

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE BENZOFURANOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARIS, FRANCIA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35. 456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177480- -00000-0000

Fecha: 2011-12-23 10:55:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

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: 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 2. Volker KRAFT c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania 3. Thomas OLPP c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania 4. Kai ROSSEN c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2010/057270</u> Fecha: <u>26 de mayo de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/136500 A1</u> Fecha: <u>02 de diciembre de 2010</u>			
6 Título (54) <u>PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE BENZOFURANOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07C 205/043</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u> <u>US</u>	(32) Fecha <u>27 de mayo de 2009</u> <u>22 de septiembre de 2009</u>	(31) Número de Solicitud <u>09290395.4</u> <u>61/244,550</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>11-123940</u> Comprobante de pago No.: <u>11-117677</u> Comprobante de pago No.: <u>11-123952</u> Comprobante de pago No.: <u>11-122686</u> Comprobante de pago No.: <u>11-122687</u> Fecha: <u>21 de diciembre de 2011</u> Fecha: <u>05 de diciembre de 2011</u> Fecha: <u>21 de diciembre de 2011</u> Fecha: <u>16 de diciembre de 2011</u> Fecha: <u>16 de diciembre de 2011</u>			

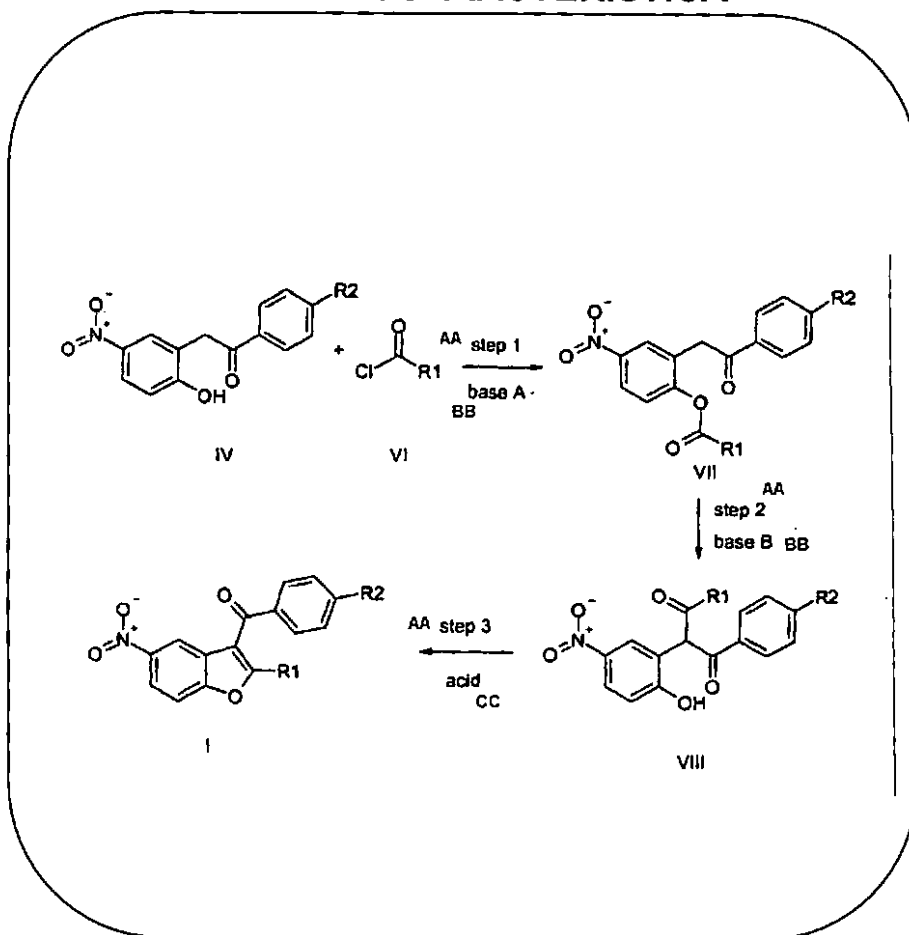
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 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, si fuere el caso de **SANOFI**.
- ☐ 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 2010/136500 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 :

Luiz Clemencia de Paez

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

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional. WO 2010/136500 A1

Descripción:

Páginas 34 en español

Reivindicaciones: Número 17

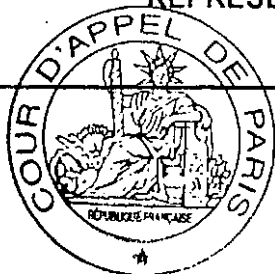
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

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)/l (we), the undersigned

SANOFI

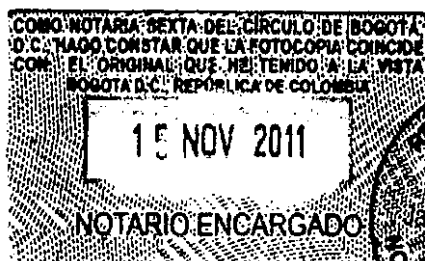
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

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 faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, 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 concerning the following: a) Obtainment of patents; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary



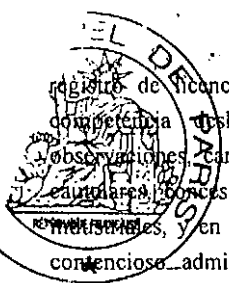
COPIA D'APPELLO

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

15 NOV 2011

NOTARIO ENCARGADO





registro 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

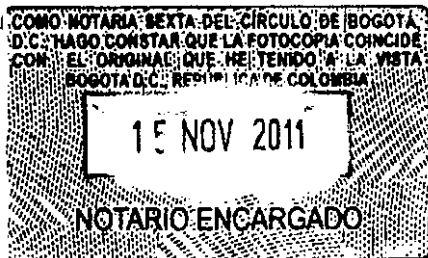
SANOFI

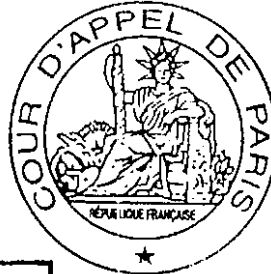
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

Firma

Signature

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} **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. BILLY*

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]

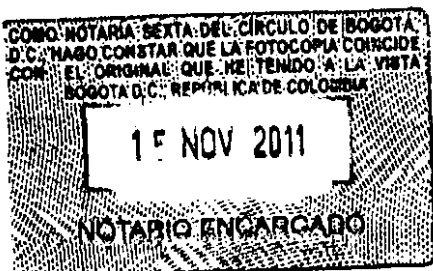
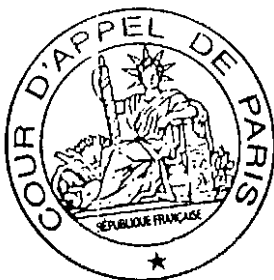
8. sous n° *45089*

9. Sceau :

Jean MARTIN
Avocat général

10. Signature :

"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

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:

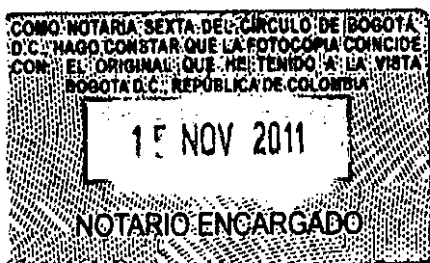
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

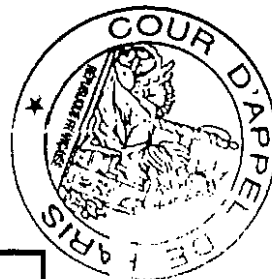
II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

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 PARÍS,
El 24 de junio 2011

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





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

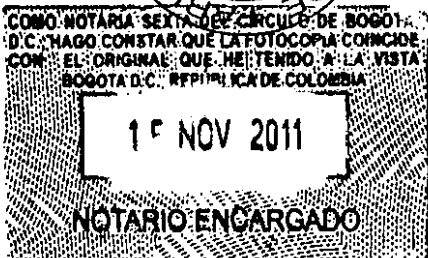
6. le 24 JUIN 2011

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

8. sous n° 45086

9. Sceau : Jean MARTIN
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"



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. No. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

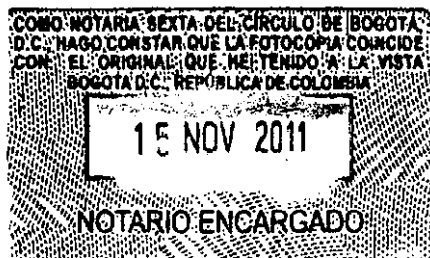
REPRESENTACIÓN Y PODER

Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFIDomiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 Paris, 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 los 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 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 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, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o 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,



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 de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.



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:

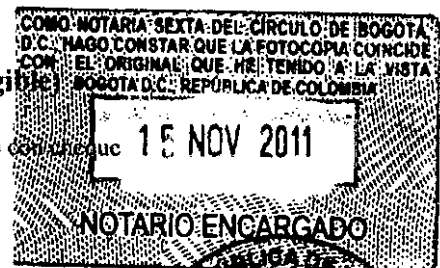
- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y 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: **Notaría**



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

11

CERTIFICADO

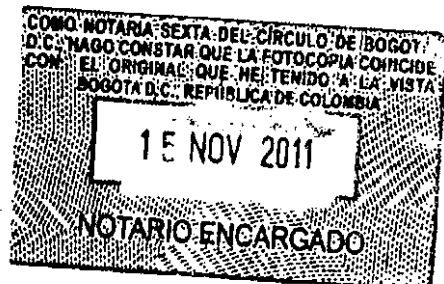
5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: (Firma ilegible)
Jean Martin
Abogado General

(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

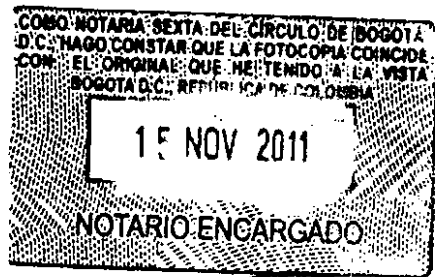


NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

082590
Neuville insigna
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
ASISTENTE SIN DIGNIDAD

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01
[Signature]
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)(10) International Publication Number
WO 2010/136500 A1

PCT

(51) International Patent Classification:

C07C 205/43 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
C07D 307/80 (2006.01) A61P 9/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/057270

(22) International Filing Date:

26 May 2010 (26.05.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09290395.4 27 May 2009 (27.05.2009) EP
61/244,550 22 September 2009 (22.09.2009) US(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

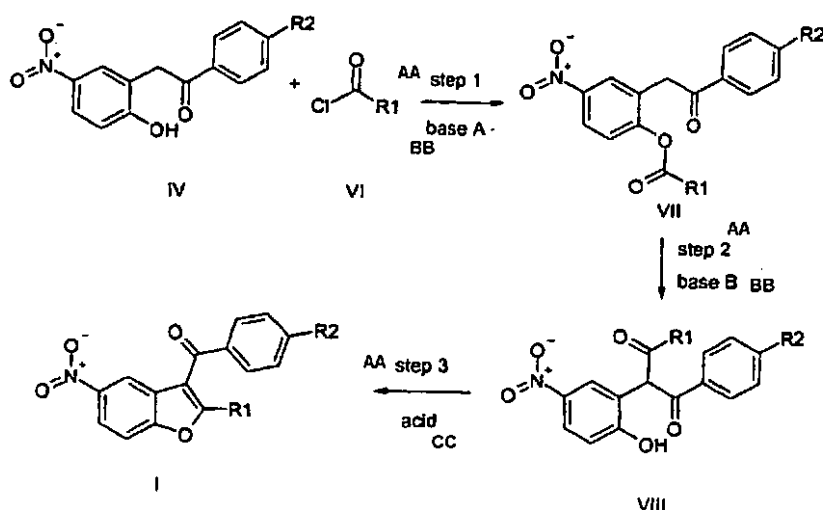
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KRETZSCHMAR,
Gerhard [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland
GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). KRAFT, Volker
[DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). OLPP, Thomas [DE/DE]; c/o
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am
Main (DE). ROSSEN, Kai [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).(74) Agent: VENNE-DUNKER, Sabine; K 801, c/o Sanofi-
Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Indus-
triemark 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))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: PROCESS FOR THE PRODUCTION OF BENZOFURANS

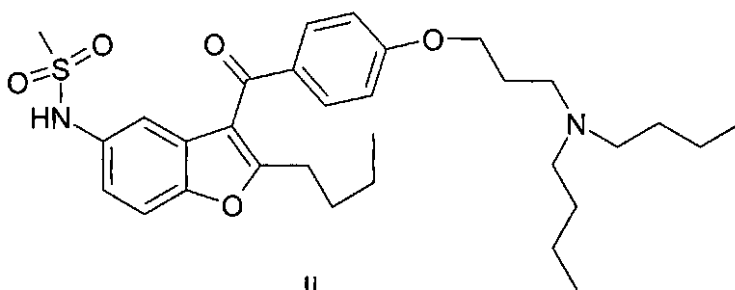
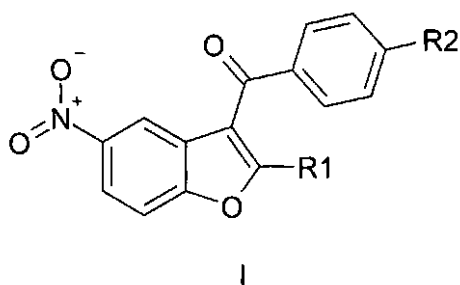


(57) Abstract: A process for the production of 2-alkyl-3-aryl-5-nitrobenzofurans by acylation of 2-(2-hydroxy-5-nitrophenyl)-1-aryl-ethanones and subsequent treatment of the esters with combinations of bases and proton acids or Lewis acids. This process can be used for the production of Dronedarone. Furthermore, novel intermediates for the manufacture of Dronedarone are provided.

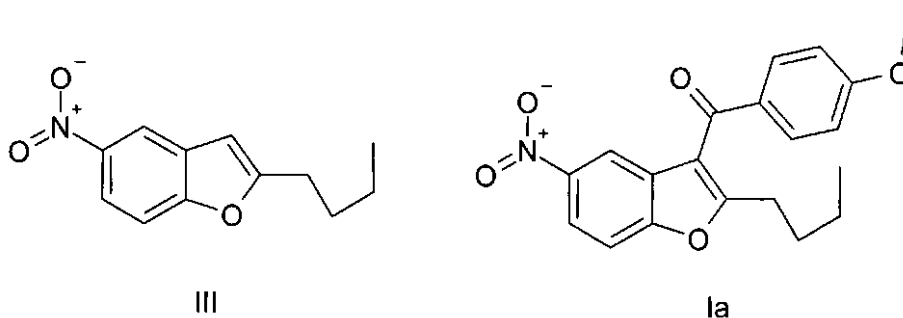
Procedimiento para la producción de benzofuranos

Un procedimiento para la producción de 2-alkil-3-aroil-5-nitrobenzofuranos por acilación de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-aryl-etanonas y posterior tratamiento de los ésteres con combinaciones de bases y ácidos protónicos o ácidos de Lewis. Este procedimiento puede utilizarse para la producción de Dronedarona. Además, se proporcionan nuevos compuestos intermedios para la preparación de Dronedarona.

La presente invención se refiere a un procedimiento químico para la preparación de 2-alkil-3-aroil-5-nitro-benzofuranos de fórmula I y a su utilización como compuestos intermedios en la producción de fármacos. Por ejemplo, 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano de fórmula I, en la que R1 es n-butil y R2 es OMe, (= compuesto del fórmula Ia) es un compuesto intermedio clave para la producción de N-(2-n-butil-3-{4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-benzoil}-benzofuran-5-il)-metan-sulfonamida de fórmula II (Dronedarona)



Dronedarona es un fármaco para el tratamiento de la arritmia (documento US nº 5.223.510) y varios métodos de la técnica anterior se dan a conocer para su preparación. Estos métodos conllevan procedimientos por etapas a través de numerosos compuestos intermedios, de los cuales dos ejemplos son 2-n-butil-5-nitrobenzofurano de fórmula III y 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano de fórmula Ia.



El compuesto intermedio de fórmula III se prepara por procedimientos en varias etapas a partir de 4-nitrofenol como se describe en el documento US nº 5.223.510 y H.R. Horton y D.E. Koshland, *J. Methods in Enzymology*, vol. 11, 556, (1967) o a partir de aldehído salicílico como se describe en los documentos WO 0128974 y WO 0129019.

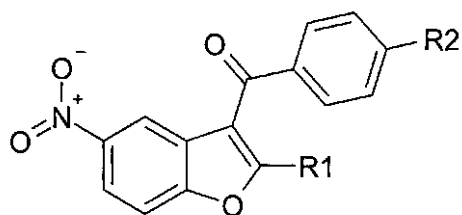
El compuesto intermedio de fórmula Ia se prepara convencionalmente procedente del compuesto intermedio de fórmula III por benzoilación de Friedel Crafts con cloruro de anisóilo y ácidos Lewis de metal pesado, como tetracloruro de estaño o cloruro de hierro (III) como catalizadores en disolventes halogenados o no halogenados, según se describe en el documento WO 2007/140989 y otras referencias descritas en el mismo.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de 2-alkil-3-aroil-5-nitro-benzofuranos de fórmula I partiendo ya sea de materiales disponibles en el mercado o de compuestos descritos ya en la bibliografía, que se preparan fácilmente a partir de materiales disponible en el mercado, utilizando reactivos y disolventes simples y compatibles con el medio ambiente, para proporcionar altos rendimientos generales y buena pureza de los productos.

El objeto anterior se consigue de acuerdo con la presente invención - que, en un aspecto de la misma, proporciona un procedimiento para preparar un compuesto intermedio que conduce a Dronedarona - partiendo de compuestos disponible en el mercado tales como 4-metoxiacetofenona, 4-benciloxiacetofenona, 4-cloroacetofenona, 4-bromoacetofenona, 4-fluoroacetofenona, 4-cloronitrofenol y cloruro de ácido valérico (cloruro de pentanoílo).

Un aspecto de la presente invención se refiere por lo tanto a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I

3



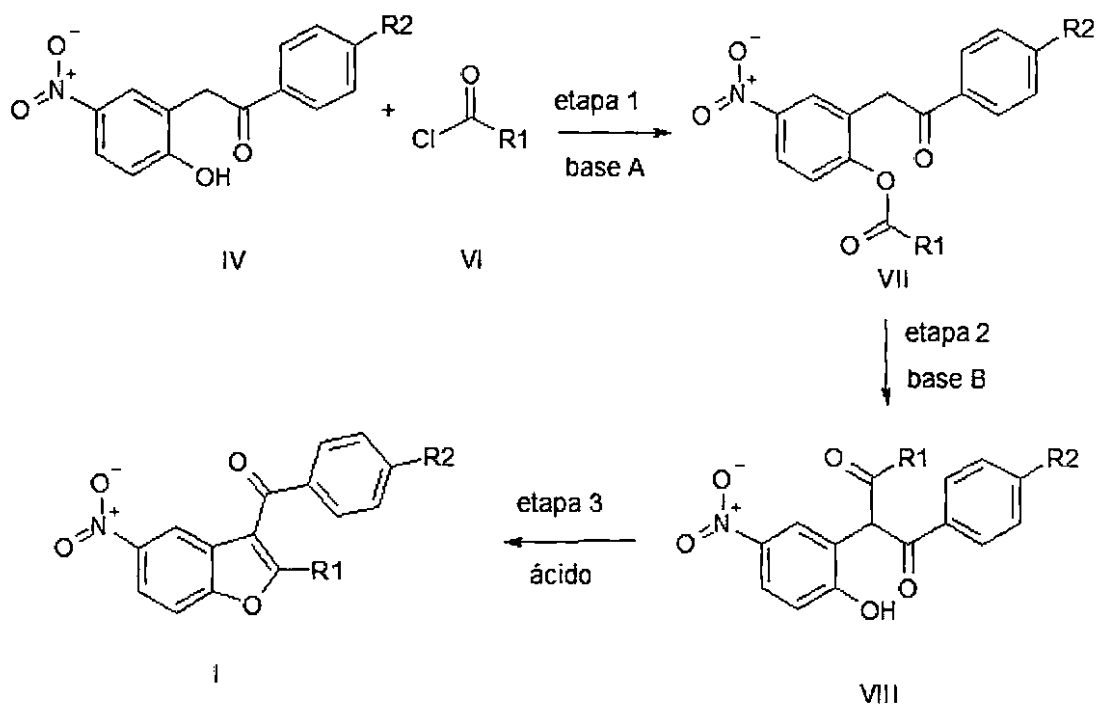
I

según el método 1, en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

5 R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; y una de sus sales;

que comprende, como se muestra en el esquema 1,



10

Esquema 1

a) acilación de la 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-aril-etanona de fórmula IV por el cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el nuevo éster de fórmula VII (etapa 1);

15

- b) tratamiento del éster de fórmula VII con una base B que proporciona la 1,3-dicetona de fórmula VIII (etapa 2);
- c) calentamiento de la 1,3-dicetona de fórmula VIII en un ácido proporcionando el compuesto de fórmula I (etapa 3);
- 5 en la que, en los compuestos de fórmulas IV, VI, VII y VIII R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula I.

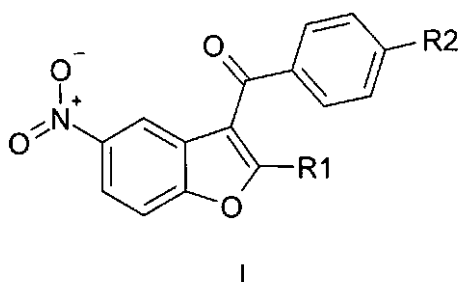
En una realización el compuesto de fórmula I se prepara según el método 1, en la que R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono, por ejemplo alquilo con 1,
 10 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, preferentemente n-butilo, y R2 es metoxi, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (dibutilaminopropoxi), preferentemente metoxi, Cl o dibutilaminopropoxi.

En una realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 1, en la que R1 es n-butilo y R2 es metoxi.

15 En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 1, en la que R1 es n-butilo y R2 es Cl.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 1, en la que R1 es n-butilo y R2 es dibutilaminopropoxi.

20 La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



según el método 2, en la que

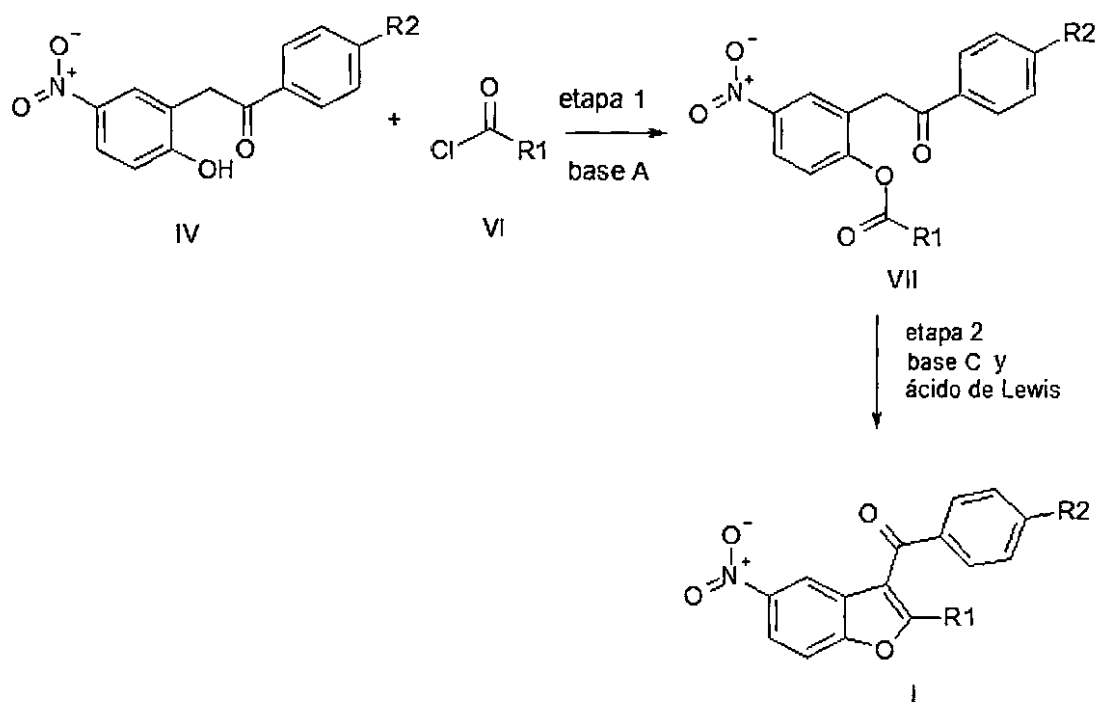
R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo
 25 con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

y una de sus sales;

que comprende, como se muestra en el esquema 2,

5



Esquema 2

- a) acilación de la 2-(2-hidroxil-5-nitrofenil)-1-aril-etanona de fórmula IV por el cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el nuevo éster de fórmula VII (etapa 1);
- b) transformación del éster de Fórmula VII en el compuesto de fórmula I utilizando una base C en combinación con un ácido de Lewis (etapa 2);
- en la que, en los compuestos de fórmulas IV, VI y VII R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula I.

En una realización el compuesto de fórmula I se prepara según el método 2, en la que R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono, por ejemplo alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, preferentemente n-butilo, y R2 es metoxi, F, Cl, Br o OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ (dibutilaminopropoxi), preferentemente metoxi, Cl o dibutilaminopropoxi.

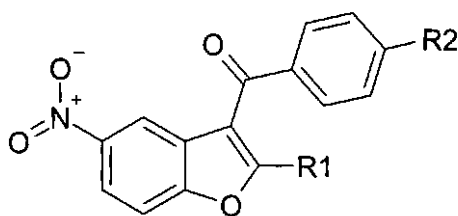
En una realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 2, en la que R1 es n-butilo y R2 es metoxi.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 2, en la que R1 es n-butilo y R2 es Cl.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 2, en la que R1 es n-butilo y R2 es dibutilaminopropoxi.

Además, las 1,3-dicetonas de fórmula VIII que se producen en la etapa 2 del método 1 son asimismo apropiadas para realizar la etapa 2 de la reacción del método 2 en las mismas condiciones de reacción. Por consiguiente, una realización adicional de la invención es para proporcionar una combinación de ambos métodos en primer lugar ejecutando las etapas 1 y 2 según el método 1 para suministrar las 1,3-dicetonas de fórmula VIII, en forma aislada o no aislada, que a continuación se someten a las condiciones de reacción empleadas en la etapa 2 del método 2 para producir los compuestos de fórmula I.

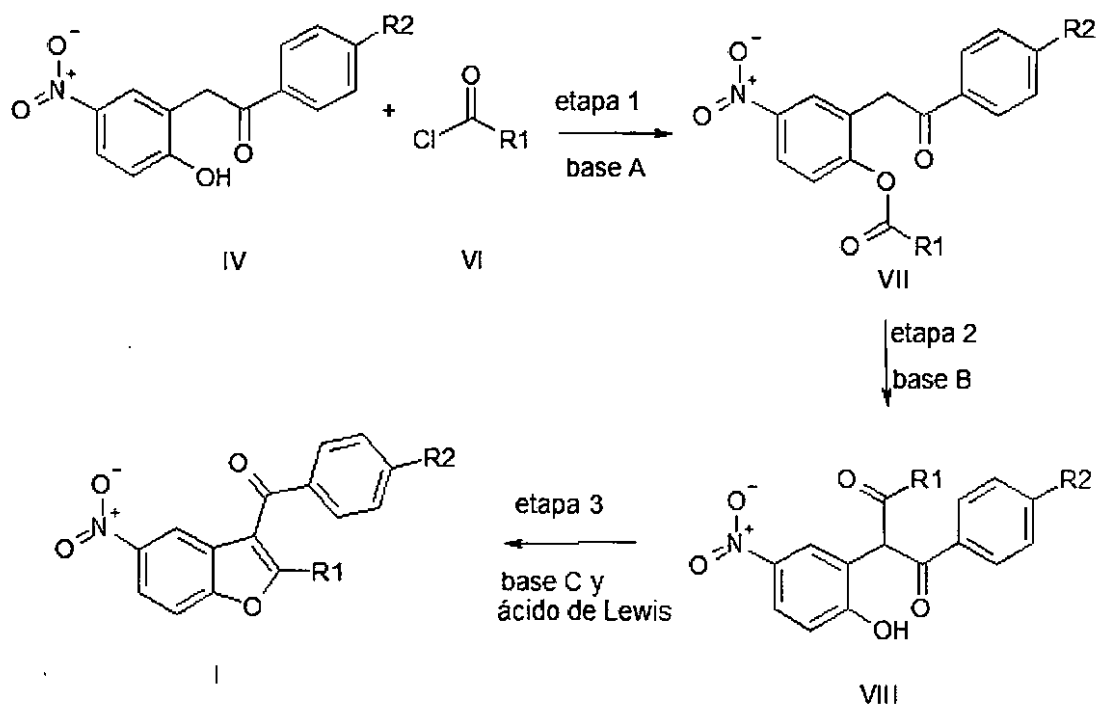
Por consiguiente, la presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



I

según el método 3, en la que

- R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;
 - R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; y una de sus sales;
- que comprende, como se muestra en el esquema 3,



Esquema 3

- a) acilación de la 2-(2-hidroxí-5-nitrofenil)-1-aril-etanona de fórmula IV por el cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el nuevo éster de fórmula VII (etapa 1);
 - b) tratamiento del éster de fórmula VII con una base B que proporciona la 1,3-dicetona de fórmula VIII (etapa 2);
 - c) transformación de la 1,3-dicetona de fórmula VII en el compuesto de fórmula I utilizando una base C en combinación con un ácido de Lewis (etapa 3);
- en la que, en los compuestos de fórmulas IV, VI, VII y VIII R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula I.

En una realización el compuesto de fórmula I se prepara según el método 3, en la que R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono, por ejemplo alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, preferentemente n-butilo, y R2 es metoxi, F, Cl, Br o OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ (dibutilaminopropoxi), preferentemente metoxi, Cl o dibutilaminopropoxi.

En una realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 3, en la que R1 es n-butilo y R2 es metoxi.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 3, en la que R1 es n-butilo y R2 es Cl.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 3, en la que R1 es n-butilo y R2 es dibutilaminopropoxi.

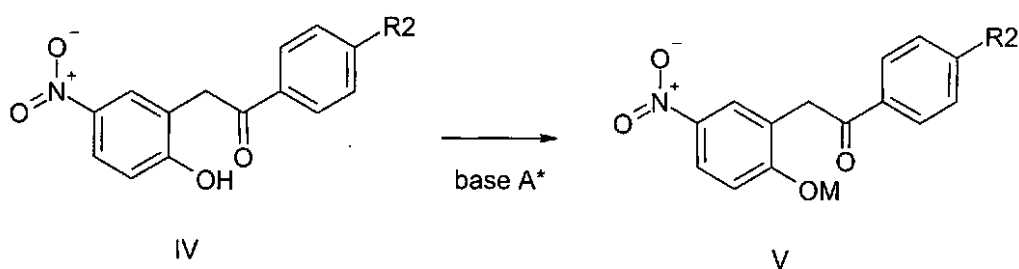
La preparación del material de partida de fórmula IV está explícitamente descrita en la bibliografía (por ejemplo en los documentos US nº 3.657.350, US nº 3.577.441, C. Majdik *et al.*, *Revistade Chimie* 40 (6), 490-3 (1989) y 40 (8), 689-93 (1989) (Bucarest)) o puede realizarse según los procedimientos descritos en la presente memoria a partir de los respectivos derivados de acetofenona 4-sustituidos, 4-metoxiacetofenona, 4-benciloxiacetofenona, 4-cloroacetofenona, 4-bromoacetofenona, 4-fluoroacetofenona o 4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-acetofenona.

Los compuestos de partida de fórmula VI están disponibles en el mercado o pueden prepararse según o de manera similar a los procedimientos descritos en la bibliografía y son conocidos por los expertos en la materia.

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

La etapa 1 según el método 1, método 2 y método 3 describe la esterificación de los compuestos de fórmula IV con cloruro ácido alifático de fórmula VI que requiere base A para neutralizar el ácido que se libera en la etapa de esterificación. Al menos un equivalente de dicha base se necesita para este objeto, no siendo crítica su naturaleza, ya que puede tomarse cualquier base que neutraliza el HCl, incluyendo un carbonato metálico, un hidróxido metálico, un alcoholato metálico, una amina terciaria o similares. Ejemplos de base A son trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-butilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, NaOH, KOH, Na₂CO₃ y K₂CO₃. En una realización la base A es preferentemente Na₂CO₃ y K₂CO₃.

En una realización especial la etapa 1 comprende en primer lugar como se muestra en el esquema 4 la neutralización del resto-OH ácido en el compuesto de fórmula IV con uno de los hidróxidos o carbonatos (base A*) mencionados anteriormente a fin de obtener las sales cristalinas de sodio o de potasio de fórmula V,



Esquema 4

en la que

R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

5 M es Na o K;

Base A* es un carbonato metálico o un hidróxido metálico, por ejemplo NaOH, KOH, Na_2CO_3 y K_2CO_3 , preferentemente Na_2CO_3 y K_2CO_3 .

Las sales de sodio o de potasio de fórmula V pueden utilizarse como una forma
10 estable al almacenaje.

Por ejemplo, los fenoles de fórmula IV pueden dispersarse en una cantidad mínima de agua y neutralizarse con aproximadamente un equivalente de base de la base A* anterior de 0°C a 100°C , preferentemente de 0°C a 50°C . Las sales de sodio o de potasio
15 resultantes de fórmula V, respectivamente, pueden aislarse, por ejemplo por precipitación, y pueden filtrarse y secarse después. Alternativamente, las sales de fórmula V pueden prepararse en disolventes orgánicos, por ejemplo acetona, metiletilcetona o acetonitrilo, preferentemente acetona, por neutralización con aproximadamente un equivalente de dichas bases en agua de 0°C a 100°C , preferentemente de 0°C a 50°C , por ejemplo de 40 a 50°C ,
20 y los productos pueden aislarse, por ejemplo por evaporación de los disolventes.

En una realización de la invención pueden obtenerse ésteres fenólicos de fórmula VII mezclando los fenoles de fórmula IV con una cantidad equivalente o un ligero exceso, por ejemplo 1,0 a 1,5 equivalentes, del cloruro ácido de fórmula VI en un disolvente orgánico
25 inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona, diclorometano, metilisobutilcetona, acetonitrilo, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, acetato de etilo o acetato de isopropilo, con base A, de -20°C a $+50^\circ\text{C}$, preferentemente de 0°C a 20°C . Los productos de fórmula VII pueden aislarse de manera conocida por un experto en la materia. Por ejemplo lavando el ácido y cloruro de ácido en exceso con bases
30 acuosas diluidas, por ejemplo NaHCO_3 o KHCO_3 , lavando el exceso de base con ácidos acuosos diluidos, por ejemplo HCl, ácido cítrico o NaH_2PO_4 , preferentemente HCl, secando la fase orgánica por ejemplo con MgSO_4 o Na_2SO_4 y evaporando los disolventes.

Alternativamente, las respectivas sales de sodio o de potasio de fórmula V pueden combinarse con aproximadamente un equivalente del cloruro 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, preferentemente acetona, de -20°C a +50°C, preferentemente de -10°C a 20°C. La solución de reacción puede someterse directamente a la posterior etapa 2 o puede aislarse el producto por filtración del precipitado cloruro sódico o potásico y evaporación de disolventes.

10

Por cualquier procedimiento descrito en la presente, los ésteres de fórmula VII se obtienen con rendimiento prácticamente cuantitativo y buena pureza para la siguiente etapa 2 de reacción.

15 La etapa 2 según el método 1 y el método 3 comprende el tratamiento de los ésteres de fórmula VII con una base (base B) en un disolvente o sin disolvente para dar las 1,3-dicetonas de fórmula VIII. Con este fin, los ésteres de fórmula VII se tratan en forma pura, se disuelven o se ponen en suspensión en un disolvente orgánico inerte, preferentemente en una cantidad mínima de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, acetona, diclorometano, metilisobutilcetona, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, preferentemente tetrahidrofurano, diclorometano, metilisobutilcetona, tolueno o 2-metil-tetrahidrofurano, con un equivalente o un ligero exceso, por ejemplo 1,0 a 2,0 equivalentes, de base B. Ejemplos de base B para realizar el proceso deseado incluyen las bases
20 siguientes: carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, terc-butóxido de sodio o de potasio, terc-pentóxido de sodio o de potasio, diisopropilamida de litio, hidróxido o acetato de tetraalquilamonio en los que alquilo en cada resto alquilo es independientemente cada otro metilo, etilo, propilo, butilo o decilo y en el que uno o más restos de alquilo pueden
25 sustituirse por bencilo, un alcanato de 1,3-dialquil-imidazolio, en el que cada resto de alquilo es independientemente de cada otro metilo, etilo, propilo o butilo y en el que alcanato es acetato, propionato butirato, pivaloato o valerato, 1,1,3,3-tetrametil-guanidina (TMG), 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametil-guanidina (t-Bu-TMG), 1,1,2,3,3-pentametil-guanidina, 1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 7-metil-
30 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD), o una base de fosfaceno como 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP) y bases de fosfaceno no nucleófilas relacionadas. La base B

preferida para la etapa 2 se selecciona del grupo de carbonato potásico, bis(trimetilsilil)-amida de litio, acetato de tetrametilamonio, 1,1,3,3,-tetrametil-guanidina (TMG), 1,1,2,3,3-pentametilguanidina, 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametil-guanidina (t-Bu-TMG), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), por ejemplo

5 bis(trimetilsilil)amida de litio, acetato de tetrametil-amonio, 1,1,3,3,-tetrametil-guanidina (TMG), 2- terc-butil-1,1,3,3,-tetrametil-guanidina (t-Bu-TMG) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La temperatura para la reacción en la etapa 1 del procedimiento puede ser desde -50°C a 50°C, preferentemente desde -10°C a 40°C.

10 Los tiempos de reacción de la etapa 2 son variables y, como sabe un experto, dependen de la base, del disolvente y de la temperatura seleccionada para este procedimiento. Un tiempo de reacción típico al utilizar TMG, DBU o t-Bu-TMG como base varía desde varias horas hasta un minuto cuando la reacción de temperatura varía desde -40°C a +30°C, por ejemplo de 5°C a 25°C. Además, se recomienda controlar el rendimiento

15 de la reacción controlando la reacción, por ejemplo utilizando técnicas de cromatografía líquida de alta presión en fase inversa (RP-HPLC) antes de someter la mezcla a la siguiente etapa de reacción. Las velocidades de alto rendimiento en esta etapa de reacción se consiguen cuando se utilizan disolventes anhidros y bases. Por el contrario el agua restante en los disolventes o bases puede conducir a hidrólisis del éster dando como resultado la

20 formación de los respectivos compuestos precursores de fórmula IV. Las 1,3-dicetonas de fórmula VIII pueden aislarse, por ejemplo por RP-HPLC, y su estructura puede comprobarse por métodos espectroscópicos, tal como espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Si se aísla de esta manera o se prepara por cualquier otro medio, los compuestos de fórmula VIII pueden someterse a la siguiente etapa 3 según el método 1 o 3.

25 Cualquiera de las 1,3-dicetonas de la fórmula VIII pueden aislarse y a continuación suministrarse a la siguiente etapa 3 (método 1 o 3) o pueden prepararse *in situ* sin aislarse y directamente utilizarse in la siguiente etapa 3 (método 1 o 3). Preferentemente los compuestos intermedios VIII no se aíslan sino que se someten directamente a la siguiente

30 etapa 3 según el método 1 o 3.

La etapa 3 según el método 1 comprende el tratamiento de las 1,3-dicetonas de fórmula VIII con un ácido.

Una realización de la invención, pero no limitada a ella, toma la mezcla de reacción obtenida

35 de la etapa 2 y la transfiere a un matraz de reacción precalentado que contiene ácido elegible para realizar la conversión en los compuestos deseados de fórmula I. Por consiguiente, el compuesto de fórmula VIII está ya disuelto en el disolvente orgánico inerte

utilizado en la etapa 2 o puede disolverse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo diclorometano, metilisobutilcetona, tolueno o 2-metil-tetrahidrofurano. Ejemplos de los ácidos que son adecuados para llevar a cabo esta conversión comprenden el ácido acético, ácido 2-cloro-acético, ácido metoxi-acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico o
 5 ácido pivalico, preferentemente ácido acético o ácido metoxi-acético. El ácido se utiliza en exceso, por lo general 2 a 10 equivalentes, por ejemplo 3,0 a 9,0 equivalentes, de uno de estos ácidos, o de una mezcla de al menos dos de estos ácidos se utiliza. La temperatura de reacción varía entre 20°C y 180°C, preferentemente entre 30°C y 110°C, en función de los disolventes y de los ácidos utilizados en la etapa de reacción. El tiempo de reacción varía
 10 desde 20 minutos a 48 horas, en función de la temperatura de reacción y de los ácidos y disolventes utilizados. Por lo general, el tiempo de reacción varía desde 1 hora a 21 horas dentro de las temperaturas de reacción de 50°C a 110°C, por ejemplo de 75 a 85°C, cuando se utiliza ácido acético o ácido metoxi-acético. El rendimiento de la reacción puede controlarse, por ejemplo por RP-HPLC, hasta que toda la 1,3-dicetona de la fórmula VIII se
 15 haya consumido, antes de aislar los productos de fórmula I.

La etapa 2 según el método 2 comprende el tratamiento de los ésteres VII con una base C en presencia de un ácido de Lewis. Ejemplos de bases C que realizan la reacción deseada incluyen trietilamina, tri-n-butilamina, tri-n-propilamina, N-metilimidazol,
 20 diisopropiletilamina o esparteína, preferentemente trietilamina o diisopropiletilamina. Ejemplos de ácidos de Lewis que realizan la reacción deseada incluyen tetracloruro de titanio (TiCl_4), cloruro de aluminio (AlCl_3), cloruro de cinc (ZnCl_2), bromuro de cinc (ZnBr_2), cloruros de hierro (FeCl_2 y FeCl_3), acetilacetatos de hierro ($\text{Fe}[\text{acac}]_2$ y $\text{Fe}[\text{acac}]_3$), acetatos de hierro ($\text{Fe}[\text{OAc}]_2$ y $\text{Fe}[\text{OAc}]_3$), dicloruro de manganeso (MnCl_2), dibromuro de
 25 manganeso (MnBr_2), acetatos de manganeso ($\text{Mn}[\text{OAc}]_2$ y $\text{Mn}[\text{OAc}]_3$), acetilacetatos de manganeso ($\text{Mn}[\text{acac}]_3$ y $\text{Mn}[\text{acac}]_2$), tetracloruro de circonio (ZrCl_4), triflato de escandio ($\text{Sc}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$), tricloruro de escandio (ScCl_3), tetracloruro de estaño (SnCl_4), triflato de bismuto ($\text{Bi}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$), triflato de indio ($\text{In}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$), y tricloruro de cerio (CeCl_3), preferentemente tetracloruro de titanio (TiCl_4), cloruros de hierro (FeCl_2 y FeCl_3), dicloruro de
 30 manganeso (MnCl_2), cloruro de aluminio (AlCl_3), cloruro de cinc (ZnCl_2), tetracloruro de circonio (ZrCl_4) y tetracloruro de estaño (SnCl_4). Los ácidos de Lewis más preferidos son FeCl_3 , TiCl_4 , MnCl_2 , AlCl_3 y ZnCl_2 .

Por conveniencia la reacción se realiza normalmente en un disolvente inerte, pero en algunos casos también es posible llevar a cabo la reacción sin un disolvente. Ejemplos de
 35 disolventes inertes en los que la reacción puede realizarse incluyen diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, tolueno, xileno, acetonitrilo, 1,2-diclorobenceno, nitrobenceno e trifluorometilbenceno, preferentemente diclorometano, acetonitrilo e tolueno.

La estequiometría puede variar ampliamente y tendrá una influencia sobre la velocidad de reacción, el rendimiento en producto y la pureza. Por ejemplo aproximadamente 0,001 a 1,5 equivalentes molares del ácido de Lewis seleccionado y 0,9 a 3,0 equivalentes molares de la base seleccionada pueden utilizarse, preferentemente 0,01 a 1,2 equivalentes del ácido de Lewis seleccionado y 1,0 a 2,0 equivalentes molares de la base seleccionada. Como conoce un experto en la materia la velocidad de reacción, el rendimiento en producto y la pureza son función de las bases y ácidos de Lewis empleados así como de la temperatura de reacción y del disolvente utilizado. La temperatura de reacción puede variar ampliamente desde -80°C hasta 140°C. Al realizar la reacción con TiCl_4 y trietilamina, la temperatura varía desde -20°C hasta +90°C, preferentemente desde 30°C hasta 70°C, más preferentemente desde 35°C hasta 40°C, en función del disolvente utilizado. Al realizar la reacción con FeCl_3 y tri-n-butilamina, la temperatura varía desde 60°C hasta +140°C, preferentemente desde 80°C hasta 120°C, más preferentemente desde 100°C hasta 110°C, en función del disolvente utilizado.

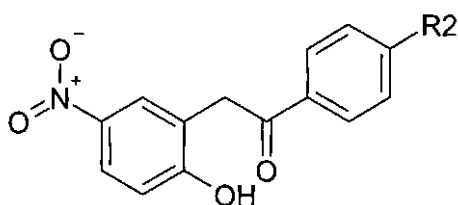
15

La etapa 3 según el método 3 comprende el tratamiento de las 1,3-dicetonas VIII con una base C en presencia de un ácido Lewis en las mismas condiciones de reacción que las descritas para la etapa 2 según método 2.

El compuesto de fórmula I obtenido por el método 1, 2 ó 3 puede aislarse con los métodos conocidos por los expertos en la materia. Estos procedimientos pueden incluir preparación acuosa de la mezcla de reacción o una cromatografía de la mezcla de reacción. Las técnicas cromatográficas son útiles, especialmente si la hidrólisis ha llevado a la formación de algún compuesto de fórmula IV. Un ejemplo de procedimiento de preparación fácil conlleva eliminar el ácido en exceso, por ejemplo por destilación del ácido procedente de la mezcla de reacción y adición de un exceso de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio acuosos. En determinados casos, este procedimiento permite la recuperación de algún compuesto precursor de fórmula IV, si se forma por hidrólisis durante la reacción, en forma de la sal V sódica o potásica cristalina con buen rendimiento y pureza. El producto deseado de fórmula I puede extraerse de la mezcla de reacción, por ejemplo mediante una extracción estándar con un disolvente inmiscible en agua como 2-metil-tetrahidrofurano, diclorometano, éter metil-terc-butílico (MTBE), tolueno, acetato de etilo, metil-isobutylcetona, benceno o acetato de isobutilo, preferentemente diclorometano o éter metil-terc-butílico. Los procedimientos normalizados de preparación acuosa de la fase orgánica que contiene el producto seguido de cambio del disolvente por un antidisolvente o la utilización de cualquiera de las técnicas conocidas por los expertos en la materia permiten la cristalización

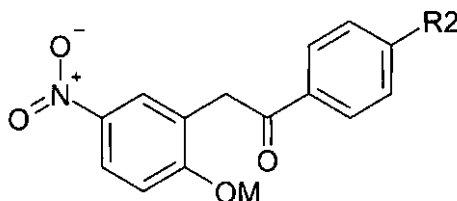
del compuesto de fórmula I. Alternativamente, el producto deseado puede obtenerse mediante una purificación cromatográfica.

La cantidad potencialmente restante de compuestos sin reaccionar de fórmulas VII y/o VIII en la mezcla de reacción puede reciclarse por hidrólisis alcalina con bases acuosas, por ejemplo hidróxido sódico (NaOH) o hidróxido potásico (KOH), en forma de las respectivas 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-aril-etanonas de fórmula IV



IV

o la correspondiente sal sódica o potásica de fórmula V



V

10

en la que, en los compuestos de las fórmulas IV y V R2 es como se define en la fórmula I.

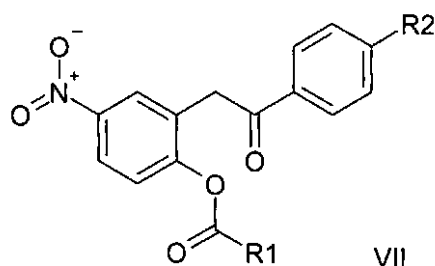
En el caso en que R2 está definido como 3-[dibutilamino]-propoxi la cadena lateral específica en posición para del anillo fenilo de Dronedarona está ya incorporado en los compuestos de fórmulas I, IV, V, VII y VIII. Cuando R2 se define como se mencionó anteriormente, pero no como 3-[dibutilamino]-propoxi, los demás sustituyentes R2 en para bien comprenden grupos protectores diseñados para ser escindidos en una etapa posterior de la secuencia de síntesis o representan grupos salientes adecuados que activan el núcleo de benceno y permiten la introducción del grupo 3-(dibutilamino)-propoxi por sustitución nucleófila en una etapa posterior de la síntesis de Dronedarona.

Por lo tanto, los grupos en los que R2 es OMe o OCH₂C₆H₅, están diseñados para que se escindan por desalquilación, según los métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo como se describe en el libro de texto por P. J. Kocienski, Protecting groups, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York 1994. Una vez liberada como función exenta de hidroxilo por alguno de los métodos de escisión descritos ahí, la cadena lateral 3-

25

(dibutilamino)-propoxi de Dronedarona puede introducirse por alquilación con 1-dibutilamino-3-cloropropano en presencia de una base de modo análogo al descrito en el documento WO 0248078. Por otra parte, los grupos en los que R2 se define como F, Cl o Br están sustituidos mediante sustitución nucleófila del respectivo haluro con 1-dibutilamino-3-hidroxipropano en presencia de una base. Un procedimiento típico para conseguir dicha sustitución se da en *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12 (23), 6209-6219 (2004).

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula VII



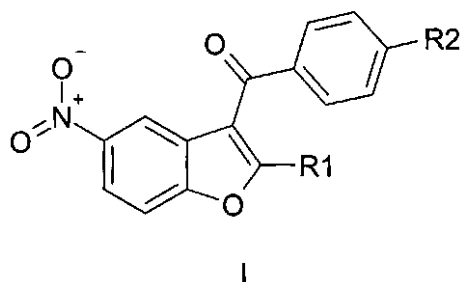
10 en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br o OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂; y una de sus sales.

15

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



en la que

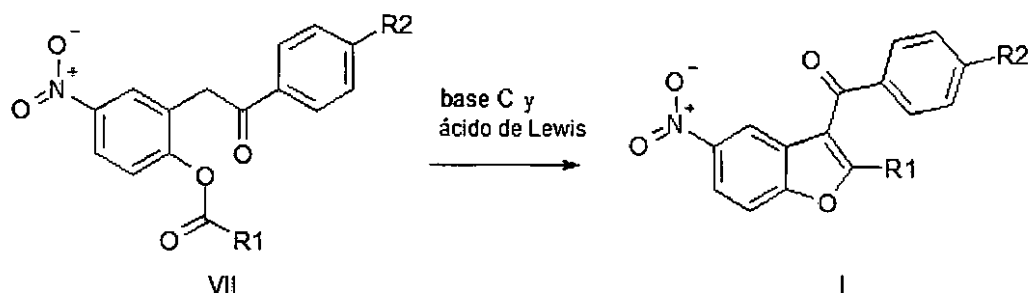
20 R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br o OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂; y una de sus sales;

que comprende, como se muestra en el esquema 5,

25

16



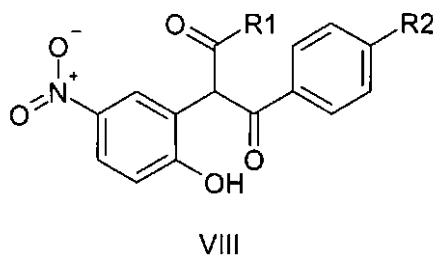
Esquema 5

5 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII o una de sus sales con una base C y un
 ácido de Lewis,
 en la que R1 y R2 en el compuesto de fórmula VII son cada uno como se define en la
 fórmula I.

Este procedimiento corresponde a la etapa 2 del método 2 descrito anteriormente y
 comprende, por consiguiente, las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente.

10

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula VII

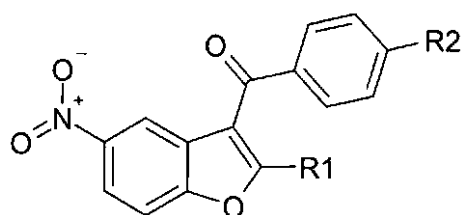


en la que

- 15 R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo
 con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;
 R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;
 y una de sus sales.

20 Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento para la preparación de un
 compuesto de fórmula I

17



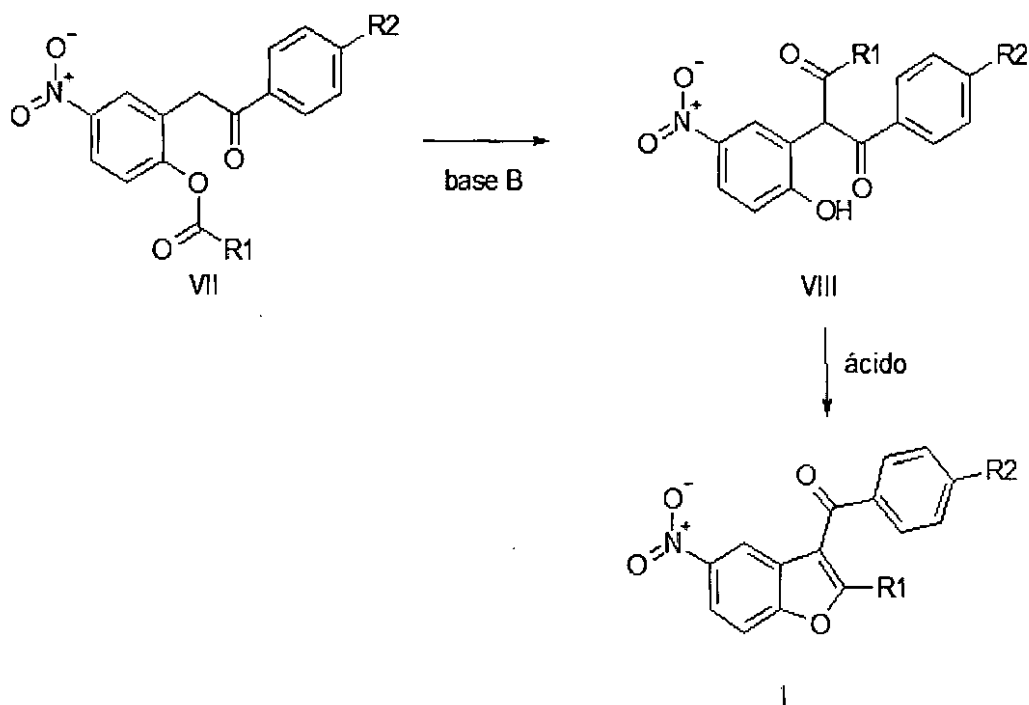
I

en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

5 R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; y una de sus sales;

que comprende, como se muestra en el esquema 6,



10

Esquema 6

a) tratamiento del éster de fórmula VII con una base B que proporciona la 1,3-dicetona de fórmula VIII;

b) calentamiento de la 1,3-dicetona de fórmula VIII en un ácido proporcionando el

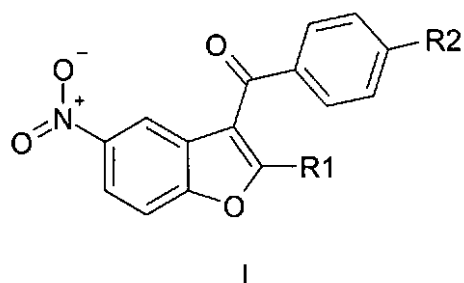
15 compuesto de fórmula I;

en la que, en los compuestos de fórmulas VII y VIII R1 y R2 son cada uno como se definen

en la fórmula I.

Este procedimiento corresponde a las etapas 2 y 3 del método 1 descrito anteriormente y comprende, por consiguiente, las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente.

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



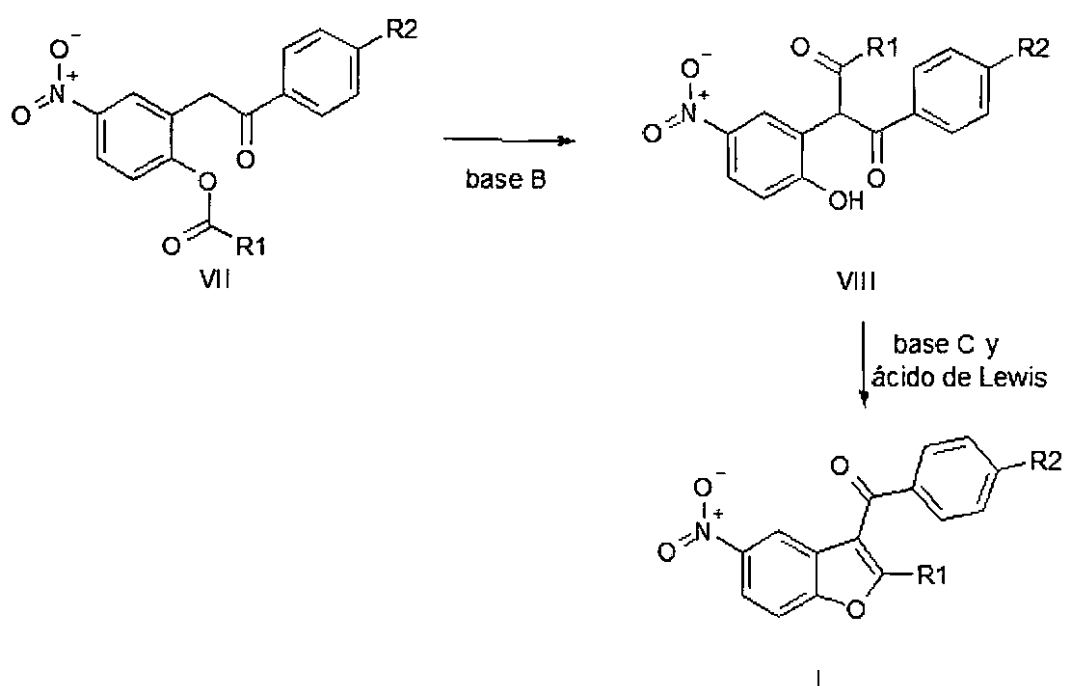
10 en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; y una de sus sales;

15 que comprende, como se muestra en el esquema 7,

19



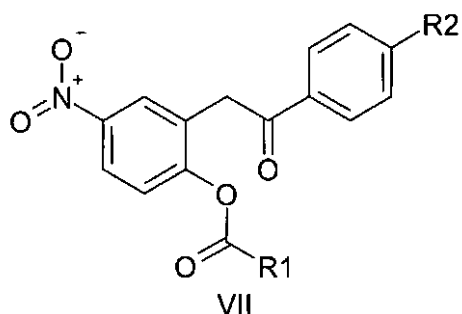
Esquema 7

- a) tratamiento del éster de fórmula VII con una base B que proporciona la 1,3-dicetona de fórmula VIII;
- 5 b) transformación de la 1,3-dicetona de fórmula VII en el compuesto de fórmula I utilizando una base C en combinación con un ácido de Lewis;
- en la que, en los compuestos de fórmulas VII y VIII R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula I.

10 Este procedimiento corresponde a las etapas 2 y 3 del método 3 descrito anteriormente y comprende, por consiguiente, las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente.

Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento para la preparación de un

15 compuesto de fórmula VII



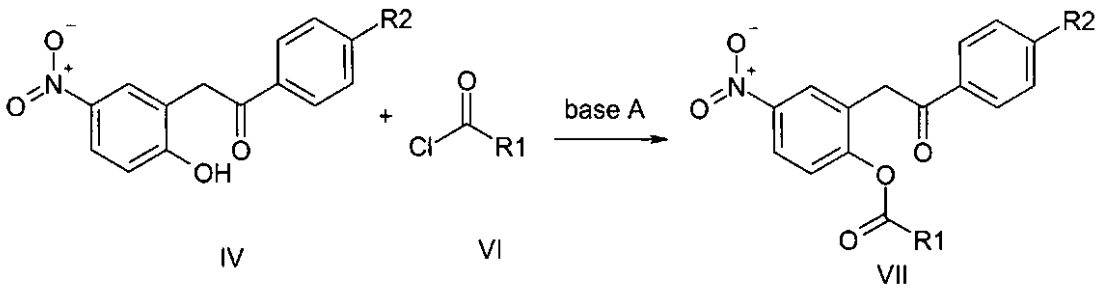
en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br o OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂;

5 y una de sus sales;

que comprende, como se muestra en el esquema 8,



10

hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el éster de fórmula VII;

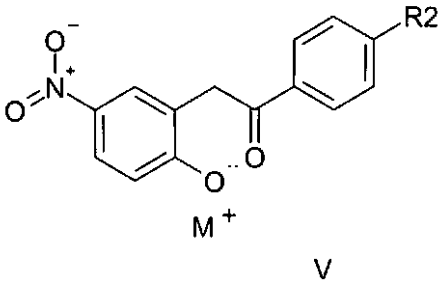
en la que en el compuesto de fórmula IV R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula VII.

15

Este procedimiento corresponde a la etapa 1 según los métodos 1, 2 y 3 descritos anteriormente y comprende, por consiguiente, las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente.

20

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula V



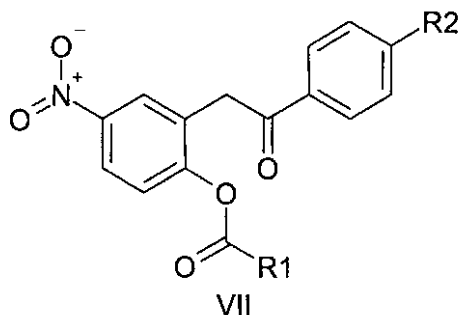
en la que

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br o OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂

y

25 M es Na o K.

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



en la que

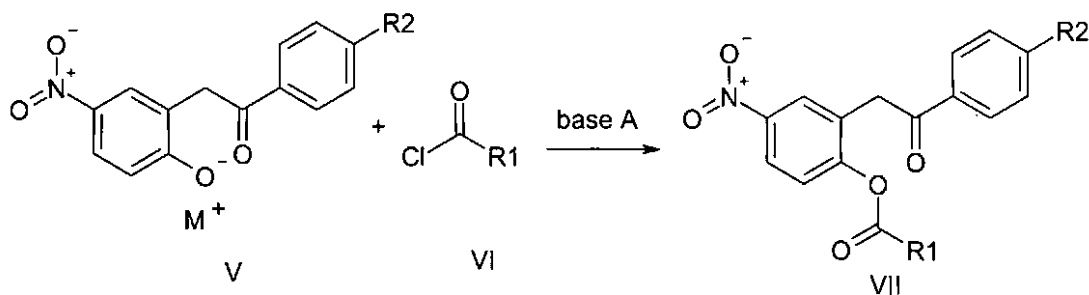
5 R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

y una de sus sales;

que comprende, como se muestra en el esquema 9,

10



15 hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el éster de fórmula VII;

en la que, en el compuesto de fórmulas IV, R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula VII y M es Na o K.

20 Las condiciones de reacción de este procedimiento están también descritas anteriormente en las condiciones de reacción de la etapa 1 según el método 1, 2 ó 3.

En una realización R1 en los compuestos de fórmulas I, VI, VII y VIII es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono, por ejemplo alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6

25 átomos de carbono, preferentemente n-butilo.

En otra realización R2 en los compuestos de fórmulas I, IV, V, VII y VIII es metoxi, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (dibutilaminopropoxi), preferentemente metoxi, Cl o dibutilaminopropoxi.

5 En una realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según un procedimiento descrito anteriormente, en la que R1 es n-butilo y R2 es metoxi.

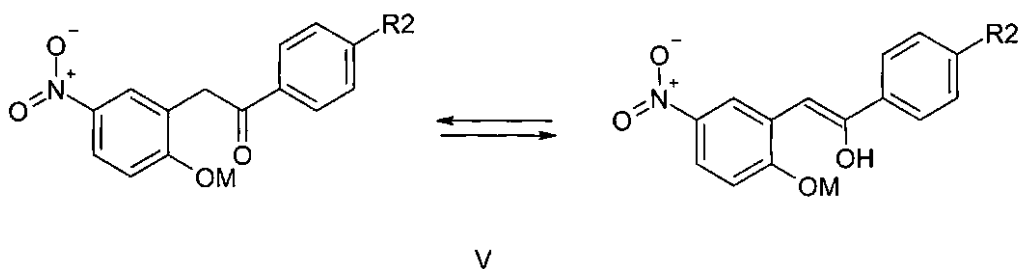
En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según un procedimiento descrito anteriormente, en la que R1 es n-butilo y R2 es Cl.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según un procedimiento
10 descrito anteriormente, en la que R1 es n-butilo y R2 es dibutilaminopropoxi.

Si en los compuestos de fórmulas I y IV a VIII cualesquiera de los grupos, sustituyentes, eslabones del anillo, numerosos otras funciones tales como, por ejemplo, grupos alquilo, etc. aparecen varias veces, pueden tener todos independientemente uno del
15 otro cualquiera de los significados indicados y pueden en cada caso ser idénticos o diferentes uno de otro.

Cuando los compuestos de fórmulas I y IV a VIII contienen uno o más centros de asimetría, cada uno independientemente puede tener bien configuración S o R, a menos
20 que se exprese de otra manera. Los compuestos de fórmulas I y IV a VIII puede estar presentes en forma de isómeros ópticos, de diastereómeros, de racematos o de mezclas en todas sus proporciones y en todas las posibles formas tautómeras, a menos que se definan con más precisión. Por ejemplo los compuestos de fórmula V pueden también estar presentes como tautómeros (forma ceto o enol) o como mezcla de estructuras tautómeras:

25



En el sentido de la presente invención los compuestos de fórmulas I y IV a VIII pueden utilizarse en forma de todos los derivados, por ejemplo, solvatos tales como hidratos y aductos de alcoholes, de fórmulas I y IV a VIII. La invención asimismo comprende todas
30 las modificaciones cristalinas de los compuestos de fórmulas I y IV a VIII.

Los compuestos anteriormente descritos de fórmulas I, IV y VI a VIII pueden utilizarse in el procedimiento según la invención en forma de sus sales o en forma exenta de sales y/o pueden aislarse en forma de sus sales o en forma exenta de sales. Las sales pueden obtenerse por los métodos habituales, por ejemplo haciendo reaccionar con ácidos 5 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 hidroccloruros e hidrobromuros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, bencensulfonatos, p-toluensulfonatos, adipatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, glocerolfosfatos, maleatos, benzoatos, oxalatos, pamoatos y trifluoroacetatos. Si 10 los compuestos de fórmulas I, IV y VI a VIII contienen un grupo ácido, pueden formar sales con bases, por ejemplo como sales de metales alcalinos, preferentemente sales de sodio o de potasio, o como sales de amonio, por ejemplo como sales con amoniaco o aminas orgánicas o aminoácidos. También pueden estar presentes como iones dipolares (zwitteriones). En el caso de la preparación de ingredientes activos, se da preferencia a 15 sales fisiológicamente toleradas y a sales farmacéuticamente aceptables.

Los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metiletilo), n-butilo, isobutilo (= 2-metilpropilo), sec-butilo (= 1-metilpropilo), terc-butilo (= 1,1-dimetiletilo), n-pentilo, isopentilo, 20 terc-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los radicales alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo, el más preferido es n-butilo.

Ejemplos de radicales cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo 25 y cicloheptilo. Los radicales cicloalquilo pueden también estar presentes ramificados como alquilocicloalquilo o cicloalquilalquilo.

Abreviaturas:

ca.	alrededor de
30 DBU	1,8-diaza-biciclo[5.4.0]-undec-7-eno
h	hora(s)
i.vac.	al vacío
LC-MS cromatografía líquida-espectrometría de masas	
Me	metilo
35 MIBK	metil-isobutil cetona
MTBE	éter metil-terc-butílico

RMN	Resonancia magnética nuclear
RP-HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa
THF	tetrahidrofurano
TMG	1,1,3,3,-tetrametilguanidina

5

Ejemplos

La presente invención está descrita con más detalle en los ejemplos que siguen. Estos ejemplos se diseñan para ilustrar la invención, pero no limitan su alcance. Cada etapa del procedimiento descrito en la presente invención puede operarse ya sea lote por lote o como un proceso continuo, o en modo semicontinuo, y es modulable en cantidades mayores que las descritas en esta memoria.

Las asignaciones a RMN son a modo de ilustración basándose solamente en el análisis de los espectros unidimensionales de RMN de ^1H como los realizados por los expertos en la materia. Un análisis más detallado de los espectros puede conducir a menores reasignaciones de algunos picos de RMN, que obviamente no cambian toda la asignación. Todos los espectros de RMN de ^1H se registran en un instrumento de 500 MHz, los desplazamientos están relacionados con TMS en [ppm], el disolvente es siempre DMSO- d_6 .

Ejemplo 1: Síntesis de la sal potásica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (compuesto de fórmula V, M = K, R2 = OMe)

10,0 g (34,8 mmol) de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (compuesto de fórmula IV, R2 = OMe), preparado según los procedimientos de la bibliografía (como se describe en los documentos US nº 3.657.350, US nº 3.577.441, C. Majdik *et al.*, *Revistade Chimie* 40 (6), 490-3 (1989) y 40 (8), 689-93 (1989) (Bucarest)), se disolvieron en 100 ml de acetona y se agitaron con una solución de 2,53 g (18,3 mmol) de carbonato potásico en 20 ml de agua destilada durante 1 h a 40-50°C. Se evaporaron los disolventes y el sólido amarillo restante se secó al vacío para dar 11,3 g (99,8%) del compuesto del título.

Pureza por LC-MS >98% (MH^+ 287).

El espectro por RMN de ^1H detectó la presencia de una mezcla de formas ceto y enol: 3,80, 3,78 (2s, OMe), 3,93 (s, CH_2 forma ceto), 5,97 (d, =CH forma enol).

35

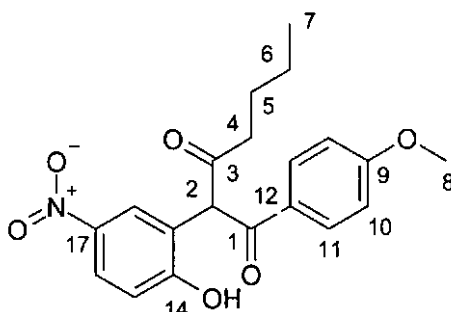
Ejemplo 2: Síntesis de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (compuesto de fórmula VII, R1 = n-butilo; R2 = OMe)

4,23 g (35,0 mmol) de cloruro de valeroilo (compuesto de fórmula VI, R1 = n-butilo) se añadieron con enfriamiento entre -10°C y 20°C a una suspensión agitada de 11,3 g (34,7 mmol) de sal potásica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 1) en 50 ml de acetona anhidra. Después de 30 minutos se terminó la reacción, controlada por RP-HPLC, y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite para separar el cloruro potásico precipitado. Se evaporó la solución a sequedad para dar 9,23 g (98%) de un aceite amarillo que cristalizó lentamente mientras reposaba a temperatura ambiente.

¹H RMN (DMSO-d₆): 0,75 (t, 3H, CH₃), 1,20, 1,45 (2 m, 4H, CH₂CH₂), 2,45 (t, 2H, CH₂C=O 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).

LC-MS: MH⁺ 372.

Ejemplo 3: Síntesis de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-1,3-heptandiona (compuesto de fórmula VIII, R1 = n-butilo; R2 = OMe)



6 ml (6,0 mmol) de una solución 1,0 M de bis-(trimetilsilil)-amida de litio en atmósfera de argón en THF anhidro se añadieron entre 5 y 10°C a 2,00 g (5,38 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro. Después de 20 minutos, la reacción se enfrió con tampón fosfato dibásico de potasio acuoso y los productos se se extrajeron con éter metil-terc-butílico. El producto del título se separó del material de partida sin reaccionar por HPLC en fase inversa (RP-HPLC). Se mezcló el producto que contenía las fracciones, se disolvió en MTBE y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del título como un sólido.

¹H RMN (DMSO-d₆): 0,82 (t, 3H, H-7), 1,25, 1,47 (2 m, 4H, H-5,6), 2,63 (m, 2H, H-4), 3,85 (s, 3H, H-8), 6,36 (s, 1H, H-2), 7,05 (2 m, 3H, Ar-H), 7,85 (m, 1H, Ar-H), 7,98, (m, 2H, Ar-H), 8,10 (m, 1H, Ar-H), 11,7 (s, 1H OH). ¹³C RMN (DMSO-d₆): 193,396 (C-1), 58,155 (C-2), 204,245 (C-3), 41,699 (C-4), 25,207 (C-5), 21,384 (C-6), 13,592(C-7), 55,575 (C-8), 163,688 (C-9), 121,639 (C-13), 161,059 (C-14), 139,257 (C-17).

LC-MS: MH^+ 372.

Ejemplo 4: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando 1,1,3,3,-tetrametilguanidina (TMG) como base
5 B (método 1)

2,00 g (5,38 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta en 2 ml de tolueno anhidro se trataron bajo enfriamiento a 15-25°C con 0,815 g (7,07 mmol) de 1,1,3,3,-tetrametilguanidina (TMG). Después de agitar durante
10 alrededor de 20 min, el aceite naranja oscuro-rojo obtenido se transfirió rápidamente a 4,0 g (44,4 mmol) de ácido metoxi-acético en agitación a 75-85°C. La solución amarilla brillante se agitó a esta temperatura durante 10 horas más hasta que el análisis RP-HPLC indicaba el consumo completo del producto intermedio 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-1,3-heptandiona (ejemplo 3). A continuación se añadió en agitación a 70-90°C una solución
15 caliente de 5,6 g (85 mmol) de hidróxido potásico (85% KOH) en 20 ml de agua y se continuó la agitación durante 15 minutos a esta temperatura. Después del enfriamiento de la mezcla en un baño de hielo, se añadieron 50 ml de MTBE en agitación y la sal potásica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona recuperada (ejemplo 1) se separó por filtración, se lavó con agua y se secó (rendimiento 0,52 g, 30%; pureza por LC-MS >99%).
20 La fase de MTBE se lavó dos veces con 10 ml de KOH 0,1 N acuoso, a continuación dos veces con 10 ml de HCl 2 N acuoso, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó inmediatamente para dar 1,09 g del compuesto del título (57%; 81% de rendimiento referido al material de partida recuperado);

^1H RMN (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),
25 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).
Pureza por LC-MS >98% (MH^+ 354)

Ejemplo 5: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina como
30 base B (método 1)

2,96 g (17,27 mmol, 1,2 equivalentes) de 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina se añadieron a 5-15°C bajo atmósfera de argón a 5,30 g (14,27 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta en 4 ml de 2-metil-tetrahidrofurano
35 anhidro. Después de 15 min el aceite naranja oscuro-rojo se transfirió rápidamente a 10,4 g (114 mmol) de ácido metoxi-acético en agitación a 75-85°C. La solución amarilla brillante se agitó a esta temperatura durante más de 12 horas hasta que el análisis RP-HPLC puso de

manifiesto el consumo completo del compuesto intermedio 1,3-dicetona (ejemplo 3). A continuación se añadió en agitación a 70-80°C una solución caliente de 14 g (0,20 mol) de hidróxido potásico (85% KOH) en 50 ml de agua y se continuó la agitación durante 5 minutos a esta temperatura.

- 5 Después de enfriar la mezcla en un baño de hielo a temperatura ambiente se añadieron en agitación 100 ml de MTBE. Se recuperó por filtración solamente una pequeña cantidad (0,1 g, 2%) de sal potásica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 1). La fase de MTBE se lavó dos veces con 20 ml de KOH 0,1 N acuoso, a continuación dos veces con 20 ml de HCl 2 N acuoso, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El
10 residuo cristalizó inmediatamente para dar 3,6 g (71%) del compuesto del título.

Ejemplo 6: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como base B (método 1)

15

- 0,62 g (4,1 mmol, 1,5 equivalentes) de 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU) se añadieron a 5-15°C bajo atmósfera de argón a 1,0 g (2,69 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta en 7 ml de metil-isobutil cetona (MIBK). Después de agitar durante alrededor de 15 min, el aceite naranja oscuro-rojo
20 obtenido se transfirió rápidamente a 5 ml (83 moles) de ácido acético en agitación a 75-85°C. La solución amarilla brillante se agitó a esta temperatura durante más de 21 horas hasta que el análisis RP-HPLC indicó el consumo completo del compuesto intermedio 1,3-dicetona (ejemplo 3). A continuación se añadieron 15 ml de NaOH 2 N acuoso, y se continuó agitando a 70-80°C durante 10 minutos más. Después de enfriar la mezcla a temperatura
25 ambiente, el producto se extrajo con 50 ml de MTBE. Se lavó dos veces la fase orgánica con 20 ml de NaOH 1 N acuoso, a continuación dos veces con 20 ml de HCl 2 N acuoso, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó inmediatamente para dar 0,65 g (68%) del compuesto del título.

- 30 Ejemplo 7: Síntesis de la sal sódica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)-etanona (compuesto de fórmula V, M = Na, R2 = Cl)

- 3,00 g (10,2 mmol) de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)-etanona (compuesto de fórmula IV, R2 = Cl), preparado según los procedimientos de la bibliografía (como se describe en los documentos US nº 3.657.350; US nº 3.577.441; C. Majdik *et al.*, *Revistade Chimie* 40 (6), 490-3 (1989) y 40 (8), 689-93 (1989) (Bucarest)), se disolvieron en 10 ml de acetona anhidra y se agitaron con una solución de 0,61 g (0,55 mmol) de carbonato potásico

en 5 ml de agua destilada durante 1 h a 40-50°C. Se evaporaron los disolventes y el sólido amarillo restante se secó al vacío para dar 3,2 g (99%) del compuesto del título.

LC-MS: MH^+ 291.

El espectro por RMN de ^1H detectó la presencia de una mezcla de formas ceto y enol:

5 4,20 (s, CH_2 forma ceto), 6,20 (d, $=CH$ forma enol).

Ejemplo 8: Síntesis de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)-etanona (compuesto de fórmula VII, $R_1 = n$ -butilo; $R_2 = Cl$)

10 1,32 g (10,7 mmol) de cloruro de valeroilo (compuesto de fórmula VI, $R_1 = n$ -butilo) se añadieron con enfriamiento entre -10°C y 20°C a una suspensión agitada de 3,2 g (10,2 mmol) de sal sódica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)-etanona (ejemplo 7) en 20 ml de acetona anhidra. Después de 30 minutos se terminó la reacción, confirmada por RP-HPLC, y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite para separar el cloruro sódico
15 precipitado. Se evaporó a sequedad la solución para dar 3,8 g (98%) del producto puro como un sólido amarillo.

^1H RMN ($DMSO-d_6$): 0,75 (t, 3H, CH_3), 1,20, 1,45 (2 m, 4H, CH_2CH_2), 2,45 (t, 2H, $CH_2C=O$ éster), 3,87 (s, 3H, OMe), 4,58 (s, 2H, CH_2), 7,67 y 8,08 (2d, 4H, Ar-H), 7,47, 8,23, 8,35 (3 m, 3H, Ar-H).

20 LC-MS: MH^+ 376

Ejemplo 9: Síntesis de 2- n -butil-3-(4-clorobenzoi)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, $R_1 = n$ -butilo, $R_2 = Cl$) utilizando 2-*terc*-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina como base B (método 1)

25

0,55 g (3,22 mol, 1,2 equivalentes) de 2-*terc*-butil-1,1,3,3,-tetrametil-guanidina se añadieron bajo atmósfera de argón a 5-15°C a 1,00 g (2,66 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)-etanona (ejemplo 8) disuelta en 4 ml de diclorometano anhidro. Después de 15 min el aceite naranja oscuro-rojo se transfirió rápidamente a 1,94 g (21,3
30 mmol) de ácido metoxi-acético en agitación a 75-85°C. La solución amarilla brillante se agitó más a esta temperatura durante la noche hasta que el análisis RP-HPLC confirmó la conversión completa del compuesto intermedio 1,3-dicetona (compuesto de fórmula VIII en la que $R_1 = n$ -butilo y $R_2 = Cl$; LC-MS: MH^+ 376). A continuación una solución de 2 g KOH en 15 ml de agua se añadió en agitación a 70-80°C, y se continuó la agitación durante 10
35 minutos a esta temperatura. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el producto se extrajo con 50 ml de MTBE. Se lavó dos veces la fase orgánica con 20 ml de NaOH 1 N acuoso, a continuación dos veces con 20 ml de HCl 2 N acuoso, se secó sobre

sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó inmediatamente para dar 0,65 g (68%) del compuesto del título.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0,80 (t, 3H, CH_3), 1,25 y 1,68 (2 m, 4H, CH_2CH_2), 2,83 (t, 2H, CH_2), 7,68 y 7,85 (2d, 4H, Ar-H), 7,96 (d, 1H, Ar-H), 8,28 (m, 2H, Ar-H).

5 LC-MS: MH^+ 358

Ejemplo 10: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-benzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$, $\text{R}_2 = 3\text{-[dibutilamino]-propoxi}$) utilizando 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina como base B (método 1)

10

a) Se preparó 4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-acetofenona a partir de 4-fluoro-acetofenona, 3-dibutilamino-propanol e hidruro sódico por el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.*, **12**, 6209-6219, 2004. Este derivado de acetofenona se transformó a continuación en 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-fenil)-etanona (compuesto de fórmula IV, $\text{R}_2 = 3\text{-[dibutilamino]-propoxi}$) en analogía a los procedimientos descritos en la bibliografía (documentos US nº 3.657.350; US nº 3.577.441; c. Majdik *et al.*, *Revistade Chimie* 40 (6), 490-3 (1989) y 40 (8), 689-93 (1989) (Bucarest)). La acilación posterior con cloruro de valeroilo (compuesto de fórmula VI, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$) análogamente a como se describe en el ejemplo 2 proporcionó la 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-fenil)-etanona (compuesto de fórmula VII, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$; $\text{R}_2 = 3\text{-[dibutilamino]-propoxi}$).

b) 1,60 g (3,04 mmol) 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-fenil)-etanona (compuesto de fórmula VII, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$; $\text{R}_2 = 3\text{-[dibutilamino]-propoxi}$) disuelto en 4 ml de diclorometano anhidro se trataron con enfriamiento a 15-25°C con 0,57 g (3,34 mmol) de 2-terc.-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina. Después de 15 min el aceite naranja oscuro-rojo se transfirió rápidamente a 2,21 g (24,3 mmol) de ácido metoxi-acético en agitación a 75-85°C. La solución amarilla brillante se agitó a esta temperatura durante 12 horas más hasta que el análisis RP-HPLC confirmó el consumo completo del compuesto intermedio 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-fenil)-1,3-heptandiona (compuesto de fórmula VIII en la que R_1 es n-butilo y R_2 es 3-[dibutilamino]-propoxi, LC-MS: MH^+ 527). A continuación se añadió en agitación a 70-90°C una solución caliente de 3,12 g (47,3 mmol) de hidróxido potásico (85% KOH) en 20 ml de agua y se continuó la agitación durante 10 minutos a esta temperatura. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con NaOH acuoso diluido, tampón de fosfato dibásico de potasio acuoso y salmuera, y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice

por filtración rápidamente con acetato de etilo como eluyente para dar 0,80 g (52%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (DMSO- d_6): 0,82 (3t, 9H, CH_3), 1,20-1,40 (m, 10H, CH_2), 1,68 (m, 2H, 2-butyl CH_2), 1,85 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,35 (m, 4H, CH_2N), 2,53 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,84 (t, 2H, Ar- CH_2), 4,13 (t, 2H OCH_2), 7,08 y 7,80 (2d, 4H, Ar-H), 7,93 (m, 1H, Ar-H), 8,25 (m, 2H, Ar-H).

LC-MS: MH^+ 509

Ejemplo 11: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando tetracloruro de titanio (método 2)

Se añadieron entre -10°C y 0°C bajo atmósfera de argón, 30 ml (30 mmol, 1,1 equivalentes) de una solución 1 M de TiCl_4 en diclorometano to 10,0 g (26,9 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta in 15 ml de diclorometano anhidro y 5,45 g (53,9 mmol, 2 equivalentes) de trietilamina. Después de agitar la mezcla a $38-39^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de HCl 1 N acuoso y 50 ml de MTBE. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con 30 ml de NaOH 1 N acuoso, 30 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó para dar 9,4 g (99%) del compuesto del título.

Ejemplo 12: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando cloruro de cinc (método 2)

Se añadieron a $0-10^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de argón, 15,4 ml (15,4 mmol, 1,1 equivalentes) de una solución 1 M de ZnCl_2 en éter dietílico a 5,21 g (14,0 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta en 15 ml de diclorometano anhidro y 2,13 g (21,0 mmol, 1,5 equivalentes) de trietilamina. Después de agitar la mezcla a $38-39^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de HCl 1 N acuoso y 30 ml de MTBE. La fase orgánica se separó y se lavó a fondo con NaOH 2 N acuoso a 40°C durante 20 minutos, a continuación con 20 ml de HCl 1 N acuoso a temperatura ambiente y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó para dar 3,50 g (71%) del compuesto del título.

Ejemplo 13: Síntesis en un recipiente de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) a partir de la sal potásica (ejemplo 1) utilizando tetracloruro de titanio (método 2)

0,23 g (1,89 mmol, 1,1 equivalentes) de cloruro de valerolilo (compuesto de fórmula V, R2 = n-butilo) se añadieron a temperatura ambiente a una suspensión agitada de 0,56 g (1,72 mmol) de sal potásica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 1) en 10 ml de diclorometano anhidro. Después de 14 horas se añadieron 0,21 g (2,07 mmol, 1,2 equivalentes) de trietilamina y a continuación 1,89 ml de una solución 1 M de TiCl₄ en diclorometano (1,89 mmol, 1,1 equivalentes). Después de agitar la mezcla a 40°C durante la noche el análisis LC-MS confirmó la casi completa conversión. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de HCl 1 N acuoso y 30 ml de MTBE. La fase orgánica se separó y se lavó a fondo con NaOH 2 N acuoso a 40°C durante 20 minutos, a continuación con 10 ml de HCl 1 N acuoso a temperatura ambiente y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó para dar 0,48 g (79%) del compuesto del título.

Ejemplo 14: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-clorobenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = Cl) utilizando tetracloruro de titanio (método 2)

Se añadieron a -15°C bajo atmósfera de argón, 0,28 ml (2,13 mol, 2 equivalentes) de diisopropiletilamina y 1,3 ml (1,3 mmol, 1,2 equivalentes) de una solución 1 M de TiCl₄ en diclorometano a -15°C a 0,40 g (1,06 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)-etanona (ejemplo 8) disuelta en 5 ml de 1,2-diclorometano anhidro. Después de calentar la mezcla durante 4 h a 80°C, el análisis LC-MS confirmó la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de HCl 1 N acuoso y 30 ml de MTBE. La fase orgánica se separó y se lavó a fondo con NaOH 2 N acuoso a 40°C durante 20 minutos, a continuación con 10 ml de HCl 1 N acuoso a temperatura ambiente y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó para dar 0,34 g (89%) del compuesto del título.

Ejemplo 15: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) (método 3)

0,56 g (3,26 mmol, 1,2 equivalentes) de 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina se añadieron a 5-15°C bajo atmósfera de argón a 1,00 g (2,69 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta en 5 ml de diclorometano anhidro. Después de agitar durante 20 min, se añadieron 20 ml de solución acuosa de HCl 0,5 M y 50 ml de MTBE. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó para dar cuantitativamente la 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-1,3-heptandiona en bruto (compuesto de fórmula VIII, R1 = n-butilo; R2 = OMe) que se purificó más por cromatografía RP para dar 0,7 g

(70%) del material puro. Esta 1,3-dicetona se hizo reaccionar con 0,38 g de trietilamina (3,8 mmol, 2 equivalentes) y 0,44 g de TiCl_4 (2,2 mmol, 1,2 equivalentes) en diclorometano exactamente como se describe en el ejemplo 11 para dar 0,65 g (98% referido a la 1,3-dicetona) del compuesto del título.

5

Ejemplo 16: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$, $\text{R}_2 = \text{OMe}$) utilizando acetato de tetrametilamonio como base B (método 1)

- 10 Se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón 1,60 g (4,31 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) y 0,80 g (5,41 mmol; 1,25 equivalentes) de acetato de tetrametilamonio (90% de calidad técnica). La solución naranja oscuro-rojo se transfirió rápidamente a 5,0 g (83 mmol) de ácido acético en agitación a 85°C. La solución amarilla brillante se agitó más a esta temperatura durante 14
- 15 horas. La mezcla se evaporó hasta un aceite amarillo y se trató con una solución caliente de 3,0 g (45 mmol) de hidróxido potásico (KOH al 85%) en 10 ml de agua durante 15 minutos. Después de la dilución con 30 ml de MTBE y 20 ml de agua fría, la sal potásica precipitada de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 1) se recuperó por filtración (rendimiento 0,30 g, 21%). La fase de MTBE se lavó dos veces con 10 ml de NaOH 0,1 N
- 20 acuoso, a continuación dos veces con 10 ml de HCl 2 N acuoso, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en metanol para dar 0,80 g del compuesto del título (rendimiento 53% y 67% referido al material de partida recuperado).

Ejemplo 17: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de

25 fórmula I, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$, $\text{R}_2 = \text{OMe}$) utilizando cloruro de aluminio (método 2)

- Se agitaron durante 48 horas a 90°C bajo atmósfera de argón 0,51 g (1,37 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2), 0,44 g (3,30 mmol) de cloruro de aluminio (AlCl_3) y 0,41 g (4,00 mmol) de trietilamina en 4 ml de 1,2-dicloroetano
- 30 anhidro. La mezcla se absorbió en 5 ml de HCl 1 N y 10 ml de MTBE, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento 0,45 g, 93%) que cristalizó inmediatamente.

Ejemplo 18: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de

35 fórmula I, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$, $\text{R}_2 = \text{OMe}$) utilizando valerato de 1-butil-3-metil-imidazolio o acetato de 1-butil-3-metil-imidazolio como base B (método 1)

Se preparó la sal valerato de manera análoga a los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 6 en la publicación de patente WO 2006021304 utilizando ácido valérico en lugar de ácido acético. Se añadieron 3,00 g (8,08 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona bajo atmósfera de argón (ejemplo 2) a 2,00 g (8,00 mmol) de valerato de 1-butil-3-metil-imidazolio a 75°C. Después de agitar la solución durante 2 horas a esta temperatura, la mezcla se combinó con 3 ml de ácido acético, se agitó durante 1 hora a esta temperatura, se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió con 10 ml de agua y 20 ml de MTBE. Se lavó una vez la fase orgánica con 10 ml de agua y 10 ml de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (heptano/ácido acético como eluyente) para dar 1,36 g (48%) del compuesto del título cristalino.

La reacción se realizó también utilizando 0,14 g (0,59 mmol) del acetato de 1-butil-3-metil-imidazolio disponible en el mercado con 0,11 g (0,29 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) en las mismas condiciones de reacción descritas en el ejemplo 18. Comparando el cromatograma de LC-MS de la mezcla de reacción en bruto con el cromatograma obtenido a partir de la reacción con valerato de 1-butil-3-metil-imidazolio se sacó la conclusión que ambos métodos suministraban el compuesto de interés con rendimiento similar.

20

Ejemplo 19: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando tetracloruro de hierro (método 2)

Un matraz equipado con un condensador Dean-Stark se cargó con 20 ml de tolueno anhidro, 2,00 g (10,7 mmol, 2 equivalentes) de tri-n-butilamina, 2,00 g (5,39 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) y 0,05 g (0,30 mmol, 0,05 equivalentes) de FeCl₃ anhidro. La mezcla se mantuvo a la temperatura de reflujo mientras se eliminaba algo de tolueno durante la reacción. Después de 2,5 horas el análisis RP-HPLC confirmó la conversión cuantitativa del compuesto de partida en el compuesto del título. La mezcla se absorbió en 20 ml de HCl 1 N y 20 ml de MTBE, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el compuesto del título (rendimiento: 1,90 g, 99%).

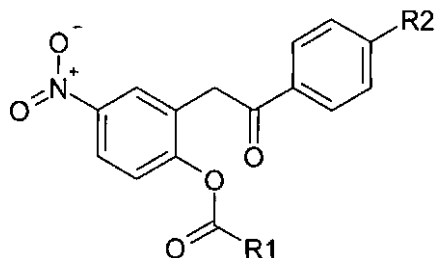
Ejemplo 20: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando dicloruro de manganeso (método 2)

35

Se cargó un matraz equipado con un condensador Dean-Stark con 20 ml de tolueno anhidro, 2,00 g (10,7 mmol, 2 equivalentes) de tri-n-butilamina, 2,00 g (5,39 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) y 0,06 g (0,47 mmol, 0,04 equivalentes) de MnCl_2 anhidro. La mezcla se mantuvo a la temperatura de reflujo mientras se eliminaba algo de tolueno durante la reacción. Después de 2,5 horas el análisis RP-HPLC confirmó la conversión cuantitativa del compuesto de partida en el compuesto del título. La mezcla se absorbió en 20 ml de HCl 1 N y 20 ml de MTBE, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el compuesto del título (rendimiento: 1,90 g, 99%).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula VII,



VII

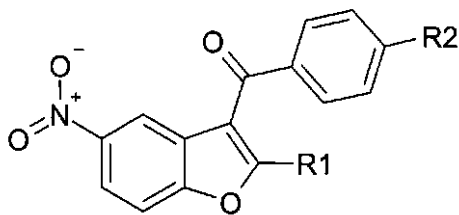
en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br o OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂;

y una de sus sales.

2. UN procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



I

en la que

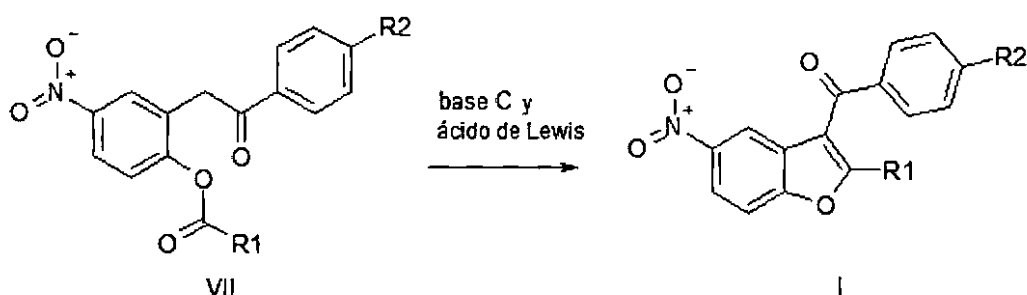
R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br o OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂;

y una de sus sales;

que comprende

- hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con una base C y un ácido de Lewis, en la que R1 y R2 en el compuesto de fórmula VII son cada uno como se define en la fórmula I.

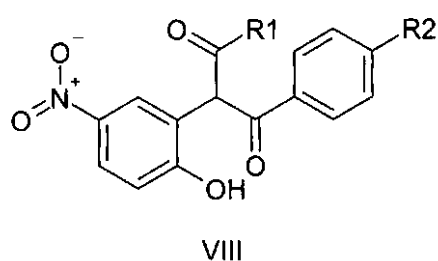


3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que

la base C es trietilamina, tri-n-butilamina, tri-n-propilamina, N-metilimidazol, diisopropiletilamina o aspartaína;

y el ácido de Lewis es tetracloruro de titanio (TiCl_4), cloruro de aluminio (AlCl_3), cloruro de cinc (ZnCl_2), bromuro de cinc (ZnBr_2), cloruros de hierro (FeCl_2 y FeCl_3), acetilacetatos de hierro ($\text{Fe}[\text{acac}]_2$ y $\text{Fe}[\text{acac}]_3$), acetatos de hierro ($\text{Fe}[\text{OAc}]_2$ y $\text{Fe}[\text{OAc}]_3$), dicloruro de manganeso (MnCl_2), dibromuro de manganeso (MnBr_2), acetatos de manganeso ($\text{Mn}[\text{OAc}]_2$ y $\text{Mn}[\text{OAc}]_3$), acetilacetatos de manganeso ($\text{Mn}[\text{acac}]_3$ y $\text{Mn}[\text{acac}]_2$), tetracloruro de circonio (ZrCl_4), triflato de escandio ($\text{Sc}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$), tricloruro de escandio (ScCl_3), tetracloruro de estaño (SnCl_4), triflato de bismuto ($\text{Bi}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$), triflato de indio ($\text{In}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$) y tricloruro de cerio (CeCl_3).

4. Un compuesto de fórmula VIII



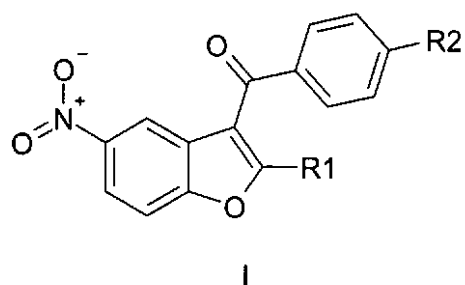
20 en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; y una de sus sales.

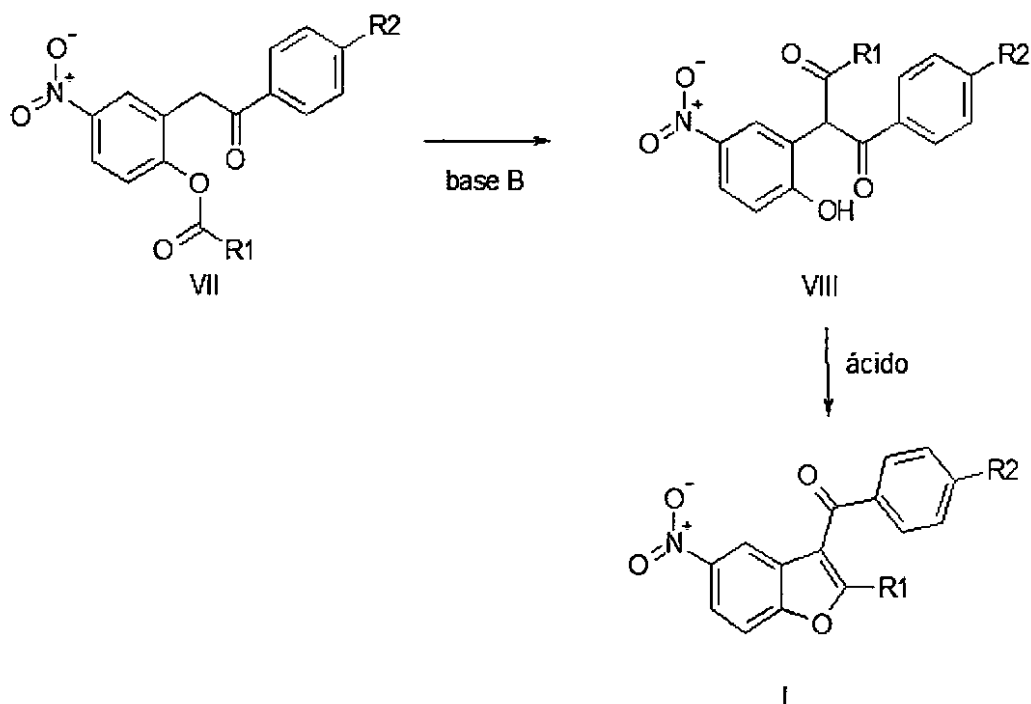
5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I

37



en la que

- R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;
- 5 R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; y una de sus sales; que comprende



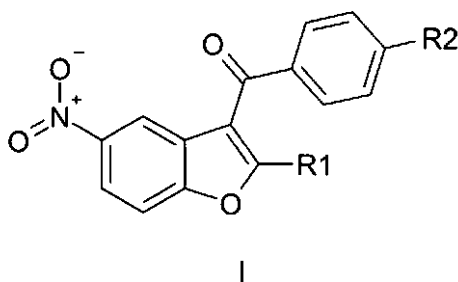
- 10 a) tratamiento del éster de fórmula VII con una base B que proporciona la 1,3-dicetona de fórmula VIII;
- b) calentamiento de la 1,3-dicetona de fórmula VIII en un ácido proporcionando el compuesto de fórmula I;
- en la que, en los compuestos de fórmulas VII y VIII R1 y R2 son cada uno como se definen
- 15 en la fórmula I.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5 en el que
la base B es carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidruro sódico,
hidruro potásico, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio,
terc-butoxido de sodio o de potasio, terc-pentóxido de sodio o de potasio,
5 diisopropilamida de litio, hidróxido o acetato de tetraalquilamonio en el que
alquilo en cada resto de alquilo es independientemente de cada otro resto
metilo, etilo, propilo, butilo o decilo y en el que uno o más restos alquilo
pueden sustituirse por bencilo, un carboxilato de 1,3-dialquil-imidazolio, en el
que cada resto alquilo es independientemente de cada metilo, etilo, propilo o
10 butilo y en el que carboxilato es acetato, propionato, butirato, pivaloato o
valerato, 1,1,3,3,-tetrametil-guanidina, 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametil-
guanidina, 1,1,2,3,3-pentametilguanidina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno,
1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo [4.4.0]dec-5-eno,
1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno o 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-
15 perhidro-1,3,2-diazafosforina;
y
el ácido es ácido acético, ácido 2-cloro-acético, ácido metoxi-acético, ácido propiónico,
ácido butírico, ácido valérico o ácido pivalico o una mezcla de al menos 2 de
susodichos ácidos.

7. Un procedimiento según las reivindicaciones 5 y/o 6, en el que el compuesto de
fórmula VIII se aísla y a continuación se hace reaccionar con un ácido.

8. Un procedimiento según las reivindicaciones 5 y/o 6, en el que el compuesto de
25 fórmula VIII se prepara *in situ* y a continuación se hace reaccionar con un ácido.

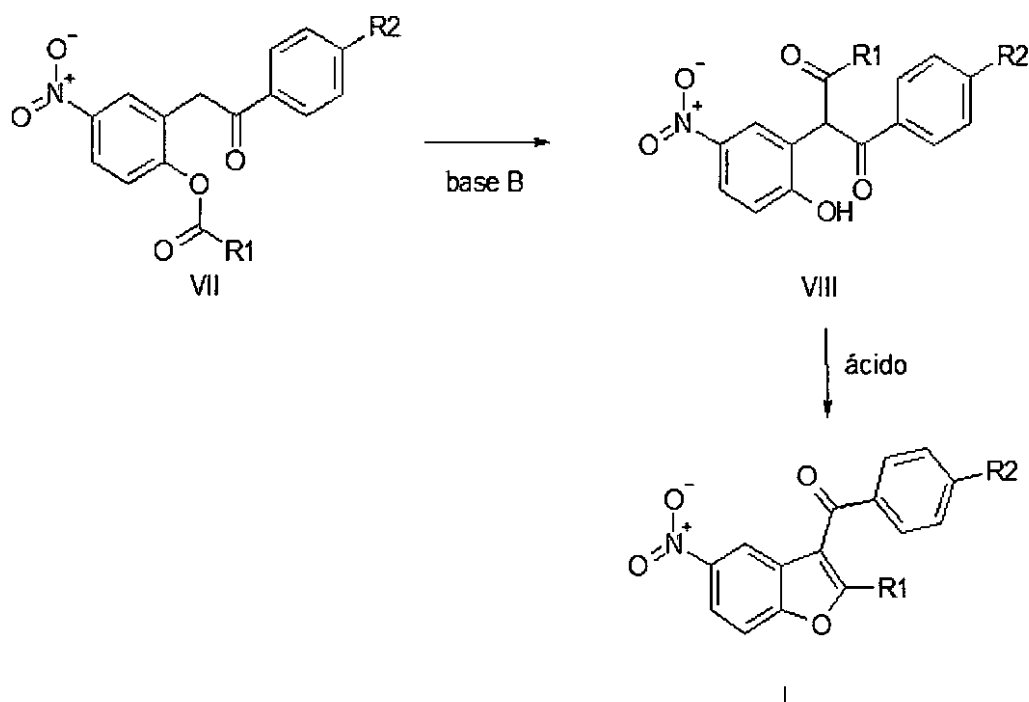
9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



en la que

- 30 R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo
con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; y una de sus sales; que comprende



- 5 a) tratamiento del éster de fórmula VII con una base B que proporciona la 1,3-dicetona de fórmula VIII;
- b) transformación de la 1,3-dicetona de fórmula VII en el compuesto de fórmula I utilizando una base C en combinación con un ácido de Lewis;
- en la que, en los compuestos de fórmulas VII y VIII R1 y R2 son cada uno como se definen
- 10 en la fórmula I.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9 en el que

la base B

15

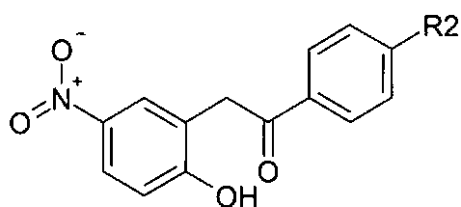
20

es carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, terc-butóxido de sodio o de potasio, terc-pentóxido de sodio o de potasio, diisopropilamida de litio, hidróxido o acetato de tetraalquilamonio en el que alquilo en cada resto de alquilo es independientemente de cada otro resto metilo, etilo, propilo, butilo o decilo y en el que uno o más restos alquilo pueden sustituirse por bencilo, un carboxilato de 1,3-dialquil-imidazolio, en el que cada resto alquilo es independientemente de cada metilo, etilo,

- propilo o butilo y en el que carboxilato es acetato, propionato, butirato, pivaloato o valerato, 1,1,3,3,-tetrametil-guanidina, 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina, 1,1,2,3,3-pentametilguanidina, 1,5-diaza-biciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno o 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina;
- la base C es trietilamina, tri-n-butilamina, tri-n-propilamina, N-metilimidazol, diisopropiletilamina o asparteína;
- 10 y el ácido de Lewis es tetracloruro de titanio (TiCl_4), cloruro de aluminio (AlCl_3), cloruro de cinc (ZnCl_2), bromuro de cinc (ZnBr_2), cloruros de hierro (FeCl_2 y FeCl_3), acetilacetatos de hierro ($\text{Fe}[\text{acac}]_2$ y $\text{Fe}[\text{acac}]_3$), acetatos de hierro ($\text{Fe}[\text{OAc}]_2$ y $\text{Fe}[\text{OAc}]_3$), dicloruro de manganeso (MnCl_2), 15 dibromuro de manganeso (MnBr_2), acetatos de manganeso ($\text{Mn}[\text{OAc}]_2$ y $\text{Mn}[\text{OAc}]_3$), acetilacetatos de manganeso ($\text{Mn}[\text{acac}]_3$ y $\text{Mn}[\text{acac}]_2$), tetracloruro de circonio (ZrCl_4), triflato de escandio ($\text{Sc}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$), tricloruro de escandio (ScCl_3), tetracloruro de estaño (SnCl_4), triflato de bismuto ($\text{Bi}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$), triflato de indio ($\text{In}[\text{OSO}_2\text{CF}_3]_3$) y tricloruro de 20 cerio (CeCl_3).

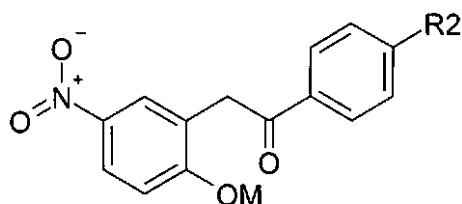
11. Un procedimiento según las reivindicaciones 9 y/o 10, en el que el compuesto de fórmula VIII se aísla y a continuación se hace reaccionar con una base C y un ácido de Lewis.
- 25 12. Un procedimiento según las reivindicaciones 9 y/o 10, en el que el compuesto de fórmula VIII se prepara *in situ* sin aislarse y a continuación se hace reaccionar con una base C y un ácido de Lewis.
- 30 13. Un procedimiento según una o más de las reivindicaciones 2, 3 y 5 a 12, que comprende, además, la etapa de reciclado de la cantidad potencialmente restante de compuestos sin reaccionar de fórmulas VII y VIII en la mezcla de reacción por hidrólisis alcalina con bases acuosas en forma de la 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-aril-etanona respectiva de fórmula IV

41



IV

o la correspondiente sal sódica o potásica de fórmula V

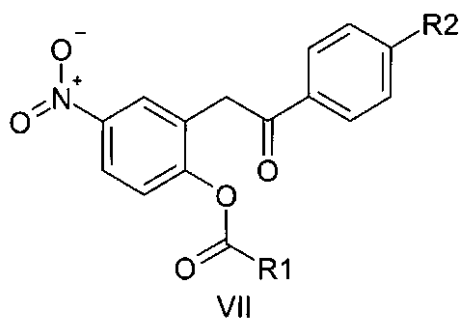


V

en la que, en los compuestos de las fórmulas IV y V, R2 es como se define en la fórmula I.

5

14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula VII

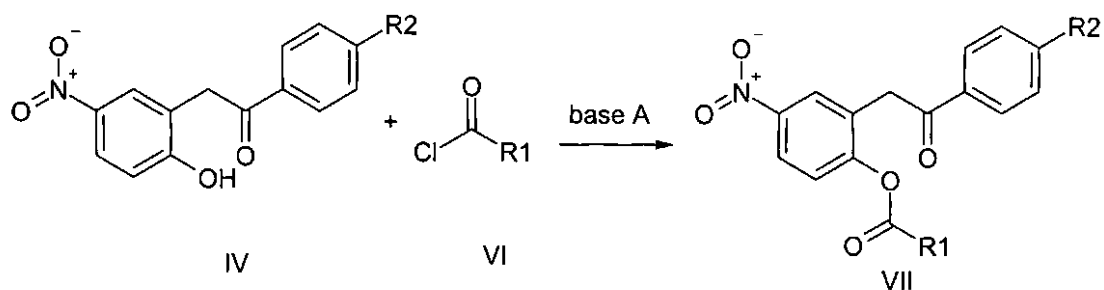


VII

en la que

- R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;
- R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;
- y una de sus sales;
- que comprende

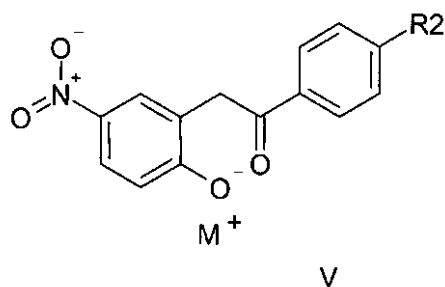
42



hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el éster de fórmula VII;

- 5 en la que en el compuesto de fórmula intervalo, R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula VII.

15. Un compuesto de fórmula V



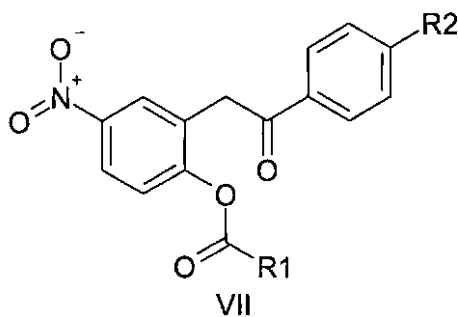
- 10 en la que

R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$

y

M es Na o K

- 15 16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula VII

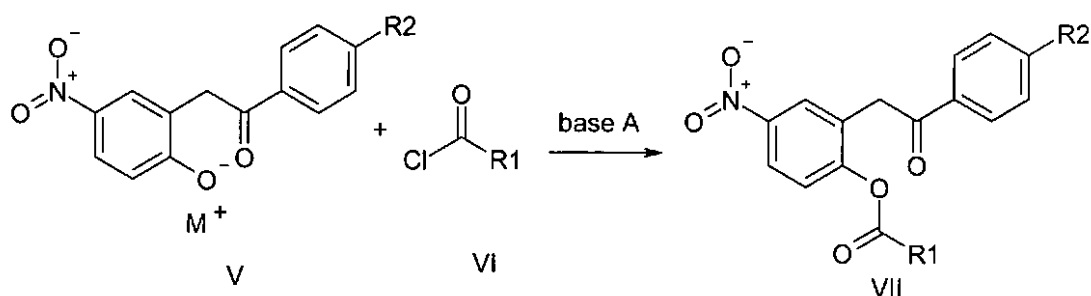


en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

- 20 R2 es metoxi, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

y una de sus sales;
que comprende



- 5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el éster de fórmula VII;
en la que, en el compuesto de fórmulas IV, R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula VII y M es Na o K.
- 10 17. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 ó 16, en el que la base A es trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-butilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, NaOH, KOH, Na₂CO₃ y K₂CO₃. En una realización la base A es preferentemente Na₂CO₃ y K₂CO₃.

Resumen

Procedimiento para la producción de benzofuranos

5

Un procedimiento para la producción de 2-alkil-3-aryl-5-nitrobenzofuranos por acilación de 2-(2-hidroxí-5-nitrofenil)-1-aryl-etanonas y posterior tratamiento de los ésteres con combinaciones de bases y ácidos protónicos o ácidos de Lewis. Este procedimiento puede utilizarse para la producción de Dronedarona. Además, se proporcionan nuevos

10 compuestos intermedios para la preparación de Dronedarona.

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/057270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C205/43 C07D307/80 A61K31/343 A61P9/06 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) C07C 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, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/040120 A (ISP INVESTMENTS INC [US]; GUTMAN ARIE L [IL]; NISNEVICH GENNADY [IL];) 15 May 2003 (2003-05-15) the whole document	1-15
A	MAJDIK ET AL: "Cyclization of hydroxybenzyl phenyl ketones in benzofuran derivatives /// Studiul reactiei de ciclizare a orto-hidroxibenzilfenilcetonelor in benzofuran derivati" REVISTA DE CHIMIE, BUCHAREST, RO, vol. 36, no. 8, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 760-761, XP009124131 ISSN: 0034-7752 Scheme 2 & Table 2, compound 2 with X=F or X=Cl	14
☒ 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. "Δ" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 August 2010		22/09/2010
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 Sarakinos, Georgios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/057270

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROGER ADAMS ET AL: "Quinone Imides. XXXIX. Adducts of Quinone Monoimides and Conversion of Active Methylene Adducts to Benzofurans" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 78, no. 3, 1956, pages 658-663, XP002550683 page 661, Table II, 3rd entry pages 661-662, Methods A-D -----	1-15
A	WO 2009/044143 A (CAMBREX KARLSKOGA AB [SE]; EKLUND LARS [SE]) 9 April 2009 (2009-04-09) the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/057270

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03040120	A	15-05-2003	US	2005049302 A1	03-03-2005
WO 2009044143	A	09-04-2009	EP	2200993 A2	30-06-2010

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)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference SD 41383 / GBL	
International application No. PCT/EP2010/057270	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 e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

Facsimile No. +41 22 338 82 70



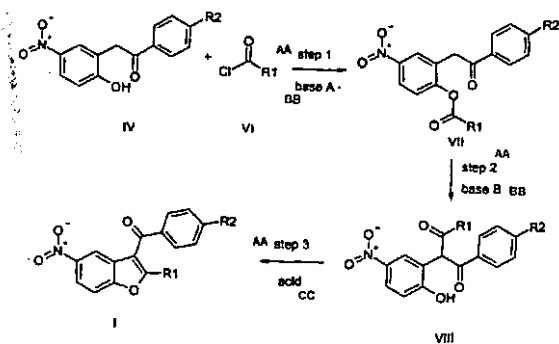
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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: C07C 205/043
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) SANOFI
(30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 09290395.4 27/05/2009 EP 61/244,550 22/09/2009 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 de presentación de la solicitud: 26/05/2010 No. de solicitud PCT/EP2010/057270	Fecha: 02/12/2010 N° publicación: WO 2010/136500 A1
(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE BENZOFURANOS	

Resumen:

Un procedimiento para la producción de 2-alkil-3-aroil-5-nitrobenzofuranos por acilación de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-aryl-etanonas y posterior tratamiento de los ésteres con combinaciones de bases y ácidos protónicos o ácidos de Lewis. Este procedimiento puede utilizarse para la producción de Dronedarona. Además, se proporcionan nuevos compuestos intermedios para la preparación de Dronedarona.



Sobre
con
Artes

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 123940

Bogotá D.C., Diciembre 21 de 2011 - 10:56:37

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	427470890	21/12/2011	9.271.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	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. 11-177480- -00000-0000

Fecha: 2011-12-23 10:55:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

COLO: 00751- 841 - 031 - 6

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

Diciembre 21 de 2011 - 10:56:42

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 117677

Bogotá D.C., Diciembre 05 de 2011 - 07:29:31

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	411754512	02/12/2011	57.421.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SIGNOS DISTINTIVOS	160.000.00	160.000.00
				\$160.000.00

SON: **CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177480-00000-0000

Fecha: 2011-12-23 10:55:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

COLO: 00751-841-031-6

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

Diciembre 5 de 2011 - 07:29:43

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 123952

Bogotá D.C., Diciembre 21 de 2011 - 10:56:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

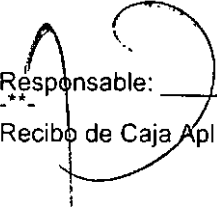
*** Soporte del Pago ***

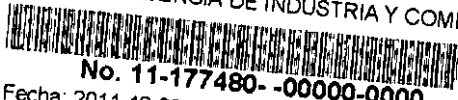
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470890	21/12/2011	9.271.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00
				\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-177480- -00000-0000
Fecha: 2011-12-23 10:55:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

Colo: 00751-841-031-6.

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 122686
		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	50005-01-09 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. 11-177480- -00000-0000
Fecha: 2011-12-23 10:55:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

0020: 00751-841-031-6

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 122687
		Bogotá D.C., Diciembre 16 de 2011 - 18:38:37

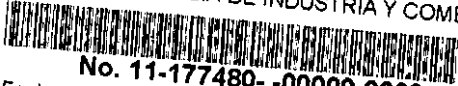
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** 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	50005-01-09 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. 11-177480- -00000-0000
Fecha: 2011-12-23 10:55:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

COLO: 00751-841-031-6.



No. 11-177480- -00000-0000

Fecha: 2011-12-23 10:55:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

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 ☐