

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ PROCESO FOTOQUÍMICO PARA PREPARAR ARTEMISININA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARÍS, 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. 12-048458- -00000-0000

Fecha: 2012-03-22 11:18:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

5n

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

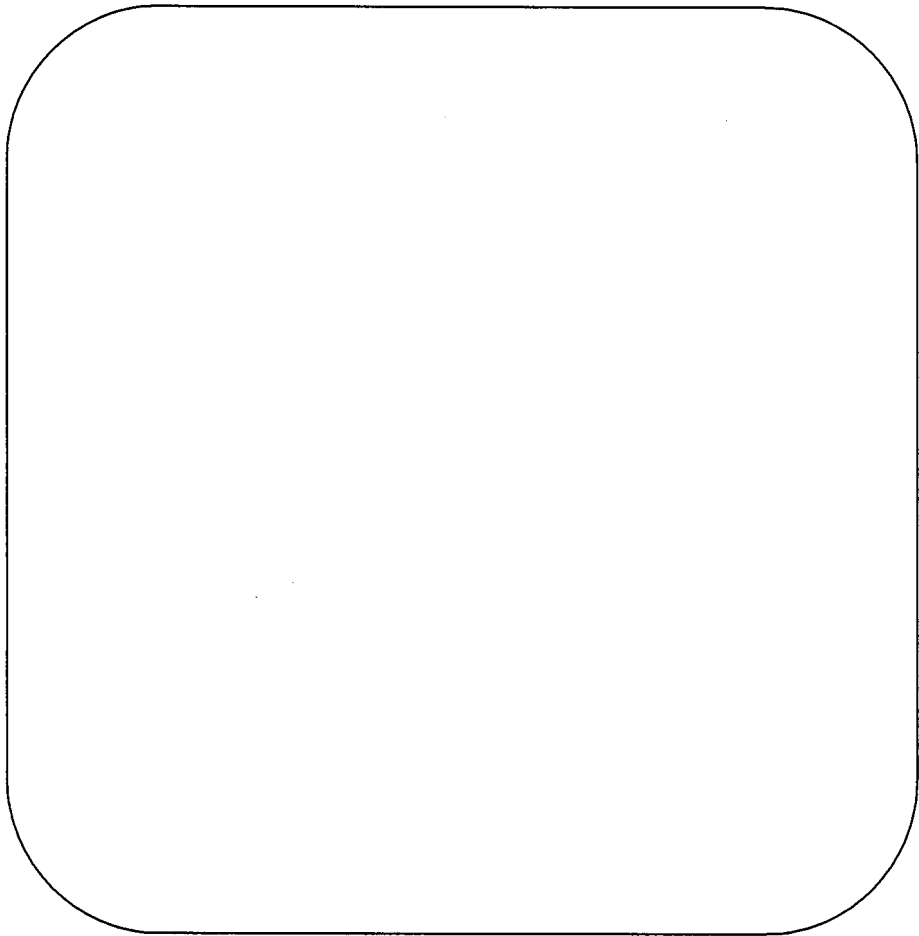
ENTRADA EN FASE NACIONAL

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: 54 rue La Boétie F-75008 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. Jildaz DHAINAUT c/o Sanofi-Aventis, 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia 2. Alain DLUBALA c/o Sanofi-Aventis, 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia 3. Ronan GUEVEL c/o Sanofi-Aventis, 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia 4. Alain MEDARD c/o Sanofi-Aventis, 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia 5. Gilles ODDON c/o Sanofi-Aventis, 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia 6. Nicolas RAYMOND c/o Sanofi-Aventis, 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia 7. Jöel TURCONI c/o Sanofi-Aventis, 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia	
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2010/062811</u> Fecha: <u>01 de septiembre de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2011/026865 A1</u> Fecha: <u>10 de marzo de 2011</u>	
6 Título (54)	<u>PROCESO FOTOQUÍMICO PARA PREPARAR ARTEMISININA</u>	

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 493/022</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen <u>EP</u>	(32) Fecha <u>01 de septiembre de 2009</u>
		(31) Número de Solicitud <u>09305805.5</u>	
9 Comprobante de pago No.: <u>12-0024977</u> Comprobante de pago No.: <u>12-0024947</u> Comprobante de pago No.: <u>12-0022762</u>		Fecha: <u>12 de marzo de 2012</u> Fecha: <u>12 de marzo de 2012</u> Fecha: <u>05 de marzo de 2012</u>	
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo.			
☒ Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$390.000.oo.			
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☐ Poder de			
☐ 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 2011/026865 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 :

Luз Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/026865 A1

Descripción:

Páginas 35 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de nombre y dirección de la sociedad solicitante.

4. ☒ Extracto de publicación.

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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 March 2011 (10.03.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/026865 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 493/22 (2006.01) C07C 69/96 (2006.01)

(74) Agent: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/062811

(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.

(22) International Filing Date:
1 September 2010 (01.09.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09305805.5 1 September 2009 (01.09.2009) EP

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

(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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DHAINAUT, Jildaz [FR/FR]; C/O SANOFI AVENTIS, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). DLUBALA, Alain [FR/FR]; C/O SANOFI AVENTIS, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). GUEVEL, Ronan [FR/FR]; C/O SANOFI AVENTIS, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). MEDARD, Alain [FR/FR]; C/O SANOFI AVENTIS, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). ODDON, Gilles [FR/FR]; C/O SANOFI AVENTIS, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). RAYMOND, Nicolas [FR/FR]; C/O SANOFI AVENTIS, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). TURCONI, Joël [FR/FR]; C/O SANOFI AVENTIS, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

WO 2011/026865 A1

(54) Title: PHOTOCHEMICAL PROCESS FOR PRODUCING ARTEMISININ

(57) Abstract: Provided is a new photochemical process for preparing artemisinin. Also provided are certain dihydroartemisinic acid derivatives useful for preparing artemisinin.

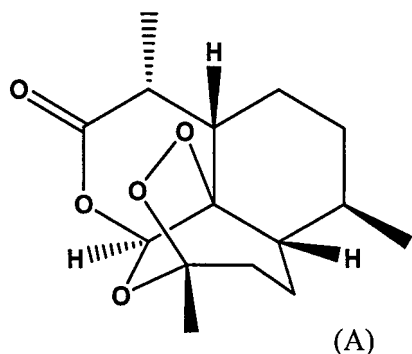
PROCESO FOTOQUÍMICO PARA PREPARAR ARTEMISININA

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente solicitud reivindica el derecho de prioridad de la solicitud de patente europea No. 09305805.5, presentada con fecha 1° de septiembre de 2009.

La invención proporciona un nuevo proceso fotoquímico para preparar artemisinina y determinados compuestos derivados de ácido dihidroartemisínico útiles para preparar artemisinina.

La artemisinina, un componente terapéuticamente activo del tradicional fármaco chino Qinghao (*Artemisia annua* L.), es una lactona sesquiterpénica que porta un grupo peroxi. La estructura química de la artemisinina se muestra en la siguiente fórmula (A):



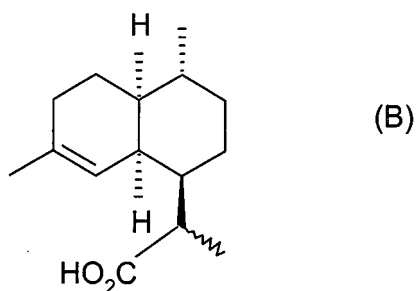
La artemisinina no sólo tiene un excelente efecto anti-malaria, sino que también tiene una actividad efectiva anti-parasítica frente a otros parásitos tales como *Schistosoma japonicum* etc. Adicionalmente, se ha descubierto que la artemisinina es inmunosupresora, y que se usó en un ensayo clínico para tratar lupus eritematoso con resultados

prometedores. Con el desarrollo de trabajo de investigación asociado, se descubrió que el artesunato, un compuesto derivado de la artemisinina, tiene una actividad inmunosupresora más marcada que la artemisinina. Puede lograr mejores efectos terapéuticos en el tratamiento de lupus eritematoso y en algunas enfermedades de la piel.

A partir de algunos estudios se puede decir que la artemisinina o sus compuestos derivados pueden desempeñar un papel en el tratamiento del cáncer.

Por lo tanto, la artemisinina es un compuesto útil, y existe una necesidad de contar con un proceso fácil para la preparación de la misma.

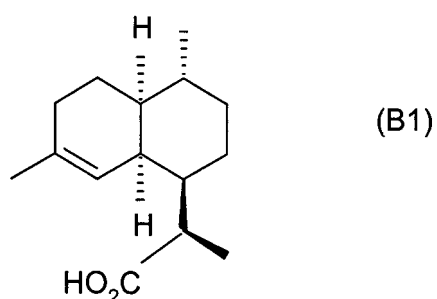
Se han divulgado diferentes rutas sintéticas en el arte respectivo, en donde los ácidos dihidroartemisínicos (DHAA) de la fórmula (B)



o compuestos derivados de DHHA, en particular, ésteres de los mismos, se usan como compuestos de partida (Tetrahedron 2002 (58), 909-923). Estos compuestos derivados de DHAA se usan en un método que comprende, entre otras etapas, su fotooxidación con un fotosensibilizador. Se realizan otras transformaciones con el fin de producir la artemisinina. En particular, hidroperóxidos

alílicos obtenidos después de la fotooxidación son sometidos a restructuración en un solvente aprótico polar.

Un diastereoisómero de DHAA se representa mediante la fórmula (B1)



En Tetrahedron Letters, 1993 (34), 4435-4438 se divulga un proceso donde se usa oxidación fotoquímica en una etapa temprana para obtener un compuesto intermedio sintético (compuesto 4) de artemisinina en la tercera etapa de un proceso que comprende 16 etapas. Dicho documento también divulga ésteres de metilo de DHAA al término del proceso.

Sin embargo, los procesos sintéticos del arte previo que se basan en DHAA o ésteres de metilo de DHAA tienen, en particular, las siguientes desventajas:

- la preparación de éster de DHAA con métodos clásicos es menos efectiva o necesita el uso de reactivos costosos o inseguros;

- la artemisinina finalmente obtenida a partir de DHAA o ésteres de DHAA no es estable, debido a la presencia en el medio de subproductos obtenidos mediante reacciones secundarias, tales como apertura de anillo, cuando se lleva a cabo el proceso;

y

- 9
- el rendimiento de la artemisinina obtenida es bajo.

Asimismo, los métodos divulgados en el arte involucran numerosas etapas que pueden hacerlas inaplicables para escala industrial.

Recientemente se ha descubierto que al usar compuestos derivados de ácido dihidroartemisínico, donde la función del ácido carboxílico es activada por grupos de activación específicos, puede ser posible obtener artemisinina mediante un proceso fotoquímico un solo tubo con un rendimiento elevado, disminuyendo los costos de producción.

Se ha descubierto que el uso de estos grupos de activación y de parámetros de reacción específicamente diseñados puede proporcionar una o más de las siguientes ventajas:

- el uso de compuestos derivados de DHAA como material de partida puede limitar la formación de subproductos indeseados mediante reacciones de interferencia, tales como lactonización;

- la cinética de la reacción puede aumentarse al usar estos compuestos derivados activados cuando los grupos de activación actúan mejor como grupos salientes, en comparación con DHAA o ésteres de DHAA; y

- la preparación de compuestos derivados activados de DHAA puede ser un proceso simple de una etapa y cuantitativo.

Con el fin de lograr un proceso adecuado para preparar artemisinina, se han estudiado los procesos del arte previo para analizar y cuantificar los subproductos indeseados obtenidos, en particular con respecto a la cinética de su formación, para prevenir su aparición y favorecer la formación de artemisinina.

En este estudio se descubrió que era posible controlar la formación de diferentes compuestos intermedios de reacción al subir gradualmente la temperatura durante el proceso. El producto de partida se convirtió en un primer compuesto de partida sintético a una baja temperatura (inferior a 0°C), que luego se sometió a una conversión en un segundo compuesto intermedio sintético a 0°C. Subir la temperatura en una etapa posterior permitió la transformación completa de este segundo compuesto intermedio sintético en artemisinina.

Por consiguiente, se descubrió que era posible optimizar el proceso usando niveles de temperatura determinados con el fin de limitar la formación de subproductos indeseados y aumentar el rendimiento en artemisinina.

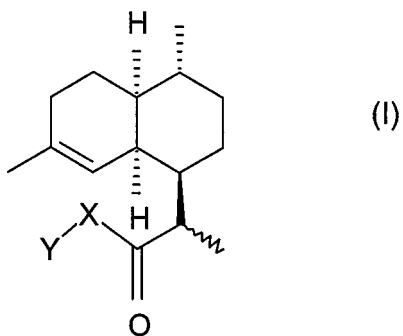
Este estudio hizo posible diseñar un proceso específico para preparar artemisinina al combinar parámetros de reacción tales como, por ejemplo, temperatura, tiempo y secuencia de etapas sintéticas (proceso "en un solo tubo").

Adicionalmente, al combinar adecuadamente los parámetros de reacción también es posible realizar un proceso de reacción "en un solo tubo" para obtener artemisinina, donde se unen dos etapas consecutivas de oxidación, lo que no se ha enseñado o sugerido en el arte previo.

Se proporciona un proceso para preparar artemisinina, que comprende las siguientes etapas:

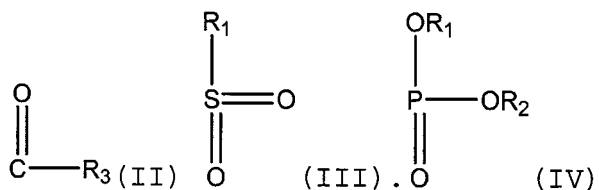
- preparar una mezcla que comprende

- (i) un compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico (DHAA) de fórmula (I)



en donde

- X es O, S, NH o NO
- Y es un grupo seleccionado a partir de las fórmulas (II), (III) y (IV)



o, cuando X es O, Y puede representar OR_4

- R_1 y R_2 , independientes entre sí, son hidrógeno; un grupo C_1-C_{12} alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C_3-C_{10} cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno; un grupo trifluorometilo; un grupo cicloalquilalquilo donde el cicloalquilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; un grupo C_2-C_{12} alquenilo que es lineal o ramificado, en donde dicho grupo alquenilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno;

un grupo C_5-C_{14} arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno; un grupo arilalquilo donde el arilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; o un grupo heteroarilalquilo donde el heteroarilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente;

- R_3 es R_1 , OR_1 , NHR_1 o NR_1R_2 , donde R_1 y R_2 tienen las definiciones señaladas anteriormente;

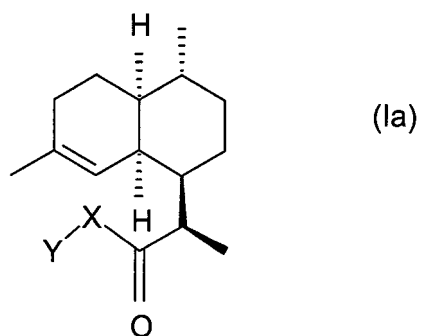
- R_4 es idéntico a R_1 , excepto que R_4 no puede representar hidrógeno o R_4 representa un grupo sililo;

(ii) por lo menos un solvente orgánico y (iii) un fotosensibilizador,

- someter dicha mezcla a fotooxidación por medio de una fuente de luz, y

- recuperar la artemisinina así obtenida.

En algunas realizaciones, se usa en el proceso ya descrito un compuesto derivado de DHAA de fórmula (Ia)



en donde X e Y tienen las definiciones señaladas anteriormente.

Cuando en el proceso ya señalado se usa un compuesto de fórmula (I) en forma racémica, el diastereoisómero que no tiene la estereoquímica de la fórmula (Ia) puede separarse de la mezcla de reacción después de recuperar la artemisinina usando técnicas de purificación tradicionales, como por ejemplo, cristalización y filtración, separando simultáneamente cualquier subproducto indeseado que pueda estar presente.

De manera alternativa, la separación de los diastereo-isómeros puede llevarse a cabo antes de someter a la mezcla de reacción a fotooxidación, de manera tal que sólo el diastereoisómero de fórmula (Ia) esté involucrado en las etapas de proceso posteriores.

Según la presente memoria descriptiva, un solvente orgánico es un compuesto orgánico, es decir, comprende por lo menos un átomo de carbono, usado para solvatar otras sustancias.

Los solventes orgánicos incluyen solventes próticos y solventes apróticos, y pueden ser polares o no polares.

A continuación se presentan solventes orgánicos adecuados.

Se puede seleccionar un grupo C_1 - C_{12} alquilo que sea lineal o ramificado, por ejemplo, a partir de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, tert-pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, tert-hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. En algunas realizaciones, se pueden seleccionar grupos C_1 - C_6 alquilo que sean lineales o ramificados.

Un grupo C_3-C_{10} cicloalquilo denota un grupo carbocíclico que puede comprender uno o dos anillos, tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Un grupo C_2-C_{12} alqueno denota un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene uno o más enlaces no saturados tales como, por ejemplo, etenilo o vinilo, propenilo o alilo, 1-propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, decenilo. En algunas realizaciones, se pueden seleccionar grupos C_2-C_4 alqueno que sean lineales o ramificados.

Un grupo cicloalquilalquilo denota un grupo en donde el cicloalquilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente, tales como, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopropiletilo o ciclohexiletilo.

Un grupo C_5-C_{14} arilo denota un grupo carboxílico no saturado que comprende uno o dos anillos, tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, indenilo o antraceno. En algunas realizaciones, el grupo C_5-C_{14} arilo es fenilo.

Un arilalquilo denota un grupo carbocíclico en donde el arilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente, tales como, por ejemplo, bencilo, feniletilo, 2-feniletilo o naftilmetilo. En algunas realizaciones, el arilalquilo es bencilo.

Un grupo C_5-C_{14} heteroarilo denota un grupo carbocíclico aromático que comprende uno, dos o tres anillos, o un grupo carbocíclico que comprende dos anillos, en donde un anillo es

15

aromático y el otro se encuentra completamente hidrogenado, o un grupo carbocíclico que comprende tres anillos, en donde por lo menos un anillo es aromático y el otro anillo o los otros anillos se encuentran completamente hidrogenados, en donde dicho anillo carbocíclico comprende uno o más heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados a partir de átomos de oxígeno y nitrógeno, tales como, por ejemplo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrazolilo, benzofuranilo, indolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cromanilo y naftiridinilo.

Un grupo heteroarilalquilo denota un grupo en donde el heteroarilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente.

Los halógenos poder ser seleccionados a partir de átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

El por lo menos un solvente orgánico usado en el proceso descrito en la presente invención puede ser seleccionado, por ejemplo, a partir de:

- alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, 1,2-butanediol, 1-3-butanediol, glicol, etc.;

- solventes clorados, tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano, monoclorobenceno, diclorobenceno, ortodiclorobenceno, etc.;

- cetonas, tales como acetona, butanona, metiletilcetona (MEK), metilisobutilcetona (MiBK), metilisopropilcetona (MiPK), ciclohexanona, etc.;

- sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, etc.;

- sulfonas, tales como sulfolano, etc.;
- nitrilos, tales como acetonitrilo, etc.;
- aminas N,N-disustituidas, tales como dimetil-formamida, etc.;
- ésteres, tales como etilacetato, isopropilacetato, etc.;
- heterociclos nitrogenados, tales como piridina, etc.;
- éteres, tales como dietiléter, *tert*-butiléter de metilo (MTBE), metilciclopentiléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dimetoxietano (glime), diglime, triglime, etc.;
- alcanos, tales como n-heptano, n-hexano, ciclohexano, n-pentano, CMC (mezcla de ciclohexano y metilciclohexano), etc.;
- solventes aromáticos tales como, por ejemplo, anisol o tolueno, etc.;
- y mezclas de los mismos.

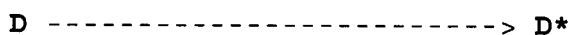
En algunas realizaciones, se usa diclorometano, en particular por motivos de seguridad. En algunas realizaciones se usa una mezcla de solventes orgánicos.

La lista anterior no es exhaustiva, y una persona versada en la material puede seleccionar un solvente orgánico o mezcla de solventes orgánicos apropiados basándose en su conocimiento general.

En algunas realizaciones, el por lo menos un solvente orgánico se usa en una proporción de aproximadamente 4 a 20 volúmenes con respecto al compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia).

17

Un fotosensibilizador es cualquier molécula **D** donante que, cuando es electrónicamente excitada con luz **-D*** puede transferir su energía a una molécula **A** aceptadora (por ejemplo, oxígeno en estado fundamental). En el transcurso de dicho proceso, la molécula **D*** donante es desactivada y se produce el estado excitado de la molécula aceptadora (por ejemplo, oxígeno en estado singlete): **A***. Los sensibilizadores suelen ser tinturas, que absorben la luz visible (ver "*Fotochemical Technology*" p. 22-23 por A. M. Braun, M.T. Maurette y E. Oliveros, Edition John Wiley and Sons, y "*March's Advanced Organic Chemistry*" p. 316, Fifth Edition M.B. Smith and J. March Wiley).



El fotosensibilizador puede ser, por ejemplo, seleccionado a partir de rosa bengala, tetrafenilporfirina (TPP), compuestos derivados de tetrafenilporfirina (compuestos derivados de TPP) tales como, por ejemplo, metaloporfirina, cloruro de tetrametiltionina (azul de metileno), y azul de toluidina. En algunas realizaciones, se usa rosa bengala o TPP. El fotosensibilizador puede usarse, por ejemplo, en una proporción molar en el rango aproximado desde 0,000001 hasta 1 equivalente con respecto al compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia), como entre 0,000004 y 0,0002 equivalentes con respecto al compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia).

La fuente de luz puede consistir en cualquier fuente de luz capaz de emitir fotones a la longitud de onda de absorción

18

del fotosensibilizador. Dicha fuente de luz puede ser, por ejemplo, seleccionada a partir de una lámpara halógena, una lámpara de mercurio o nitrógeno, en donde el mercurio o nitrógeno pueden estar impurificados, una lámpara de láser, una lámpara de diodos y luz natural.

En algunas realizaciones, se usan lámparas de halógeno o mercurio.

La lista anterior no es exhaustiva, y una persona versada en la material puede seleccionar una lámpara apropiada basándose en su conocimiento general.

En algunas realizaciones, la mezcla comprende por lo menos un catalizador ácido, por ejemplo (i) por lo menos un ácido prótico, como por ejemplo, ácido triflico, ácido acético y ácido trifluoroacético, y/o (ii) por lo menos un ácido de Lewis, como por ejemplo, FeCl_3 , $\text{Ln}(\text{OTf})_3$, AlCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 o ZnCl_2 . En algunas realizaciones, se usa ácido trifluoroacético. En algunas realizaciones, el catalizador ácido puede estar presente en una cantidad entre 0,5 y 2 equivalente(s) por equivalente de compuesto de fórmula (I) o (Ia).

En algunas realizaciones, el proceso descrito en la presente invención puede comprender las siguientes etapas:

- preparar una mezcla que comprende (i) un compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia) según lo definido anteriormente, (ii) por lo menos un solvente orgánico y (iii) un fotosensibilizador a temperatura ambiente,

- enfriar la mezcla de reacción a una temperatura en el rango de aproximadamente -78°C a temperatura ambiente con aire u oxígeno burbujeando dentro de ella,

- añadir una cantidad catalítica de un catalizador ácido,
- encender la fuente de luz,
- mantener la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 12 a 24 horas,
- calentar la mezcla de reacción a una temperatura en el rango de aproximadamente 5 a 15°C durante 2 a 4 horas, y luego a una temperatura más elevada en el rango de aproximadamente 15 a 25°C durante 1 a 3 horas,
- detener la reacción secuencialmente, ya sea en secuencia, o concurrentemente apagando la fuente de luz y deteniendo el burbujeo de aire u oxígeno, luego añadir un inhibidor a temperatura ambiente,
- mantener la mezcla de reacción a una temperatura en el rango de aproximadamente 15 a 25°C durante 1 a 3 horas, y
- recuperar la artemisinina.

Por temperatura ambiente se entiende la temperatura en el rango de aproximadamente 18 a 25°C.

Los rangos incluyen todos los puntos entre los parámetros especificados e incluyéndolos. Por ejemplo, un rango de temperatura de aproximadamente 15 a 25°C incluye cada temperatura entre 15°C y 25°C. De la misma manera, un rango de tiempo de 1 a 3 horas incluye cada punto entre 1 y 3 horas.

En algunas realizaciones, las condiciones de reacción son las siguientes:

- la primera etapa de enfriamiento se lleva a cabo a una temperatura entre -5°C y -20°C, por ejemplo, -10°C;

- durante la etapa de calentamiento, la mezcla de reacción se calienta hasta 10°C durante 2 horas, y luego a temperatura ambiente a 20°C durante 1 hora, y/o

- después de detener la reacción, la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente, a 20°C durante 2 horas.

En algunas realizaciones, después de añadir una cantidad catalítica de un catalizador ácido y encender la fuente de luz, la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente por un período de 3 a 24 horas. En algunas realizaciones, el período es de 3 a 12 horas. El período puede depender de la resistencia-energía de la fuente de luz, de la cantidad de fotosensibilizador y/o de las condiciones de burbujeo.

En algunas realizaciones, el catalizador ácido es un ácido prótico que puede ser seleccionado a partir del grupo anteriormente mencionado. En algunas realizaciones, el catalizador ácido es ácido trifluoroacético.

En algunas realizaciones, antes de recuperar la artemisinina, la mezcla de reacción es tratada con carbón.

La artemisinina puede recuperarse en la etapa final mediante diversas técnicas conocidas para una persona versada en la material. En algunas realizaciones, se puede recuperar la artemisinina mediante cristalización y filtración.

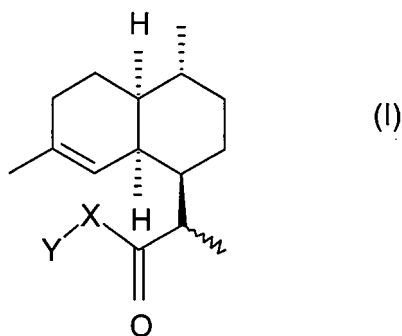
En algunas realizaciones, la artemisinina se recupera en la etapa final mediante precipitación y aislamiento en una mezcla de solvente y alcohol. En algunas realizaciones, la mezcla de solvente y alcohol es una mezcla de alcano y alcohol. En algunas realizaciones, el solvente es seleccionado a partir de n-heptano, n-hexano, ciclohexano, n-pentano, y CMC, y el alcohol es

seleccionado a partir de etanol e isopropanol. En algunas realizaciones, la proporción de alcano a alcohol es 10:1 (volumen de alcano/volumen de alcohol).

Opcionalmente, se puede realizar una etapa de purificación adicional con el fin de aumentar la pureza de la artemisinina. Por ejemplo, la artemisinina recuperada puede ser precipitado en un solvente apropiado, como por ejemplo, heptano (por ejemplo, n-heptano), hexano (por ejemplo, n-hexano o ciclohexano), pentano (por ejemplo, n-pentano), y CMC y ser recristalizado en una mezcla de alcohol y agua. En algunas realizaciones, la mezcla de alcohol y agua es etanol y agua o isopropanol y agua.

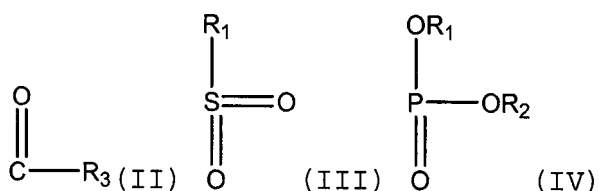
La artemisinina obtenida de esta manera tiene un alto grado de pureza y el rendimiento de recristalización es superior a 90%.

También se proporcionan compuestos de fórmula (I)



en donde

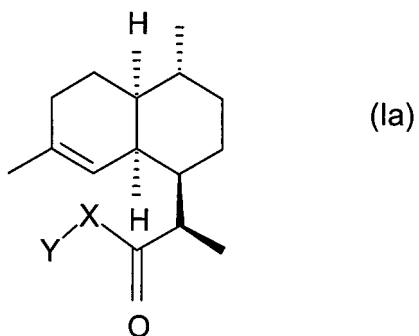
- X es O, S, NH or NO
- Y es un grupo seleccionado a partir de las fórmulas (II), (III) y (IV)



- R_1 y R_2 , independientes entre sí, son hidrógeno; un grupo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquilo que es lineal o ramificado o un grupo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo y un halógeno; un grupo trifluorometilo; un grupo cicloalquilalquilo donde el cicloalquilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; un grupo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ alquenilo que es lineal o ramificado, en donde dicho grupo alquenilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo y un halógeno; un grupo $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo y un halógeno; un grupo arilalquilo donde el arilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; o un grupo heteroarilalquilo donde el heteroarilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; y

- R_3 es R_1 , OR_1 , NHR_1 o NR_1R_2 , en donde R_1 y R_2 tienen las definiciones señaladas anteriormente.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son los diastereoisómeros representados por la fórmula (Ia)

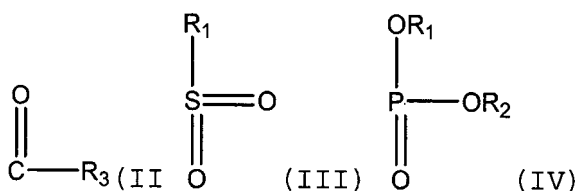


en donde X y Y tienen las definiciones señaladas anteriormente.

Entre los compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en algunas realizaciones, los compuestos son aquellos en los cuales X es un átomo de oxígeno.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmulas (I) y (Ia) son aquellos en los cuales

- X es O;
- Y es un grupo seleccionado a partir de las fórmulas (II), (III) y (IV)



- R₁ and R₂, independientes entre sí, son hidrógeno; un grupo C₁-C₁₂ alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno; un grupo trifluorometilo; un grupo C₂-C₁₂ alquenilo que es lineal o ramificado, en donde dicho grupo alquenilo se encuentra no

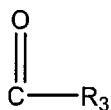
sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno; o un grupo C₅-C₁₄ arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno; y

- R₃ es R₁, OR₁, NHR₁ o NR₁R₂, en donde R₁ y R₂ tienen las definiciones señaladas anteriormente.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmulas (I) y (Ia), son aquellos en los cuales

- X es O;

- Y representa un grupo de fórmula (II)



(II)

en donde R₃ es OR₁ y R₁ es un grupo C₁-C₁₂ alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno, o un grupo C₅-C₁₄ arilo o heteroarilo, y en algunas realizaciones, un grupo fenilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno.

Los compuestos de formula (I) o (Ia) pueden prepararse, por ejemplo, mediante esterificación de ácido dihidroartemisínico con, por ejemplo, un haloformato de fórmula Y-X-C(O)-hal, en

donde hal es cloro, flúor o bromo y X e Y tienen las definiciones señaladas anteriormente, según los métodos convencionales.

En algunas realizaciones, X representa oxígeno e Y representa un grupo de fórmula (II) según lo definido anteriormente, en donde R_3 es OR_1 y R_1 es un grupo C_1-C_{12} alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C_3-C_{10} cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno, o un grupo C_5-C_{14} arilo o heteroarilo, y en algunas realizaciones, un grupo fenilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo o un halógeno.

En algunas realizaciones, la etapa de preparar el compuesto de fórmula (I) o (Ia) puede combinarse con las etapas posteriores de preparar artemisinina, sin aislar el compuesto de fórmula (I) o (Ia) como un compuesto intermediario.

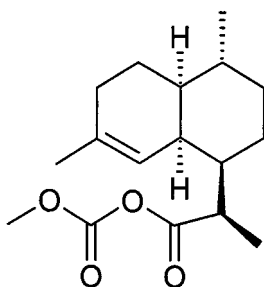
También se proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) o (Ia), según lo definido anteriormente, para preparar artemisinina.

Los ejemplos exhibidos a continuación ilustran el proceso y los compuestos de acuerdo con la presente invención, sin limitar el alcance de la misma.

En la siguiente sección experimental, los ejemplos 1 a 10 se refieren a la preparación de compuestos derivados de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia), y los ejemplos 11-13 se refieren a la preparación de artemisinina a partir de un

compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia).

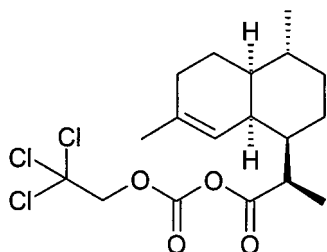
Ejemplo 1: Síntesis de carbonato de metilo de (3R)-dihidroarteanuina B o ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con metilo



Se añadieron por goteo 2,08 g (0,022 mol) de cloroformato de metilo en un lapso de 5 min. a una solución agitada de 5,04 g (0,021 mol) de DHAA y 2,43 g (0,024 mol) de trietilamina (Et_3N) en 25 mL de tolueno en un baño de hielo. Después de la adición, se continuó con la agitación durante 20-30 min.

La mezcla fue luego lavada dos veces con agua (2 x 100 mL) y secada con MgSO_4 . Posteriormente la solución fue concentrada hasta secarse a una presión reducida y se obtuvieron 5,18 g de un residuo oleoso (rendimiento bruto = 83,2%). El producto puede usarse como tal.

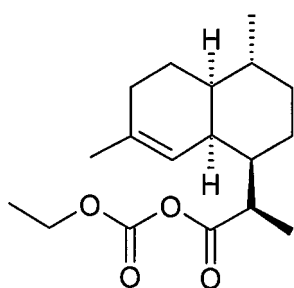
Ejemplo 2: Síntesis de ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con 2,2,2-tricloroetilo



Se añadieron por goteo 4,72 g (0,022 mol) de cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo en un lapso de 5 min. a una solución agitada de 5,07 g (0,021 mol) de DHAA y 2,43 g (0,024 mol) de Et₃N en 25 mL de tolueno en un baño de hielo. Después de la adición, se continuó con la agitación durante 20-30 min.

La mezcla fue luego lavada dos veces con agua (2 x 100 mL) y secada con MgSO₄. Posteriormente la solución fue concentrada hasta secarse a una presión reducida y se obtuvieron 8,39 g de un residuo oleoso (rendimiento bruto = 96,3%). El producto puede usarse como tal.

Ejemplo 3: Síntesis de ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con etilo



Se añadieron por goteo 2,27 g (0,021 mol) de cloroformato de etilo en un lapso de 5 min. a una solución agitada de 5,11 g (0,022 mol) de DHAA enriquecido con isómeros en su mayoría y 3,42 g (0,025 mol) de K_2CO_3 en 25 mL de tolueno en un baño de hielo. Después de la adición, se continuó con la agitación durante 20-30 min.

La mezcla fue luego lavada dos veces con agua (2 x 100 mL) y secada con $MgSO_4$. Posteriormente la solución fue concentrada hasta secarse a una presión reducida y se obtuvieron 5,57 g de un residuo oleoso (rendimiento bruto = 85,4%). El producto puede usarse como tal.

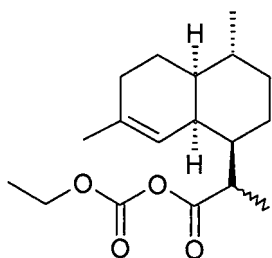
1H NMR ($CDCl_3$, ppm): 5,08 (1H, s); 4,33 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 2,58 (1H, m); 2,50 (1H, s); 1,95 (1H, m); 1,92 (1H, m); 1,82 (1H, m); 1,69 (1H, m); 1,64 (3H, s); 1,63 (2H, m); 1,54 (1H, m); 1,47 (1H, m); 1,37 (3H, t, $J = 7,1$ Hz); 1,27 (1H, m); 1,24 (3H, d, $J = 7,0$ Hz); 1,14 (1H, qd, $J_1 = 12,7$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz); 0,98 (1H, qd, $J_1 = 12,7$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz); 0,87 (3H, d, $J = 6,6$ Hz);

^{13}C NMR ($CDCl_3$, ppm): 14,0; 14,7; 19,7; 23,8; 25,7; 26,6; 27,3; 27,6; 35,1; 36,3; 41,7; 42,6; 43,7; 65,6; 118,9; 136,4; 149,3; 171,6;

MS : 308;

IR (cm^{-1}) : 2924, 1816 y 1749, 1154, 997.

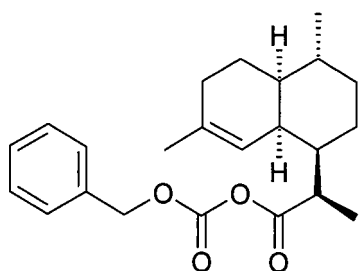
Ejemplo 4: Síntesis de ácido de (3R/S)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con etilo (mezcla diastereomérica)



Se añadieron por goteo 2,27 g (0,021 mol) de cloroformato de etilo en un lapso de 5 min. a una solución agitada de 5,11 g (0,022 mol) de DHAA racémico y 2,45 g (0,024 mol) de N-metilmorfolina en 25 mL de tolueno en un baño de hielo. Después de la adición, se continuó con la agitación durante 20-30 min.

La mezcla fue luego lavada dos veces con agua (2 x 100 mL) y secada con MgSO_4 . Posteriormente la solución fue concentrada hasta secarse a una presión reducida y se obtuvieron 6,11 g de un residuo oleoso (rendimiento bruto = 93,6%). El producto puede usarse como tal.

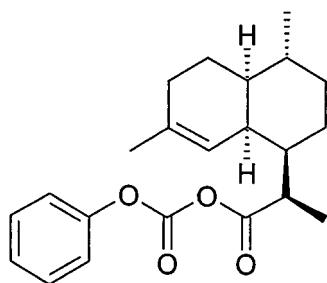
Ejemplo 5: Síntesis de ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con bencilo



Se añadieron por goteo 3,64 g (0,021 mol) de cloroformato de bencilo en un lapso de 5 min. a una solución agitada de 5,08 g (0,021 mol) de DHAA y 3,31 g (0,024 mol) de K_2CO_3 en 25 mL de diclorometano en un baño de hielo. Después de la adición, se continuó con la agitación durante 20-30 min.

La mezcla fue luego lavada dos veces con agua (2 x 100 mL) y secada con $MgSO_4$. Posteriormente la solución fue concentrada hasta secarse a una presión reducida y se obtuvieron 7,63 g de un residuo oleoso (rendimiento bruto = 97,4%). El producto puede usarse como tal.

Ejemplo 6: Síntesis de ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con fenilo

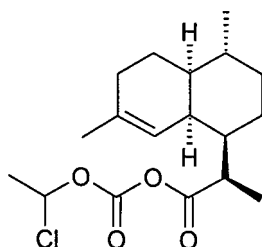


Se añadieron por goteo 3,48 g (0,022 mol) de cloroformato de fenilo en un lapso de 5 min. a una solución agitada de 5,08 g (0,021 mol) de DHAA y 3,36 g (0,024 mol) de

K_2CO_3 en 25 mL de diclorometano en un baño de hielo. Después de la adición, se continuó con la agitación durante 20-30 min.

La mezcla fue luego lavada dos veces con agua (2 x 100 mL) y secada con $MgSO_4$. Posteriormente la solución fue concentrada hasta secarse a una presión reducida y se obtuvieron 6,85 g de un residuo oleoso (rendimiento bruto = 90,8%). El producto puede usarse como tal.

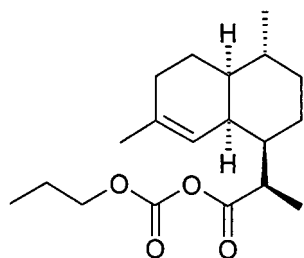
Ejemplo 7: Síntesis de ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con 1-cloroetilo



Se añadieron por goteo 3,02 g (0,021 mol) de cloroformato de 1-cloroetilo en un lapso de 5 min. a una solución agitada de 5,03 g (0,021 mol) de DHAA y 3,44 g (0,025 mol) de K_2CO_3 en 25 mL de diclorometano en un baño de hielo. Después de la adición, se continuó con la agitación durante 20-30 min.

La mezcla fue luego lavada dos veces con agua (2 x 100 mL) y secada con $MgSO_4$. Posteriormente la solución fue concentrada hasta secarse a una presión reducida y se obtuvieron 5,84 g de un residuo oleoso (rendimiento bruto = 80,5%). El producto puede usarse como tal.

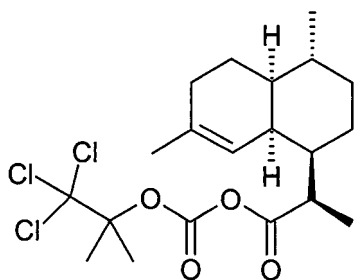
Ejemplo 8: Síntesis de ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con propilo



Se añadieron por goteo 2,62 g (0,021 mol) de cloroformato de propilo en un lapso de 5 min. a una solución agitada de 5,02 g (0,021 mol) de DHAA y 4,22 g (0,031 mol) de K₂CO₃ en 25 mL de diclorometano en un baño de hielo. Después de la adición, se continuó con la agitación durante 20-30 min.

La mezcla fue luego lavada dos veces con agua (2 x 100 mL) y secada con MgSO₄. Posteriormente la solución fue concentrada hasta secarse a una presión reducida y se obtuvieron 6,53 g de un residuo oleoso (rendimiento bruto = 95,7%). El producto puede usarse como tal.

Ejemplo 9: Síntesis de ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con 2,2,2-tricloro-1,1-dimetilo

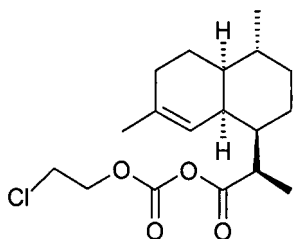


Se añadieron por goteo 5,08 g (0,021 mol) de cloroformato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo en un lapso de 5

min. a una solución agitada de 5,04 g (0,021 mol) de DHAA y 3,85 g (0,028 mol) de K_2CO_3 en 25 mL de diclorometano en un baño de hielo. Después de la adición, se continuó con la agitación durante 20-30 min.

La mezcla fue luego lavada dos veces con agua (2 x 100 mL) y secada con $MgSO_4$. Posteriormente la solución fue concentrada hasta secarse a una presión reducida y se obtuvieron 8,52 g de un residuo oleoso (rendimiento bruto = 91,3%). El producto puede usarse como tal.

Ejemplo 10: Síntesis de ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con 2-cloroetilo



Se añadieron por goteo 3,04 g (0,021 mol) de cloroformato de 2-cloroetilo en un lapso de 5 min. a una solución agitada de 5,01 g (0,021 mol) de DHAA y 4,04 g (0,029 mol) de K_2CO_3 en 25 mL de diclorometano en un baño de hielo. Después de la adición, se continuó con la agitación durante 20-30 min.

La mezcla fue luego lavada dos veces con agua (2 x 100 mL) y secada con $MgSO_4$. Posteriormente la solución fue concentrada hasta secarse a una presión reducida y se obtuvieron 6,78 g de un residuo oleoso (rendimiento bruto = 93,5%). El producto puede usarse como tal.

Ejemplo 11: Síntesis de artemisinina

Se introdujo una cantidad de 4 g del compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico (DHAA) de fórmula (I) o (Ia) preparado en los ejemplos 1 a 10 anteriores (1 eq.), 0,1 eq. de tetranilporfirina y 80 mL de cloruro de metileno a 20°C en un reactor de 0,2 litros limpio.

La mezcla se enfrió a continuación a -10°C y se introdujo mediante burbujas de aire u oxígeno en la mezcla (40-50 mL/min.) mediante agitación a 300-400 rpm. Después de 30 min. se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 0,5 eq.) y se encendió una lámpara halógena.

La mezcla se agitó de la noche a la mañana (~19 horas) a -10°C y luego se calentó a 10°C (60 min.) y se agitó a 10°C durante 60 min.

Posteriormente, la mezcla se calentó a 20°C en aproximadamente 60 min. y luego se detuvo la introducción de aire, se apagó la lámpara y se agitó la mezcla a 20°C durante 2 horas.

A la mezcla de reacción se le añadieron 20 mL de agua y luego 20 mL de una solución de NaHCO₃ saturado acuoso. La mezcla resultante se dejó decantar y se separaron las dos capas. A continuación, la capa orgánica se volvió a cargar en el recipiente y se lavó nuevamente añadiendo 20 mL de agua y luego 20 mL de una solución de NaHCO₃ saturado acuoso. Después de la decantación y separación de capas, la capa orgánica fue lavada con 20 ml de agua.

Después de la decantación, la capa orgánica se concentró en vacío progresivo a 30°C usando un evaporador

26

rotativo. El producto seco se cristaliza a temperatura ambiente. Luego se añadieron 12 mL de n-heptano y se agitó la mezcla durante 1 hora a 20°C.

Posteriormente se filtró la mezcla de reacción a través de un embudo Buchner (n°3). Se lavó el sólido húmedo primero con 8 mL y luego con 12 mL de n-heptano.

Se secó el sólido húmedo en vacío a 40°C de la noche a la mañana (~15 horas).

Se obtuvo la artemisinina bruta con un buen rendimiento titulado (62% ti/ti).

Si se desea, se puede realizar una etapa de recristalización adicional en una mezcla de etanol y agua (70/30) en el producto sólido precipitado en n-heptano. La artemisinina obtenida de esta manera tiene una pureza excelente y un rendimiento de recristalización superior a 90%.

Ejemplo 12: Síntesis de artemisinina

Se introdujo una solución de compuesto derivado de carbonato mezclado de fórmula (I) o (Ia) preparado en el ejemplo 3 anterior (100 g, 1 eq.) en diclorometano (550 mL) y 0,00031 eq. de tetrafenilporfirina a 20°C en un reactor limpio.

La mezcla se enfrió a continuación a -10°C y se introdujo mediante burbujas de aire u oxígeno en la mezcla (260-300 mL/min.) mediante agitación a 200 rpm. Después de 30 min. se encendió una lámpara de mercurio y se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 0,5 eq.).

La mezcla se agitó durante 7 horas a -10°C y se detuvo la introducción de aire, se apagó la lámpara.

Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 20°C durante 30 min. y se agitó la mezcla a 20°C durante 2 horas.

A la mezcla de reacción se le añadieron 200 mL de agua y luego 200 mL de una solución de NaHCO₃ saturado acuoso. La mezcla resultante se dejó decantar y se separaron las dos capas. A continuación, la capa orgánica se volvió a cargar en el recipiente y se lavó nuevamente añadiendo 200 mL de agua y luego 200 mL de una solución de NaHCO₃ saturado acuoso. Después de la decantación y separación de capas, la capa orgánica fue lavada con 200 ml de agua.

Después de la decantación, la capa orgánica se concentró en vacío progresivo a 30°C usando un evaporador rotativo. El producto seco se cristaliza a temperatura ambiente. Luego se añadieron 300 mL de n-heptano y 30 mL de alcohol etílico y se agitó la mezcla a 20°C durante 30 minutos.

Posteriormente se filtró la mezcla de reacción a través de un embudo Buchner (n°3). Se lavó el sólido húmedo dos veces con 200 mL de n-heptano.

Se secó el sólido húmedo en vacío a 40°C de la noche a la mañana (~15 horas).

El rendimiento de artemisinina altamente pura es de 51% sin la etapa de recristalización adicional del Ejemplo 11.

Ejemplo 13: Síntesis de artemisinina

Se introdujo una solución de compuesto derivado de carbonato mezclado de fórmula (I) o (Ia) preparado en el ejemplo 3 anterior (650 g, 93% del ensayo, 1 eq.) en diclorometano (4 L) y 0,00027 eq. de tetrafenilporfirina a 20°C en un reactor limpio.

La mezcla se enfrió a continuación a -10°C y se introdujo mediante burbujas aire u oxígeno en la mezcla (900 mL/min.) mediante agitación. Después de 30 min. se encendió una lámpara de mercurio y se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 0,5 eq.).

La mezcla se agitó de la noche a la mañana a -10°C . Luego se calentó la mezcla de reacción a 20°C durante 40 min., se detuvo la introducción de aire, y se apagó la lámpara.

A la mezcla de reacción se le añadieron 650 mL de agua y luego 1300 mL de una solución de NaHCO_3 saturado acuoso. La mezcla resultante se dejó decantar y se separaron las dos capas. A continuación, la capa orgánica se volvió a cargar en el recipiente y se lavó nuevamente añadiendo 650 mL de agua y luego 650 mL de una solución de NaHCO_3 saturado acuoso. Después de la decantación y separación de capas, la capa orgánica fue lavada con 1300 mL de agua.

Después de la decantación, la capa orgánica se concentró en vacío progresivo a 30°C y se añadieron 1950 mL de n-heptano. Se persigue la concentración a un volumen constante para remover diclorometano residual. Luego se añadieron 195 mL de alcohol etílico. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 50°C . La mezcla de reacción se enfrió a 20°C en 2 horas y se agitó a 20° durante 1 hora.

A continuación se filtró la mezcla de reacción por medio de un embudo Buchner (n°3). El sólido húmedo se lavó dos veces con 1300 mL de n-heptano.

Se secó el sólido húmedo en vacío a 40°C .

El rendimiento de artemisinina altamente pura es de 56% sin la etapa de recristalización adicional del Ejemplo 11.

Los rendimientos titulados de artemisinina bruta obtenida usando los compuestos derivados de DHAA activados (ejemplos 1 a 10) se resumen en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1:

Ejemplo No	Nombre	Rendimientos (%ti/ti)
1	Ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con metilo	62,2
2	Ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con 2,2,2- tricloroetilo	58,7
3	Ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con etilo	62
5	Ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con bencilo	59,2
6	Ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con fenilo	58,4
8	Ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con propilo	54,5
10	Ácido de (3R)-dihidroarteanuina B, carbonato mezclado con 2-cloroetilo	54,9

Los resultados muestran que los rendimientos en la artemisinina obtenida usando los compuestos derivados de DHAA

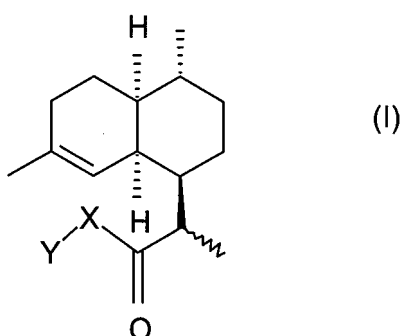
40

activados de acuerdo con la presente invención son considerablemente más elevados que aquellos obtenidos en el arte previo usando ésteres de metilo de DHAA en los procesos del arte previo, como se describe en Tetrahedron Lett. 1993, 4435-4438, que divulga que el rendimiento de la artemisinina obtenida asciende a casi 30%.

REIVINDICACIONES

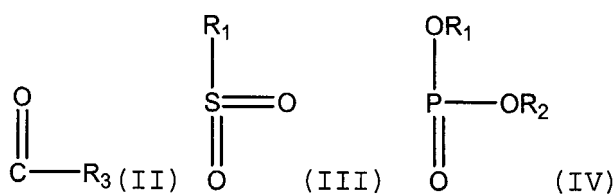
1. Un proceso para preparar artemisinina, CARACTERIZADO porque comprende las siguientes etapas:

- preparar una mezcla que comprende (i) un compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I)



en donde

- X es O, S, NH o NO
- Y es un grupo seleccionado a partir de las fórmulas (II), (III) y (IV)



o, cuando X es O, Y puede representar OR₄

- R₁ y R₂, independientes entre sí, son hidrógeno; un grupo C₁-C₁₂ alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno;

un grupo trifluorometilo; un grupo cicloalquilalquilo donde el cicloalquilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; un grupo C_2-C_{12} alquenoilo que es lineal o ramificado, en donde dicho grupo alquenoilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno; un grupo C_5-C_{14} arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno; un grupo arilalquilo donde el arilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; o un grupo heteroarilalquilo donde el heteroarilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente;

- R_3 es R_1 , OR_1 , NHR_1 o NR_1R_2 , donde R_1 y R_2 tienen las definiciones señaladas anteriormente;

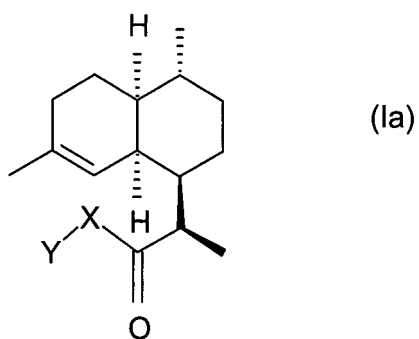
- R_4 es idéntico a R_1 , excepto que R_4 no puede representar hidrógeno o R_4 representa un grupo sililo;

(ii) por lo menos un solvente orgánico y (iii) un fotosensibilizador,

- someter dicha mezcla a fotooxidación por medio de una fuente de luz, y

- recuperar la artemisinina así obtenida.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico tiene la fórmula (Ia)



en donde X y Y tienen las definiciones señaladas en la reivindicación 1.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO porque el por lo menos un solvente orgánico es seleccionado a partir del grupo compuesto por alcoholes, solventes clorados, cetonas, sulfóxidos, nitrilos, aminas N,N-disustituidas, ésteres, heterociclos nitrogenados, éteres, alcanos, solventes aromáticos, y mezclas de los mismos.

4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO porque el por lo menos un solvente orgánico es diclorometano.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque el solvente polar se usa en una proporción de 4 a 20 volúmenes con respecto al compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia).

6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque el fotosensibilizador es seleccionado a partir de rosa bengala, tetrafenilporfirina, compuestos derivados de tetrafenilporfirina, cloruro de tetrametilitionina (azul de metileno), y azul de toluidina.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO porque el fotosensibilizador se usa en una proporción molar de aproximadamente 0,000001 a 1 equivalente con respecto al compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia).

8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO porque la mezcla comprende un catalizador ácido.

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO porque el catalizador ácido se encuentra presente en una cantidad de 0,5 equivalente por equivalente del compuesto de fórmula (I) o (Ia).

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO porque el catalizador ácido es un ácido prótico.

11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO porque el catalizador ácido es ácido trifluoroacético.

12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADO porque comprende las siguientes etapas:

- preparar una mezcla que comprende (i) un compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia) según lo definido en las reivindicaciones 1 o 2, (ii) por lo menos un solvente orgánico y (iii) un fotosensibilizador a temperatura ambiente,

- enfriar la mezcla de reacción a una temperatura en el rango de aproximadamente -78°C a temperatura ambiente con aire u oxígeno burbujeando dentro de ella,

- añadir una cantidad catalítica de un catalizador ácido,

- encender la fuente de luz,

- mantener la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 3 a 24 horas,

- calentar la mezcla de reacción a una temperatura en el rango de aproximadamente 5 a 15°C durante 2 a 4 horas, y luego a una temperatura más elevada en el rango de aproximadamente 15 a 25°C durante 1 a 3 horas,

- detener la reacción secuencialmente, ya sea en secuencia, o concurrentemente apagando la fuente de luz y

deteniendo el burbujeo de aire u oxígeno, luego añadir un inhibidor a temperatura ambiente,

- mantener la mezcla de reacción a una temperatura en el rango de aproximadamente 15 a 25°C durante 1 a 3 horas, y
- recuperar la artemisinina obtenida de esta manera.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADO porque el catalizador ácido es seleccionado entre ácidos próticos y/o ácidos de Lewis, entre los ácidos próticos ácido trifluoroacético.

14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, CARACTERIZADO porque:

- la primera etapa de enfriamiento se lleva a cabo a una temperatura entre -5°C y -20°C, por ejemplo, -10°C;
- durante la etapa de calentamiento, la mezcla de reacción se calienta a 10°C durante 2 horas, y luego a temperatura ambiente a 20°C durante 1 hora, y/o
- después de detener la reacción, la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente, a 20°C durante 2 horas.

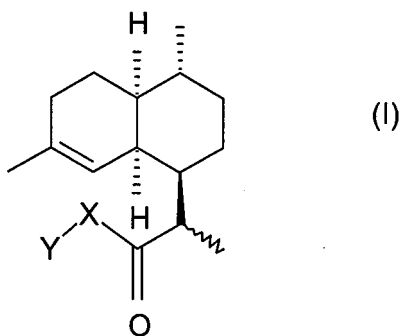
15. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, CARACTERIZADO porque comprende una etapa de purificación adicional de la artemisinina recuperada.

16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADO porque la artemisinina es

recuperada mediante precipitación y aislación en una mezcla de alcano y alcohol.

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque el alcano es seleccionado a partir de n-heptano, n-hexano, ciclohexano, n-pentano, y CMC; y el alcohol es seleccionado a partir de etanol and isopropanol.

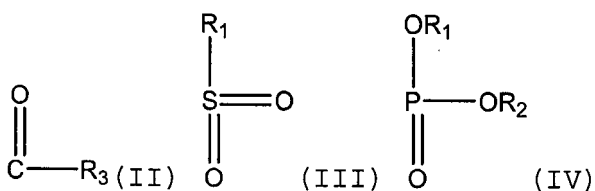
18. Compuestos de fórmula (I)



CARACTERIZADO porque

- X es O, S, NH o NO

- Y es un grupo seleccionado a partir de las fórmulas (II), (III) y (IV)

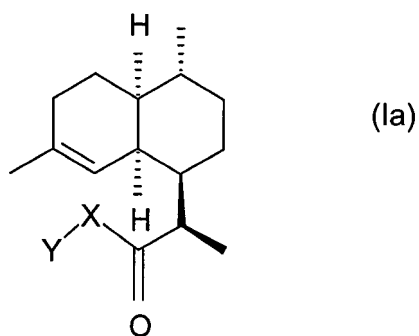


- R_1 and R_2 , independientes entre sí, son hidrógeno; un grupo C_1-C_{12} alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C_3-C_{10} cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no

sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno; un grupo trifluorometilo; un grupo cicloalquilalquilo donde el cicloalquilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; un grupo C_2-C_{12} alquenilo que es lineal o ramificado, en donde dicho grupo alquenilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno; un grupo C_5-C_{14} arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno; un grupo arilalquilo donde el arilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; o un grupo heteroarilalquilo donde el heteroarilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; y

- R_3 es R_1 , OR_1 , NHR_1 o NR_1R_2 , en donde R_1 y R_2 tienen las definiciones señaladas anteriormente.

19. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque es el diastereoisómero de fórmula (Ia)

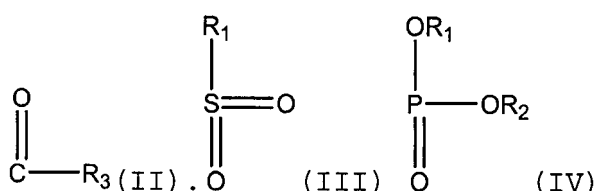


en donde X e Y tienen las definiciones señaladas en la reivindicación 16.

20. Un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con la reivindicación 18 o 19, CARACTERIZADO porque X es O.

21. Un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, CARACTERIZADO porque

- X es O;
- Y es un grupo seleccionado a partir de las fórmulas (II), (III) o (IV)



- R₁ and R₂, independientes entre sí, son hidrógeno; un grupo C₁-C₁₂ alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno; un grupo trifluorometilo; o un grupo C₅-C₁₄ arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s)

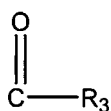
seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno;
y

- R₃ es R₁, OR₁, NHR₁ o NR₁R₂, en donde R₁ y R₂ tienen las definiciones señaladas anteriormente.

22. Un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, CARACTERIZADO porque

- X es O;

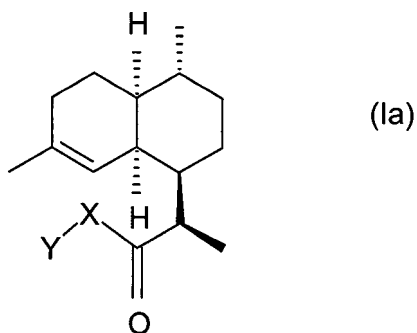
- Y representa un grupo de fórmula (II)



(II)

en donde R₃ es OR₁ y R₁ es un grupo C₁-C₁₂ alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno, o un grupo C₆-C₁₄ arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno.

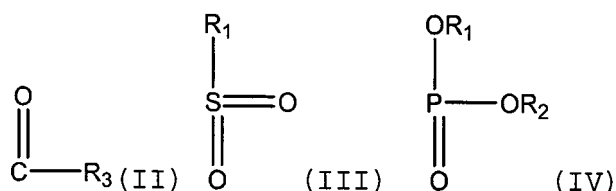
23. El uso de un compuesto de fórmula (I) o (Ia)



en donde

- X es O, S, NH o NO

- Y es un grupo seleccionado a partir de las fórmulas (II), (III) o (IV)



R₁ and R₂, independientes entre sí, son hidrógeno; un grupo C₁-C₁₂ alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno; un grupo trifluorometilo; un grupo cicloalquilalquilo donde el cicloalquilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; un grupo C₂-C₁₂ alquenilo que es lineal o ramificado, en donde dicho grupo alquenilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno; un grupo C₅-C₁₄ arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno; un grupo arilalquilo donde el arilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; o un

52

grupo heteroarilalquilo donde el heteroarilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; y

- R_3 es R_1 , OR_1 , NHR_1 o NR_1R_2 , en donde R_1 y R_2 tienen las definiciones señaladas anteriormente,

CARACTERIZADO porque sirve para preparar artemisinina.

RESUMEN

La invención proporciona un nuevo proceso fotoquímico para preparar artemisinina. También proporciona determinados compuestos derivados de ácido dihidroartemisínico útiles para preparar artemisinina.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/062811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D493/22 C07C69/96
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07C

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HSING-JANG LIU ET AL.: "A total synthesis of the antimalarial natural product (+)-Qinghaosu", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 34, no. 28, 1993, pages 4435-4438, XP002565213, cited in the application the whole document -----	1-23



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 December 2010

Date of mailing of the international search report

09/12/2010

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

Diederer, Jeroen

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

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

To:

AHNER, Francis
Cabinet Regimbeau
20, rue de Chazelles
F-75847 Paris Cedex 17
FRANCE

Date of mailing (day/month/year) 01 March 2012 (01.03.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 356971D27942	
International application No. PCT/EP2010/062811	International filing date (day/month/year) 01 September 2010 (01.09.2010)

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 54 rue La Boétie F-75008 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 Gaspais Stephane e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	--

 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: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 09305805.5 01/09/2009 EP		(51) Int Cl: C07D 493/022 (71) Solicitante(s) SANOFI (72) Inventor(es) JILDAZ DHAINAUT Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 01/04/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01/09/2010 No. de solicitud PCT/EP2010/062811		(87) Publicación internacional Fecha: 10/03/2011 N° publicación: WO 2011/026865 A1	
(54) Título: PROCESO FOTOQUÍMICO PARA PREPARAR ARTEMISININA			

Resumen :

La invención proporciona un nuevo proceso fotoquímico para preparar artemisinina. También proporciona determinados compuestos derivados de ácido dihidroartemisinico útiles para preparar artemisinina.

Marzo 12 de 2012 - 07:29:51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0022762	
				Bogotá D.C., Marzo 05 de 2012 - 07:27:53	
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	157716591	02/03/2012	45.270.000.00
*** 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. 12-048458- -00000-0000 Fecha: 2012-03-22 11:18:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 59					
Celo: 00757-841-043-1.					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Marzo 5 de 2012 - 07:28:08					



No. 12-048458- -00000-0000

Fecha: 2012-03-22 11:18:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

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 ☐