temperatura ambiente.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 0,75 (t, 3H, CH₃), 1,20, 1,45 (2 m, 4H, CH₂CH₂), 2,45 (t, 2H, CH₂C=O del éster), 3,87 (s, 3H, OMe), 4,50 (s, 2H, CH₂C=O cetona), 7,07 y 8,05 (2d, 4H, Ar-H), 7,47, 8,23, 8,35 (3 m, 3H, Ar-H).

CL-EM: MH⁺ 372.

Ejemplo 3: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula Ia) usando un tamiz molecular no modificado (Merck; poros de 0,5 nm; perlas de 2 mm)

Usando un condensador Dean-Stark se calentaron bajo reflujo 50 ml de xileno seco, 2,10 ml (8,89 mmol) de tri-n-butilamina y 10 g de un tamiz molecular no modificado comercialmente disponible (Merck; poros de 0,5 nm; perlas de 2 mm). A la mezcla de reacción se añadieron 2,20 g (5,92 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disueltos en 5 ml de xileno seco. Después de 8 h, el análisis por CL-EM indicaba el consumo total de la 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El tamiz molecular se filtró y la capa orgánica se lavó una vez con 25 ml de HCl acuoso 1N, 10 ml de agua y se secó sobre MgSO₄. Después de evaporación del disolvente el producto cristalizó en reposo para dar 1,86 g (89%) del compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO-d_6): 0,82 (t, 3H, CH_3), 1,25 y 1,68 (2 m, 4H, CH_2CH_2), 2,85 (t, 2H, CH_2), 3,87 (s, 3H, OMe), 7,15 y 7,85 (2d, 4H, Ar-H), 7,95 (m, 1H, Ar-H), 8,25 (m, 2H, Ar-H). CL-EM: MH^+ 354

- 5 Ejemplo 4: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula Ia) usando un tamiz molecular no modificado (Riedel-de-Haen; poros de 0,4 nm; perlas de 2 mm)

Usando un condensador Dean-Stark se calentaron bajo reflujo 50 ml de
10 xileno seco, 2,10 ml (8,89 mmol) de tri-n-butilamina y 10 g de un tamiz molecular no modificado comercialmente disponible (Riedel-de-Haen; poros de 0,4 nm; perlas de 2 mm). A la mezcla de reacción se añadieron 2,20 g (5,92 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disueltos en 5 ml de xileno seco. Después de 8 h, el análisis por CL-EM indicaba el consumo total de la
15 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El tamiz molecular se filtró y la capa orgánica se lavó una vez con 25 ml de HCl acuoso 1N, 10 ml de agua y se secó sobre MgSO_4 . Después de evaporación del disolvente el producto cristalizó en reposo para dar 1,80 g (86%) del compuesto del título.

20

Ejemplo 5: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula Ia) usando un tamiz molecular recuperado

Usando un condensador Dean-Stark se calentaron bajo reflujo 50 ml de
25 xileno seco, 2,10 ml (8,89 mmol) de tri-n-butilamina y 10 g de tamiz molecular recuperado del ejemplo 3. A la mezcla de reacción se añadieron 2,20 g (5,92 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disueltos en 5 ml de xileno seco. Después de 8 h, el análisis por CL-EM indicaba la transformación total de la 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona y
30 la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El tamiz molecular se filtró y la capa orgánica se lavó una vez con 25 ml de HCl acuoso 1N, 10 ml de agua y se secó sobre MgSO_4 . Después de la evaporación del disolvente el producto cristalizó en reposo para dar 1,62 g (77%) del compuesto del título.

- 35 Ejemplo 7: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de la fórmula Ib) a 200°C

En 5,84 g (26,32 mmol) de hidrocloreuro de tri-n-butilamina a 200°C se disolvieron 1,85 g (5,25 mmol) de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (del ejemplo 3). Después de 4 h, la CL-EM indicaba el consumo total del material de
5 partida y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después de la adición de 20 ml de agua y 50 ml de MTBE las fases se separaron, la capa orgánica se lavó una vez con 25 ml de HCl 1M y 20 ml de agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. La cromatografía instantánea dio el compuesto del título que cristalizó para producir 1,50 g (83%).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): 0,82 (t, 3H, CH₃), 1,25 y 1,68 (2 m, 4H, CH₂CH₂), 2,85 (t, 2H, CH₂), 6,92 y 7,75 (2d, 4H, Ar-H), 7,95 (m, 1H, Ar-H), 8,25 (m, 2H, Ar-H), 10,65 (s, 1H, OH).

Ejemplo 8: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto
15 de la fórmula Ib) a 150°C

En 4,71 g (21,2 mmol) de hidrocloreuro de tri-n-butilamina a 150°C se disolvieron 1,50 g (4,25 mmol) de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (1a). Después de 16 h, el análisis con CL-EM indicaba el consumo total del material
20 de partida y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después de la adición de 20 ml de agua y 50 ml de MTBE las fases se separaron, la capa orgánica se lavó una vez con 25 ml de HCl 1M y 20 ml de agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. La cromatografía instantánea dio el compuesto del título que cristalizó para producir 1,10 g (76%).

25

Ejemplo 9: Síntesis en un solo reactor de 2-n-butil-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de la fórmula Ib)

Usando un condensador Dean-Stark se calentaron bajo reflujo 50 ml de
30 xileno seco, 2,1 ml (8,9 mmol) de tri-n-butilamina y 10 g de tamiz molecular recuperado del ejemplo 3. Después, a la mezcla de reacción se añadieron 2,20 g (5,92 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disueltos en 5 ml de xileno seco. Después de 8 h, el análisis con CL-EM indicaba el consumo total del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a
35 temperatura ambiente y el tamiz molecular se filtró. Después de evaporar el disolvente, se añadieron 2,1 ml (8,9 mmol) de tri-n-butilamina seguido por la adición

de 17,8 mmol de HCl gaseoso. La mezcla resultante se calentó a 200°C durante 4 h hasta que el análisis con CL-EM indicaba el consumo total de la 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 20 ml de agua y 50 ml de MTBE. La fase orgánica se lavó una vez con 25 ml de HCl acuoso 1 M y 20 ml de agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. La cromatografía instantánea del residuo proporcionó el compuesto del título puro que cristalizó directamente para producir 1,30 g (65%).

10 Ejemplo 10: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula Ia) usando zeolita de tipo Fe-BEA

Usando un condensador Dean-Stark se calentaron bajo reflujo 15 ml de tolueno seco, 2,10 ml (8,89 mmol) de tri-n-butilamina y 1 g de una zeolita sintética comercialmente disponible con aprox. 10% Al₂O₃, aprox. 80% SiO₂ y aprox. 10% Fe₂O₃ (en polvo, tipo Fe-BEA) y a la mezcla de reacción se añadieron 2,20 g (5,92 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disueltos en 5 ml de tolueno seco. Después de 24 h, el análisis por CL-EM indicaba la transformación de aproximadamente el 95% de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La zeolita se filtró y la capa orgánica se lavó una vez con 25 ml de HCl acuoso 1N, 10 ml de agua y se secó sobre MgSO₄. Después de evaporar el disolvente el producto cristalizó en reposo para dar 1,60 g (76%) del compuesto del título.

25 Ejemplo 11: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula Ia) usando un catalizador de montmorillonita impurificado con hierro

El catalizador de montmorillonita impurificado con hierro se preparó como se describe en Helv. Chim. Acta, vol. 70, 577-586 (1987). Tolueno seco (15 ml), 2,10 ml (8,89 mmol) de tri-n-butilamina y 0,5 g de catalizador de montmorillonita impurificado con hierro se calentaron a reflujo usando un condensador Dean-Stark y se añadieron 2,20 g (5,92 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disueltos en 5 ml de tolueno seco. Después de 2,5 h, el análisis por CL-EM indicaba la transformación del 100% de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente.

El catalizador se filtró y la capa orgánica se lavó una vez con 20 ml de HCl acuoso 1N, 20 ml de agua y se secó sobre MgSO_4 . Producción del compuesto del título: 1,92 g (92%)

- 5 Ejemplo 12: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula Ia) usando tamices moleculares impurificados con hierro, cinc o titanio.

a) Preparación de tamices moleculares impurificados con hierro, cinc y titanio

- 10 Tamices moleculares comercialmente disponibles a través de Merck (Darmstadt, Alemania; poros de 0,5 nm; perlas de 2 mm) se impurificaron con hierro, cinc o titanio. Tres muestras, cada una de 5 g de tamiz molecular no modificado, se agitaron durante 12 horas a temperatura ambiente con 0,40 g de FeCl_3 , 0,27 g de ZnCl_2 o 0,19 g de TiCl_4 , respectivamente, en 30 ml de diclorometano seco.
- 15 Posteriormente, cada lote se filtró, se lavó a fondo con 50 ml de diclorometano seco y se secó en vacío.

b) Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano

- Cada uno de los tres matraces que contienen 0,37 g (1,00 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) y 0,37 g (2,00 mmol) de tri-n-butilamina en 3 ml de tolueno a reflujo se cargó con aprox. 100 mg de tamices moleculares impurificados con hierro, cinc o titanio y las reacciones se controlaron mediante CL-EM. Después de 30 min, se logró la casi completa transformación en el compuesto diana en ambos lotes que contenían los tamices
- 25 moleculares impurificados con hierro y cinc (área en tanto por ciento del producto integrado con Fe 98% y Zn 90% a 254 nanómetros respecto a material de partida no consumido) mientras el tamiz molecular impurificado con titanio mostraba una menor transformación de hasta 70% (área en tanto por ciento de pico de producto integrado a 254 nanómetros respecto a material de partida no consumido).

30

Ejemplo 13: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de la fórmula Ib) usando tetrafluoroborato de 1-butil-4-metilpiridinio como disolvente iónico y gas hidrocórico seco como reactivo.

- 35 En 150 g (632,5 mmol) de tetrafluoroborato de 1-butil-4-metilpiridinio a 150-155°C se calentaron 30 g (84,9 mmol) de (2-butil-5-nitrobenzofurano-3-il)(4-

metoxifenil)-metanona (compuesto de la fórmula Ia, Rt en HPLC: 19,3 min). La solución resultante se fumigó con HCl gaseoso seco. Después de 20 h, un análisis con HPLC indicaba el final de la reacción (<1% de material de partida). La fumigación se detuvo y la mezcla de reacción se enfrió a 80-85°C. El material de
5 partida restante se extrajo con 4 x 120 ml de tolueno a 80-85°C. La fase que contenía producto se destiló a vacío para eliminar las últimas trazas de tolueno. A 50-60°C, se añadieron 250 ml de agua y la solución resultante se enfrió hasta 20°C en 1h. La cristalización comenzó a 40-45°C. Después de agitar durante 1h a 20-25°C las suspensiones se enfriaron hasta 5°C. El producto se filtró, se lavó con 100
10 ml de agua y se suspendió en 75 g de ácido acético. Después de calentar hasta 70°C, se añadieron 32 g de agua gota a gota a la solución. La mezcla se enfrió hasta 5°C en 2 h. La suspensión resultante se agitó durante otras 2h a 5°C, se filtró y se lavó con 50 ml de ácido acético/agua 1:1 (v/v) para dar 21,5 g (74,6%) con una pureza según la LC (cromatografía líquida) del 99,5%.

15 Rt en HPLC: 17.5 min

20	Condiciones de HPLC:	Columna: HALO®-RP-Amida	
		Caudal: 0,8 ml/min	
25		Detección: UV (275 nm)	
		Disolvente A: 0,77 g de NH ₄ OC(O)CH ₃ + 900 ml de agua + 100 ml de acetonitrilo	
		Disolvente B. 100% de acetonitrilo	
		Gradiente:	min % B
30			0 20
			0,1 20
			8 40
			20 55
			21 90
			24 90
35			24,1 20
			30 20

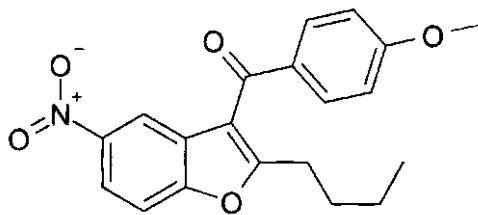
De una manera similar al ejemplo 13 la mezcla de reacción se llevó a cabo en cloruro de 1-butil-piridinio, cloruro de 3-butil-1-metil-3H-imidazolio y cloruro de 3-etil-1-metil-3H-imidazolio en vez de en tetrafluoroborato de 1-butil-4-metilpiridinio.

Ejemplo	Cantidad de compuesto de fórmula Ia	Líquido iónico (cantidad de líquido iónico)	Tiempo y temperatura de reacción	HPLC-área-%* de compuesto de fórmula Ib en la mezcla de reacción, sin tratamiento
14	5 g	cloruro de 1-butil-piridinio (20 g)	8 h 130-135 °C	96,4
15	5 g	cloruro de 3-etil-1-metil-3H-imidazolio (20 g)	13 h 130-135 °C	95,4
16	5 g	cloruro de 3-etil-1-metil-3H-imidazolio (20 g)	12 h 130-135 °C	94,8

* HPLC-area-% da el porcentaje del área respectiva en la gráfica de HPLC.

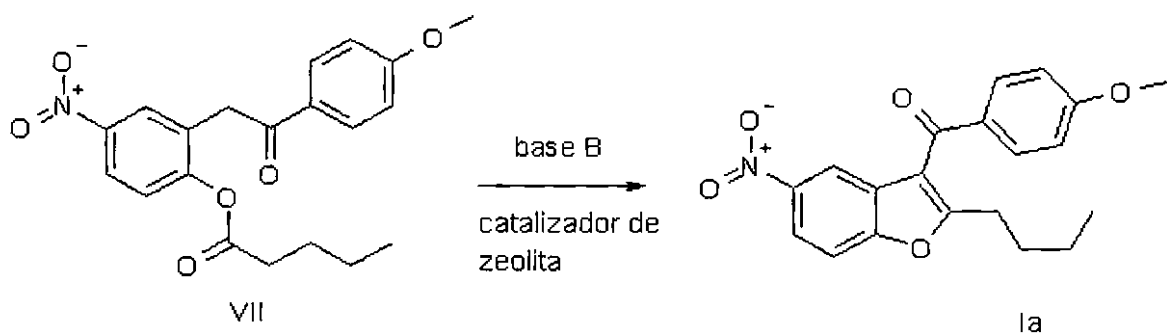
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula Ia



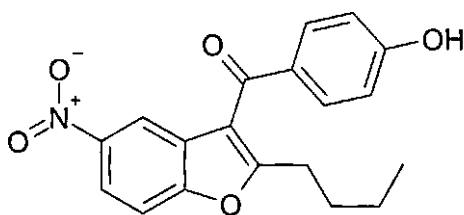
Ia

- 5 y sus sales;
que comprende:



calentar un compuesto de la fórmula VII con una base B y un catalizador de zeolita.

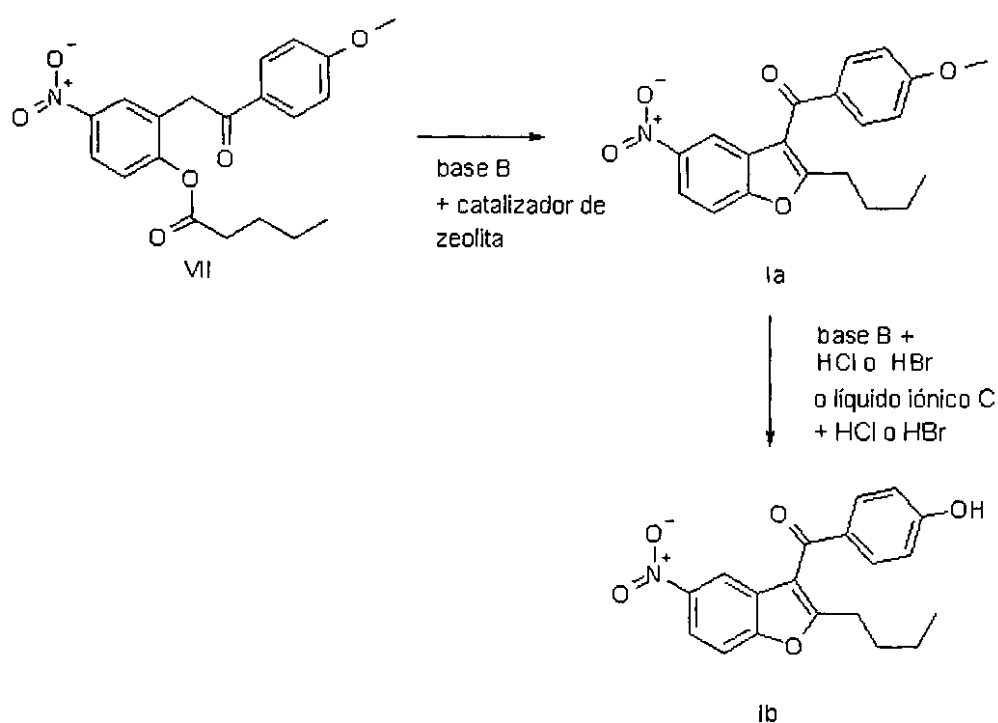
- 10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1 para preparar un compuesto de la fórmula Ib



Ib

y sus sales;
que comprende:

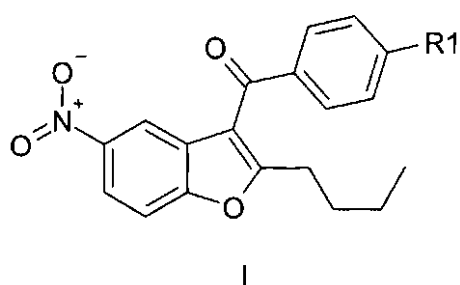
25



- a) calentar el éster de fórmula VII con una base B y un catalizador de zeolita que proporciona el benzofurano de la fórmula Ia;
- 5 b) calentar el benzofurano de la fórmula Ia con HCl o HBr en presencia de una base B o calentar alternativamente el benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en un líquido iónico C que proporciona el compuesto de la fórmula Ib.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2 para preparar un compuesto de la fórmula I

10

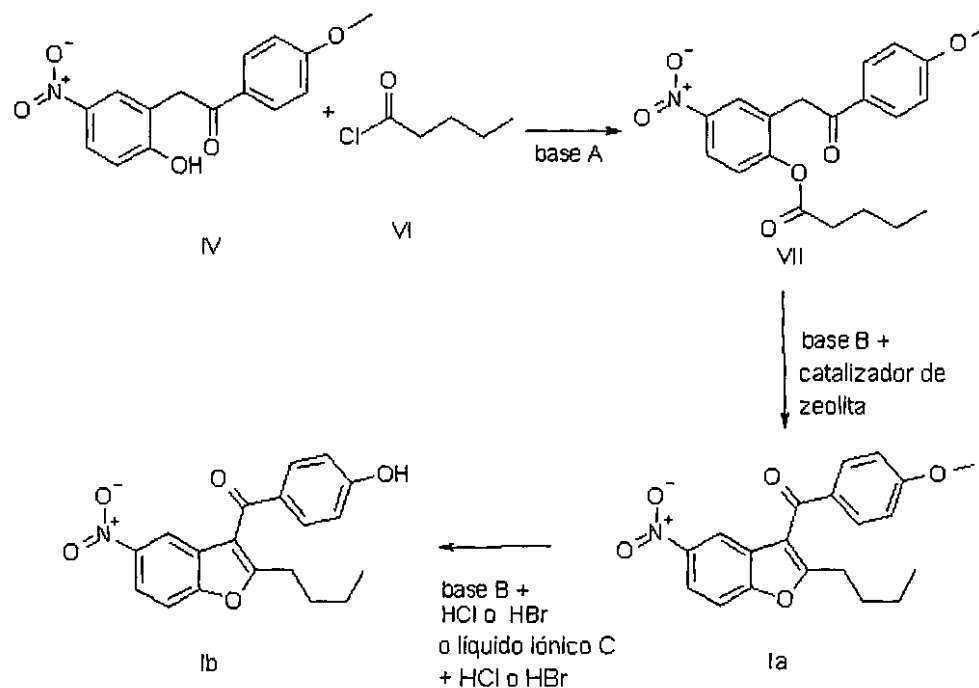


en el que

R1 es metoxi o hidroxilo;

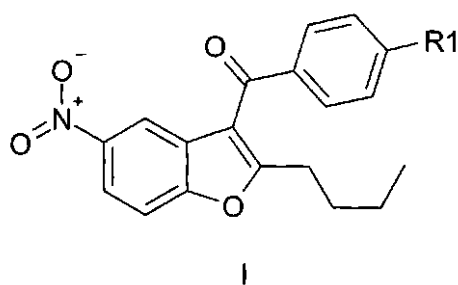
15 y sus sales;

que comprende:



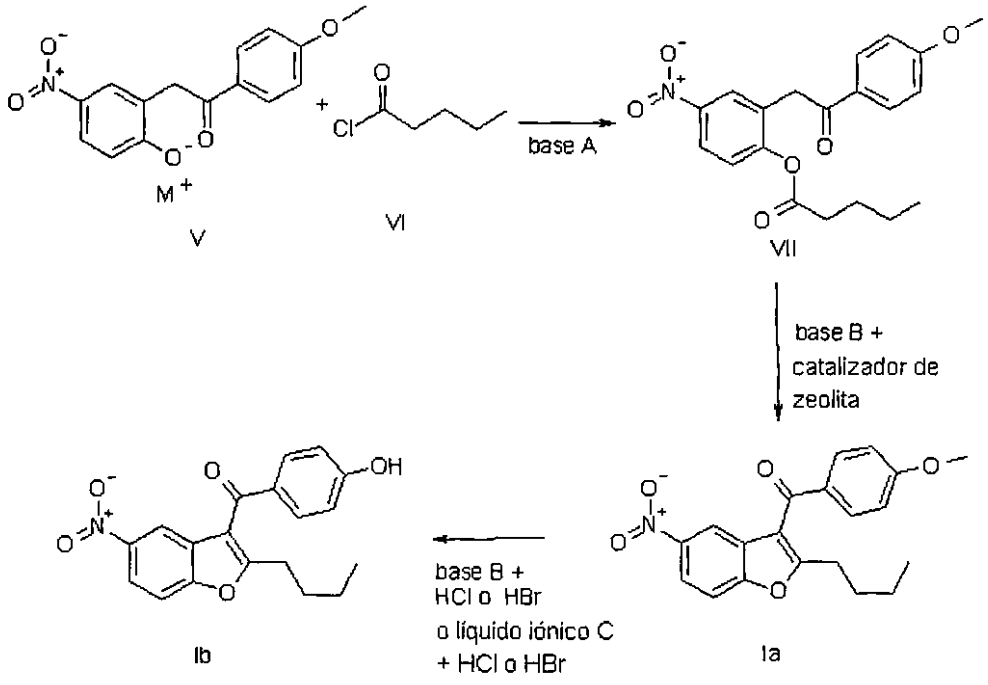
- a) acilar la 2-(2-hidroxí-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona de fórmula IV con el cloruro de ácido de fórmula VI en presencia de una base A que proporciona el nuevo éster de fórmula VII;
- b) calentar el éster de la fórmula VII con una base B y un catalizador de zeolita que proporciona el benzofurano de la fórmula Ia;
- c) calentar, opcionalmente, el benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en presencia de una base B o calentar alternativamente el benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en un líquido iónico C que proporciona el compuesto de la fórmula Ib.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2 para preparar un compuesto de la fórmula I



15 en el que

R1 es metoxi o hidroxilo;
y sus sales;
que comprende, como se indica en el esquema 1,



- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V, en el que M es Na o K, con un cloruro de ácido de la fórmula VI en presencia de una base A que proporciona el éster de fórmula VII;
- b) calentar el éster de la fórmula VII con una base B y un catalizador de zeolita que proporciona el benzofurano de la fórmula Ia;
- 10 c) calentar, opcionalmente, el benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en presencia de una base B o calentar alternativamente el benzofurano de fórmula Ia con HCl o HBr en un líquido iónico C que proporciona el compuesto de la fórmula Ib.
- 15 5. Un procedimiento según las reivindicaciones 2, 3 ó 4, en el que la conformación del benzofurano de la fórmula Ia frente al compuesto de la fórmula Ib se lleva a cabo calentando el benzofurano de la fórmula Ia con HCl o HBr en presencia de la base B.
- 20 6. Un procedimiento según las reivindicaciones 2, 3 ó 4, en el que la conformación del benzofurano de la fórmula Ia frente al compuesto de la fórmula Ib

se lleva a cabo calentando el benzofurano de la fórmula Ia con HCl o HBr en un líquido iónico C.

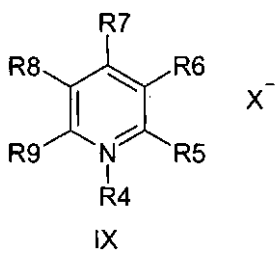
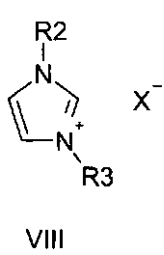
7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en el que la base B es diisopropiletilamina, tri-n-butilamina, tri-n-propilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N-metil-imidazol, N-etil-imidazol, N-propil-imidazol, N-butil-imidazol, colidina, 2,6-lutidina, 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]-octano, 2,2,6,6-tetrametil-piperidina y quinuclidina.

y el catalizador de zeolita es un aluminosilicato natural o sintético.

8. Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en el que la base B es diisopropiletilamina, tri-n-butilamina, tri-n-propilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N-metil-imidazol, N-etil-imidazol, N-propil-imidazol, N-butil-imidazol, colidina, 2,6-lutidina, 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]-octano, 2,2,6,6-tetrametil-piperidina y quinuclidina.

y el catalizador de zeolita es un aluminosilicato modificado que contiene cantidades variables de al menos un ion metálico seleccionado del grupo del hierro, manganeso, titanio, circonio, cinc o escandio.

9. Un procedimiento según las reivindicaciones 2, 3, 4 ó 6, en el que un líquido iónico C se selecciona de los compuestos de fórmula VIII o IX



30 en el que

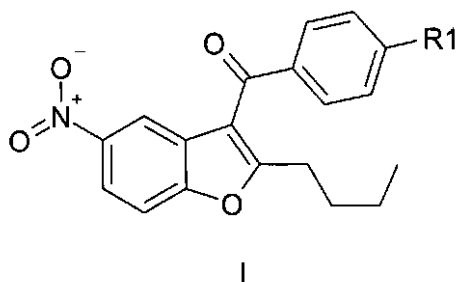
- R2, R3 y R4 son independientemente de uno y otro alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;
- R5, R6, R7, R8 y R9 son independientemente de uno y otro H o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;
- 5 y
- X es F, Cl, Br, I, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato, trifluorometanosulfonato o hexafluoroantimonato.
- 10 **10.** Un procedimiento según las reivindicaciones 2, 3, 4 ó 5, en el que la base B usada en la reacción del compuesto de la fórmula Ia frente al compuesto de la fórmula Ib es la misma que la base B usada en la reacción del compuesto de la fórmula VII frente al compuesto de la fórmula Ia.
- 15 **11.** Un procedimiento según las reivindicaciones 2, 3, 4, 5 ó 6, en el que el compuesto de la fórmula Ia es aislado y después se hace reaccionar según se reivindica con el compuesto de la fórmula Ib según se reivindica en las reivindicaciones 2, 3, 4, 5 ó 6.
- 20 **12.** Un procedimiento según las reivindicaciones 2, 3, 4 ó 5, en el que el compuesto de la fórmula Ia es preparado in situ sin ser aislado y después se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula Ib según se reivindica en las reivindicaciones 2, 3, 4, ó 5.

Resumen

Procedimiento para la producción de productos intermedios de Dronedarona

5

Un procedimiento para la producción de productos intermedios de Dronedarona de la fórmula I



por acilación de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona, posterior
 10 tratamiento del éster con bases y un catalizador de zeolita (aluminosilicato) y
 posterior desmetilación opcional. Este procedimiento se puede usar para la
 producción de Dronedarona.

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/EP2010/057272

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D307/80
 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

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, BIOSIS, EMBASE, COMPENDEX, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/044143 A (CAMBREX KARLSKOGA AB [SE]; EKLUND LARS [SE]) 9 April 2009 (2009-04-09) * abstract; claims 1-32; examples A(1-4), B(1-8)	1-12
A	WO 2007/140989 A (CAMBREX KARLSKOGA AB [SE]; EKLUND LARS [SE]) 13 December 2007 (2007-12-13) * abstract; claims 1-31; examples 1-6	1-12
A	FR 2 809 397 A (RHONE POULENC CHIMIE [FR]) 30 November 2001 (2001-11-30) * abstract; claims 1-20; example 1	1-12
A	FR 2 833 259 A (OREAL [FR]) 13 June 2003 (2003-06-13) page 4; claims 1-11; compounds (IV), (I)	1-12
	-/-	

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 August 2010

Date of mailing of the international search report

26/08/2010

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

Papathoma, Sofia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/057272

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CASTELLINO A J ET AL: "Synthesis of benzofurans from oxygenated phenoxyamines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US, vol. 49, no. 23, 1 January 1984 (1984-01-01), pages 4399-4404, XP002515078 ISSN: 0022-3263 page 4400; figure 1; compounds 5,6	1-12
A	EP 0 471 609 A (SANOFI SA [FR]; SANOFI PHARMA N V SA [BE]) 19 February 1992 (1992-02-19) the whole document	1-12
A	WEISSMAN S A ET AL: "Recent advances in ether dealkylation" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.TET.2005.05.041, vol. 61, no. 33, 15 August 2005 (2005-08-15), pages 7833-7863, XP025384108 ISSN: 0040-4020 [retrieved on 2005-08-15] page 7835, right-hand column, paragraph 1 - page 7837, left-hand column, paragraph 2	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/057272

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009044143 A	09-04-2009	EP 2200993 A2	30-06-2010
WO 2007140989 A	13-12-2007	NONE	
FR 2809397 A	30-11-2001	NONE	
FR 2833259 A	13-06-2003	NONE	
EP 0471609 A	19-02-1992	AT 145645 T	15-12-1996
		AU 648569 B2	28-04-1994
		BR 9103354 A	05-05-1992
		CA 2047773 A1	07-02-1992
		CS 9102427 A3	18-03-1992
		DE 69123304 D1	09-01-1997
		DE 69123304 T2	12-06-1997
		DK 0471609 T3	26-05-1997
		ES 2096639 T3	16-03-1997
		FI 913704 A	07-02-1992
		FR 2665444 A1	07-02-1992
		GR 3022593 T3	31-05-1997
		HK 1000108 A1	28-11-1997
		HU 62280 A2	28-04-1993
		HU 9500633 A3	28-12-1995
		IE 912595 A1	12-02-1992
		IL 98991 A	08-12-1995
		JP 2795759 B2	10-09-1998
		JP 4316554 A	06-11-1992
		MA 22249 A1	01-04-1992
		NO 913033 A	07-02-1992
		NZ 239232 A	26-10-1993
		OA 9513 A	15-11-1992
		PL 291334 A1	19-10-1992
		PT 98576 A	30-06-1992
		SG 49205 A1	18-05-1998
		SK 283527 B6	11-09-2003
		RU 2095357 C1	10-11-1997
		US 5223510 A	29-06-1993
		ZA 9105934 A	31-03-1993

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MICHALSKI HÜTTERMANN & PARTNER
PATENTANWÄLTE
Neuer Zollhof 2
40221 Düsseldorf
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)
19 July 2011 (19.07.2011)

Applicant's or agent's file reference
SD 41369 / GBL

International application No.
PCT/EP2010/057272

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
26 May 2010 (26.05.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

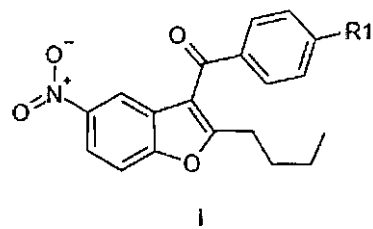
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Veronique
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail pt06.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 74 06

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 307/080	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 09290394.7 61/244,547	(32) Fecha 27/05/2009 22/09/2009	(33) País EP US
		(72) Inventor(es) GERHARD KRETZSCHMAR Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 27/12/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 02/12/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 26/05/2010		N° publicación: WO 2010/136502 A1
	No. de solicitud PCT/EP2010/057272		
(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS INTERMEDIOS DE DRONEDARONA			

Resumen:

Un procedimiento para la producción de productos intermedios de Dronedarona de la fórmula I



por acilación de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona, posterior tratamiento del éster con bases y un catalizador de zeolita 10 (aluminosilicato) y posterior desmetilación opcional. Este procedimiento se puede usar para la producción de Dronedarona.

Sobre

con

Artes

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 122641
		Bogotá D.C., Diciembre 16 de 2011 - 18:38:37

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	427470886	16/12/2011	36.506.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT	BENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00 571.000.00
			\$571.000.00

SON: "QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE"

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-177469- -00000-0000
Fecha: 2011-12-23 10:50:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

0010: 00751- 841-032-4,

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 122581
		Bogotá D.C., Diciembre 16 de 2011 - 18:38:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

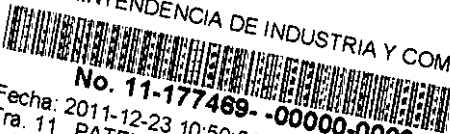
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470886	16/12/2011	36.506.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO 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. 11-177469-00000-0000
Fecha: 2011-12-23 10:50:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

COLO: 00751-841-032-4,

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 122582
		Bogotá D.C., Diciembre 16 de 2011 - 18:38:37

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	427470886	16/12/2011	36.506.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	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. 11-177469- -00000-0000
Fecha: 2011-12-23 10:50:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

COLO: 00751-841-032-4.



No. 11-177469- -00000-0000

Fecha: 2011-12-23 10:50:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

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 ☐