



No. 12-174778- -00000-0000

Fecha: 2012-10-04 16:36:45

Dep. 2020 DIR.NUEVASC

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 35

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

2-(CICLOHEXILMETIL)-N- 2-[(2S) -1-

METILPIRROLIDIN-2-IL]ETIL}-1,2,3,4-

TETRAHIDROISOQUINOLINA-7-SULFONAMIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARIS, FRANCIA

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

74. APODERADO _____ C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-174778- -00000-0000 Fecha: 2012-10-04 16:36:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 35
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/027118	Fecha 2011/03/04
Publicación Internacional No.		WO 2011/109675 A2	Fecha 2011/09/09
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
<u>PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 2-(CICLOHEXILMETIL)-N-{2-[(2S)-1-METILPIRROLIDIN-2-IL]ETIL}-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-7-SULFONAMIDA</u>			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
C07D 217/004; C07D 401/012			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
SANOFI			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		54, rue La Boétie	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Paris F-75008	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Francia
PAÍS DE RESIDENCIA		Francia	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ELENBAAS		Steven	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. Estados Unidos de América		New Jersey	Bridgewater 08807
			c/o Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code D-303A,
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN		Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS		COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
U.S.A.		US	61/311,069
FRANCIA		FR	1059750
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			2010/03/05
			2010/11/25

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-0099954 No. 12-102983	Fecha: 2012/10/01 Fecha: 2012/10/02
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i> ID #23555055	
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 13 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 21 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción del cambio de nombre y dirección del solicitante SANOFI.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de SANOFI 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medinas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 11 reivindicaciones adicionales a 10, por valor de \$330.000.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 September 2011 (09.09.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/109675 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 217/04 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/027118

(22) International Filing Date:
4 March 2011 (04.03.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/311,069 5 March 2010 (05.03.2010) US
1059750 25 November 2010 (25.11.2010) FR

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): ELENBAAS, Steven
[US/US]; c/o sanofi-aventis, 1041 Route 202-206, Mail
Code D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

(74) Agents: GROLZ, Edward W. et al.; Scully, Scott, Mur-
phy & Presser, 400 Garden City Plaza, Suite 300, Garden
City, New York 11530 (US).

(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, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))



WO 2011/109675 A2

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 2-(CYCLOHEXYLMETHYL)-N-{2- [(2S)-1-METHYLPYRROLIDIN-2-YL]ETHYL}-1, 2, 3, 4- TETRAHYDROISOQUINOLINE-7-SULFONAMIDE

(57) Abstract: Industrially applicable process for preparing 2-(cyclohexylmethyl)-N-{2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonamide, and salts thereof.

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 2-(CICLOHEXILMETIL)-N-{2-[(2S)-1-METILPIRROLIDIN-2-IL]ETIL}-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-7-SULFONAMIDA

CAMPO DE LA INVENCION

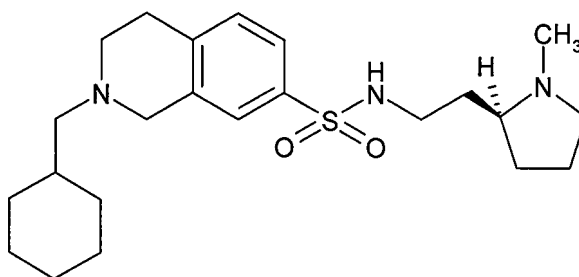
La presente invención se refiere a procedimientos para preparar 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, varios compuestos intermedios a la misma y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores de histamina H3 se encuentran en los sistemas nerviosos central y periférico. La administración de ligandos de los receptores de histamina H3 puede influir en la secreción de neurotransmisores en el cerebro y la periferia y, por lo tanto, puede ser útil en el tratamiento de diversos trastornos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, obesidad, trastornos del sistema nervioso central tales como insomnio y trastornos del sueño, narcolepsia, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos de memoria y aprendizaje, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos moderados, depresión, ansiedad, trastornos cardiovasculares y trastornos gastrointestinales.

A modo de ilustración, una serie de estudios de la bibliografía han demostrado las propiedades mejoradoras de la cognición de los antagonistas de los receptores de histamina H3 en modelos de roedores (véase, *p. ej.*, Giovanni et al., Behav. Brain Res., **1.999**, **104**, **147-155**). Estos informes indican también que los antagonistas y/o agonistas inversos podrían ser útiles para el tratamiento de trastornos cognitivos en enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Alzheimer y trastornos neurodegenerativos asociados. La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en personas de edad avanzada y con frecuencia se caracteriza por uno o más síntomas tales como pérdida de memoria, confusión, irritabilidad y agresión, cambios de ánimo, ruptura del lenguaje, amnesia a largo plazo, abstinencia del enfermo y pérdida de control motor.

La 2-(Ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, que tiene la estructura de Fórmula (I):



(I),

es un potente antagonista de los receptores de histamina H3 con propiedades agonistas inversas. La preparación, propiedades físicas y propiedades farmacológicas beneficiosas de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida se describen, por ejemplo, en el documento de patente internacional WO2005/118547 (también en el documento de patente de Estados Unidos US2007/0105834).

El documento de patente internacional WO2005/118547 describe un método general de síntesis que es difícil trasladar a la escala industrial para la producción en grandes cantidades. Este método de síntesis implica hacer reaccionar el cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo con (+/-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina, producto que se desprotege en metanol y ácido clorhídrico. Se separan a continuación los enantiómeros por cromatografía quiral. La N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida obtenida experimenta aminación reductora con ciclohexanocarboxaldehído en presencia de un catalizador de paladio. La 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida se aísla como la base libre y se transforma en una sal.

La presente invención hace posible optimizar la síntesis de la 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida para uso industrial evitando la separación por cromatografía quiral de los enantiómeros de (+/-)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y proporcionando una síntesis más directa.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un procedimiento para producir 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y sales de la misma, de alta pureza y con rendimiento relativamente alto adecuado para uso en una escala industrial.

La presente invención está también dirigida a productos intermedios sintéticos, por ejemplo la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo, un

compuesto de Fórmula (II) dada a continuación, que son útiles en la preparación de la 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y sus sales. El compuesto de Fórmula (II) es sorprendentemente estable ya que este compuesto contiene una amina terciaria en la misma molécula que un sustituyente de cloruro de sulfonilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones y abreviaturas

Se debe entender que, como se han usado anteriormente y se usan a lo largo de la descripción de la invención, las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

EtOAc	acetato de etilo
g	gramo
kg	kilogramo
l	litro
ml	mililitro
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro sódico

Como se ha usado anteriormente y se usa a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

El término "sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo" se refiere a la sal del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo formado después de la reacción de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un exceso de ácido clorosulfónico. La sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo puede ser una mezcla de sales. Para la cuestión de los cálculos, una persona versada en la técnica puede considerar la sal HX como una sal de HCl.

La terminología "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, vehículos, agentes de adición de volumen, disolventes, diluyentes y otros excipientes que sean adecuados, dentro del alcance del buen criterio médico, para contacto con seres humanos u otros mamíferos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, equivalentes a una relación beneficio/riesgo razonable.

Un procedimiento de la invención para preparar 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida o una sal farma-

céuticamente aceptable de la misma o un solvato o hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable comprende:

a) la aminación reductora de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales, con ciclohexanocarboxaldehído para dar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales;

b) hacer reaccionar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales, con un exceso de ácido clorosulfónico para dar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo, y opcionalmente recrystalizar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo;

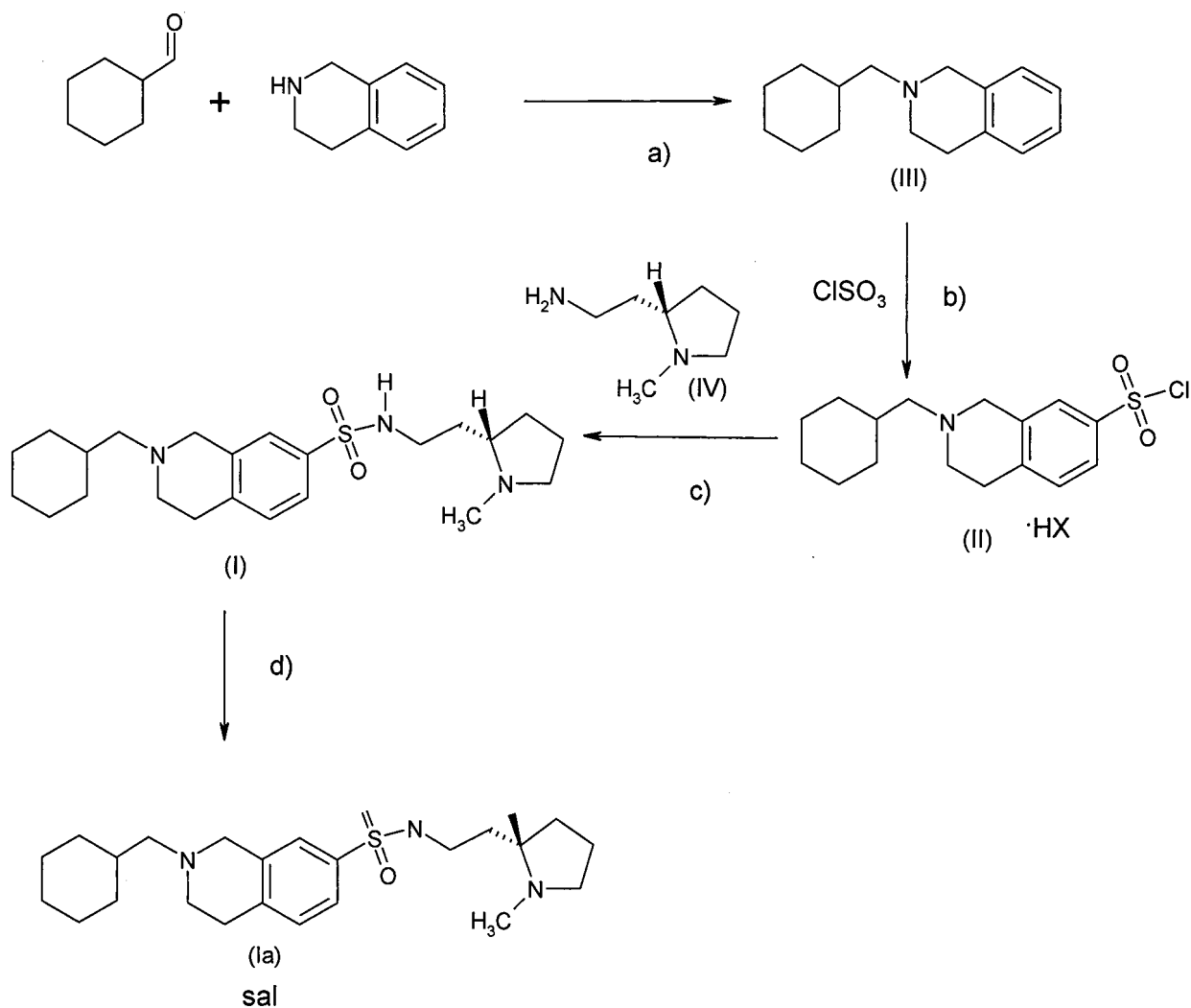
c) acoplar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo con (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina para formar 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida;

d) hacer reaccionar opcionalmente 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida con una cantidad estequiométrica o un exceso de ácido formador de sal en un disolvente para formar una sal o un hidrato o solvato de la misma y

e) recrystalizar opcionalmente el producto de la etapa d).

En un aspecto de la invención, los procedimientos para preparar la 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un solvato o hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma así como los compuestos intermedios que son útiles para preparar tales compuestos se indican en líneas generales en el Esquema 1:

Esquema 1:



5 Los procedimientos para preparar 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato o hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable, como se indica en líneas generales en el Esquema 1, comprenden:

10 a) la aminación reductora de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con ciclohexanocarboxaldehído para dar el compuesto de fórmula (III), 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales;

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con ácido clorosulfónico para dar un compuesto de fórmula (II), la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo, y opcionalmente recrystallizar el compuesto de fórmula (II);

c) acoplar el compuesto de fórmula (II) con (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina para formar un compuesto de fórmula (I), 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida;

d) hacer reaccionar opcionalmente el compuesto de Fórmula (I) con una cantidad estequiométrica o un exceso de un ácido formador de sal en un disolvente para formar una sal o un hidrato o solvato del mismo, de Fórmula (Ia), sal de adición de ácido de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida y

e) recrystalizar opcionalmente el producto de la etapa d).

Un procedimiento particular de la invención para preparar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato o hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable, comprende:

a) aminación reductora de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales, con ciclohexanocarboxaldehído en presencia de un agente reductor y en un disolvente orgánico para dar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales;

b) hacer reaccionar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales, con un exceso de ácido clorosulfónico opcionalmente en presencia de un co-disolvente para dar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo, y opcionalmente recrystalizar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo;

c) acoplar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo con (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina en un disolvente orgánico para formar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida;

d) hacer reaccionar opcionalmente 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, con una cantidad estequiométrica o un exceso de un ácido formador de sal en un disolvente para formar una sal o un hidrato o solvato de la misma y

e) recrystalizar opcionalmente el producto de la etapa d).

Para el Esquema 1:

La etapa a) envuelve la formación de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales, haciendo reaccionar 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ciclohexanocarboxaldehído, en presencia de un agente reductor, tal como ácido fórmico, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, hidrógeno con un catalizador, tal como paladio sobre carbón, y similares, en un disolvente orgánico adecuado, tal como metil *t*-butil éter, 1,2-

dicloroetano, diclorometano, o acetonitrilo. Esta reacción se realiza preferiblemente a temperaturas entre aproximadamente 8° C y aproximadamente 25° C cuando el agente reductor es el triacetoxiborohidruro sódico, y a aproximadamente 55° C cuando el agente reductor es el ácido fórmico en metil *t*-butil éter. En un aspecto, la 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se aísla como una sal de adición de ácido, por ejemplo un sal de hidrocloreto.

La sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo se prepara en la etapa b) haciendo reaccionar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales, con un exceso de ácido clorosulfónico, opcionalmente en presencia de un co-disolvente tal como un disolvente aprótico, estable en medio ácido, por ejemplo un disolvente halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares; a temperaturas preferiblemente entre aproximadamente 2° C y aproximadamente 35° C. El producto de esta reacción opcionalmente se recristaliza para eliminar los isómeros de posición. Los disolventes de recristalización incluyen, por ejemplo, acetonitrilo con ácido sulfúrico.

Según esto, una realización de la invención es el procedimiento para preparar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo haciendo reaccionar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un exceso de ácido clorosulfónico. Otra realización de la invención es el procedimiento para preparar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende la etapa de hacer reaccionar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un exceso de ácido clorosulfónico. Otra realización de la invención comprende recristalizar opcionalmente el producto de la reacción entre 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y un exceso de ácido clorosulfónico. Una realización particular es el producto preparado haciendo reaccionar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un exceso de ácido clorosulfónico.

El acoplamiento de la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo y (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina para preparar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida en la etapa c) se lleva a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, metil *t*-butil éter, y tolueno, y a una temperatura entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 35° C.

Por lo tanto, una realización de la invención es el procedimiento para preparar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida acoplando la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo

con (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina. En un aspecto, el acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico.

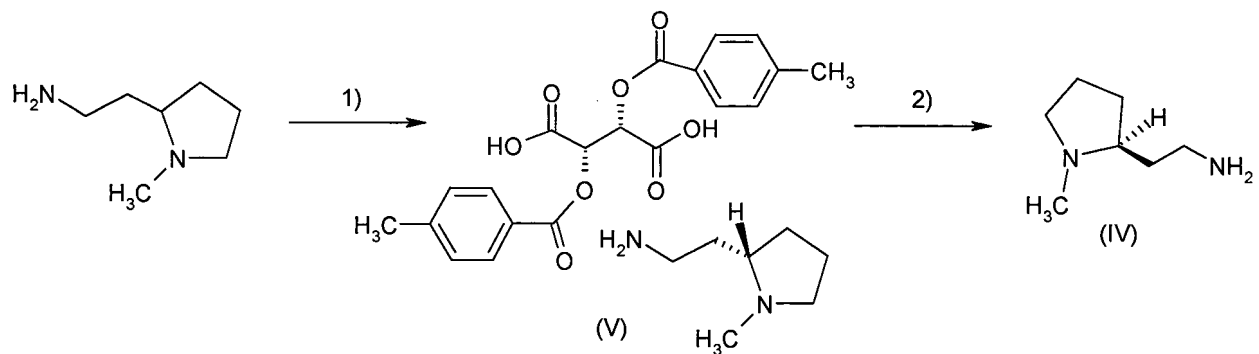
5 Sales farmacéuticamente aceptables de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, e hidratos y solvatos de la misma, incluyen sales no tóxicas convencionales de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, y se pueden formar tanto con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico como con ácidos orgánicos tales como ácido benzoico, ácido fumárico, ácido oxálico y ácido L-tartárico. Se puede obtener una sal farmacéuticamente aceptable mediante el uso de procedimientos estándar conocidos en la técnica, tal como
10 haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido formador de sal deseado en un disolvente adecuado o en diversas combinaciones de disolventes. Por ejemplo, se puede preparar una sal de oxalato disolviendo el compuesto de Fórmula (I) en etanol y añadiendo aproximadamente 1,1 equivalentes de ácido oxálico y dejando que se forme la sal. En un aspecto de la invención, se obtiene una sal de fumarato. En un aspecto preferido, la sal de fumarato es una sal de difumarato monohidrato.

La sal farmacéuticamente aceptable de la 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida o hidrato o solvato de la misma, opcionalmente se recrystaliza. Disolventes de recrystalización adecuados incluyen, por ejemplo, isopropanol o etanol en presencia de un antidisolvente tal como tolueno o acetona.

20 Otro aspecto de la invención son los procedimientos descritos además anteriormente que comprenden la etapa de formular la 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato o hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable, con uno o más vehículos, agentes de adición de volumen, disolventes, diluyentes y otros excipientes, farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, el procedimiento comprende la etapa de formular difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato con uno o más vehículos, agentes de adición de volumen, disolventes, diluyentes y otros excipientes, farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de Fórmula (IV), (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina, se puede preparar como se indica en líneas generales en el Esquema 2.

Esquema 2



Según el esquema 2, etapa 1), la 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina racémica se resuelve combinando 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina con un agente de resolución quiral, tal como el ácido di-*p*-toluil-D-tartárico, en un alcohol, tal como etanol, metanol, isopropanol, y similares y sus combinaciones incluyendo combinaciones con agua. Preferiblemente, el disolvente es una combinación de etanol y agua. La reacción se realiza preferiblemente a temperaturas entre aproximadamente 0° C y aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla y más preferiblemente por debajo de aproximadamente 100° C.

El material de partida 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina racémica está comercialmente disponible (por ejemplo, de Anichem LLC, American Custom Chemicals Inc., Acros, o Aldrich) o se puede preparar de otro modo según procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia. (Véase, por ejemplo, Turner, S.C.; Esbenshade, T. A.; Bennani, Y. L.; Hancock, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2.003**, 13, 2.131-2.135).

La etapa 2) implica eliminar el agente de resolución disolviendo el producto de la etapa 1), por ejemplo, la sal del ácido O,O'-di-*p*-toluil-D-tartárico de (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina, en una mezcla de dos fases de un ácido fuerte, tal como HCl, HBr, H₂SO₄ o H₃PO₄, concentrado y un disolvente no polar, tal como *tert*-butil metil éter, acetato de isopropilo y similares, a temperaturas entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 100° C. El producto deseado puede aislarse eliminando el ácido, tal como el ácido tartárico, con un disolvente no polar, tal como *t*-butil metil éter o acetato de isopropilo. En un aspecto, se aísla (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina en una disolución acuosa como una sal. En otro aspecto, se alcaliniza la disolución ácida de la sal de (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina por adición de una base fuerte, concentrada, tal como hidróxido sódico, permitiendo el aislamiento de (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina como la base libre destilable.

Los siguientes ejemplos presentan síntesis típicas como las descritas en los Esquemas 1 y 2. Se entiende que estos ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna forma.

Ejemplo 1

Preparación de la sal del ácido O,O'-Di-*p*-toluyl-D-tartárico de
(-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina,

Se preparó una solución patrón de etanol acuoso mezclando etanol (10.370 ml) y agua (2.080 ml). Se agitó una mezcla de ácido O,O'-di-*p*-toluyl-D-tartárico (1.624 g, 4.203 moles) y una porción de la disolución patrón ya descrita de etanol acuoso (9.050 ml) a alrededor de 65° C en una atmósfera de nitrógeno. Por separado, se disolvió 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina racémica (700 g, 5,35 moles) en una porción de la disolución patrón de etanol acuoso (3.400 ml). Después se añadió gota a gota la solución de amina a la solución de ácido tartárico a fin de que la temperatura se mantuviera a aproximadamente 65° C y no se formaran sólidos durante la adición. Se mantuvo la reacción a aproximadamente 65° C durante no menos de 30 minutos antes de que se enfriara a aproximadamente 0° C. Se recogió el precipitado por filtración. Se dirigió una corriente de nitrógeno por el sólido recogido hasta que ya no estuvo húmedo. Se recrystalizó el sólido de etanol (15.950 ml)/agua (2.457 ml) proporcionando el producto deseado como un sólido incoloro: 1.322,4 g (44%), >99,5% de exceso enantiomérico.

Ejemplo 2

Preparación de (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina

Se añadió una solución de HCl (296 ml, 3,55 moles) y agua (517 ml) a una mezcla de la sal del ácido O,O'-di-*p*-toluyl-D-tartárico de (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina, (900 g, 1,75 moles) y MTBE (3,2 l). Después de agitar durante 45 minutos, se separaron las capas. A la capa acuosa, se le añadió MTBE adicional (1,6 l). Después de agitar durante aproximadamente 10 minutos, se separaron las capas. Con agitación, se añadió NaOH acuosa al 50% (476 ml, 9,19 moles) a la capa acuosa de ácido durante aproximadamente 35 minutos. La mezcla se agitó durante aproximadamente 35 minutos, después se enfrió a 10° C. La capa orgánica se separó y destiló a presión reducida para proporcionar 206 g (92%) de (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina.

Ejemplo 3

Preparación de un compuesto de Fórmula (III): HCl de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (359,6 g, de Fluka), NaBH(OAc)₃ (686,7 g) y MTBE (5,4 l) se enfrió y se agitó a medida que se añadía ciclohexanocarboxaldehído (328,8 g, de Aldrich) durante un periodo de aproximadamente 30 minutos, manteniendo la temperatura de la reacción entre proximadamente 8,8 y 21,1° C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a 20° C durante aproximadamente 2 horas. Se preparó una solución a partir de 50%

NaOH acuoso (259 g) diluido hasta 1,1 l con H₂O que se añadió con enfriamiento, manteniendo la temperatura a aproximadamente 20° C. La reacción se agitó durante 30 minutos, hasta que no se observó más liberación de hidrógeno. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 2 l). La capa orgánica se secó con MgSO₄, y se eliminó el agente secante por filtración.

Mientras que se agitaba y se mantenía la temperatura a aproximadamente 20° C, se borboteó HCl gas (103 g) en la solución, causando la precipitación de la sal de hidrocloreuro. La sal se recogió por filtración, se lavó con MTBE (4 l), y se secó para proporcionar 1.637 g del producto deseado.

Ejemplo 4

Preparación de un compuesto de Fórmula (II): sal HX del cloruro de 2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo

Se añadió ácido clorosulfónico (2,48 l) a un reactor que contenía HCl de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,10 kg) y CH₂Cl₂ (5,5 l) durante un periodo de aproximadamente una hora, mientras que se mantenía la temperatura entre -1,8° C y 2,8° C con enfriamiento. Después de la adición del ácido clorosulfónico, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta 10° C, donde se mantuvo durante aproximadamente 2,5 horas. La mezcla de reacción se calentó a 35° C durante 2 horas, después se mantuvo a 35° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se mantuvo entonces a 20° C durante la noche. Se eliminó el CH₂Cl₂ por destilación hasta que la temperatura del recipiente alcanzó 65° C. El recipiente de la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió lentamente a una suspensión de MTBE (16,5 l) y cristales de siembra de la sal HX del cloruro de 2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo (10 g), manteniendo la temperatura entre 20 a 25° C. Después de aproximadamente 30 minutos, el producto se recogió por filtración lo que produjo un sólido blanquecino. Para aislar el producto deseado, se mezcló el sólido con acetonitrilo (6,5 l) y H₂SO₄ concentrado (32 ml), y se calentó la mezcla a 70° C. La solución obtenida se enfrió lentamente. Se aisló un sólido por filtración, se lavó con acetonitrilo (2 l) y se secó para proporcionar 863,7 g del producto deseado.

Pueden obtenerse cristales de siembra de la sal HX del cloruro de 2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo siguiendo los procedimientos generales conocidos por los expertos en la técnica teniendo en cuenta el procedimiento descrito anteriormente. Alternativamente, puede prepararse fácilmente la sal HX del cloruro de 2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo como se describió anteriormente sin usar los cristales de siembra.

Ejemplo 5

Preparación de un compuesto de Fórmula (I): 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida

Una papilla de la sal HX del cloruro de 2-(ciclohexilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo (477,7 g) y CH₂Cl₂ (4,78 l) se enfrió a aproximadamente 5° C. Se añadió una solución de (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina (185,1 g) en CH₂Cl₂ (370 ml) a una velocidad que mantuvo la temperatura por debajo de 9° C. Después de completarse la adición, se calentó la mezcla de reacción a 25° C. Después de aproximadamente 4 horas, se eliminó el disolvente a presión reducida, dejando un aceite viscoso. Después de dejarlo reposar durante el fin de semana en una atmósfera de N₂ en una cámara de refrigeración a 4° C, se trató el aceite con una solución de K₂CO₃ (452 g) en agua (2,8 l) seguido de EtOAc (6,5 l). Se agitó la mezcla de dos capas durante 30 minutos, antes de eliminar la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 3 l). El disolvente se evaporó a presión reducida dejando 488,5 g de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida como un aceite viscoso.

Ejemplo 6

Preparación de un compuesto de Fórmula (Ia): difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato

Se añadió una solución de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida (532 g, 1,27 moles) en etanol SDA 3C (1.056 ml) a una suspensión de ácido fumárico (302 g, 2,60 moles) en agua (624 ml). Se diluyó la solución resultante con acetona (4 l), después se enfrió y se sembró con el difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato molido (4,2 g). Después de la siembra se agitó la mezcla para permitir que crecieran cristales, después se diluyó más con acetona (1.990 ml). Después de enfriamiento, se recogió el producto por filtración y se lavó con acetona (1,500 l). Se realizó la filtración cargando porción a porción de acetona en el filtro secador. Después de cargar cada porción de acetona (1,5 l), se inició la agitación a 2,6 rpm para asegurar el buen contacto entre producto y acetona. Se secó el producto en una estufa a vacío a 40° C con purga de nitrógeno y vacío (presión residual de 400 mBar), después se dejó que se rehidratara a temperatura ambiente al aire para proporcionar 684,7 g (85,8 %) del difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato.

Se pueden obtener cristales de siembra del difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato siguiendo

procedimientos generales conocidos por los expertos en la materia. Alternativamente, se puede preparar fácilmente el difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida mono-hidrato como se describió anteriormente sin el uso de cristales de siembra.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato o hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable que comprende:

5 a) la aminación reductora de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales, con ciclohexanocarboxaldehído para dar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales;

10 b) hacer reaccionar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales, con un exceso de ácido clorosulfónico para dar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo, y opcionalmente recrystalizar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo;

c) acoplar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo con (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina para formar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida;

15 d) hacer reaccionar opcionalmente 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida con una cantidad estequiométrica o un exceso de un ácido formador de sal en un disolvente para formar una sal o un hidrato o solvato de la misma; y

e) recrystalizar opcionalmente el producto de la etapa d).

20 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la aminación reductora de la etapa a) se realiza en un disolvente orgánico en presencia de un agente reductor.

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en donde el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en el triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, ácido fórmico, e hidrógeno con un catalizador.

25 4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción de la etapa b) se realiza en presencia de un co-disolvente.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, en donde el co-disolvente se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, y 1,2-dicloroetano.

30 6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa c) se realiza en presencia de un disolvente orgánico.

7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, metil *t*-butil éter, y tolueno.

8. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sal formada en la etapa d) es una sal farmacéuticamente aceptable.

9. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además formular 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato o hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable, con uno o más vehículos, agentes de adición de volumen, disolventes, diluyentes y otros excipientes, farmacéuticamente aceptables.

10. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido formador de sal en la etapa d) es el ácido fumárico para proporcionar difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato.

11. El procedimiento según la reivindicación 10, que comprende además formular el difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato con uno o más vehículos, agentes de adición de volumen, disolventes, diluyentes y otros excipientes, farmacéuticamente aceptables.

12. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende

a) aminación reductora de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales, con ciclohexanocarboxaldehído en presencia de un agente reductor y en un disolvente orgánico para dar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales;

b) hacer reaccionar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una de sus sales, con un exceso de ácido clorosulfónico opcionalmente en presencia de un co-disolvente para dar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo, y opcionalmente recrystalizar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo;

c) acoplar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo con (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina en un disolvente orgánico para formar 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida;

d) hacer reaccionar opcionalmente 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida con una cantidad estequiométrica o un exceso de un ácido formador de sal en un disolvente para formar una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o solvato de la misma y

e) recrystalizar opcionalmente el producto de la etapa d).

13. El procedimiento según la reivindicación 12, que comprende además formular 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato o hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable, con uno o más vehículos, agentes de adición de volumen, disolventes, diluyentes y otros excipientes, farmacéuticamente aceptables.

14. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el ácido formador de sal en la etapa d) es el ácido fumárico para proporcionar el difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato.

15. El procedimiento según la reivindicación 14, que comprende además formular el difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida monohidrato con uno o más vehículos, agentes de adición de volumen, disolventes, diluyentes y otros excipientes, farmacéuticamente aceptables.

16. Un procedimiento para preparar la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo por medio de hacer reaccionar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un exceso de ácido clorosulfónico.

17. Un procedimiento para preparar 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida que comprende la etapa de hacer reaccionar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un exceso de ácido clorosulfónico.

18. El procedimiento según la reivindicación 17, en el que la reacción se realiza en presencia de un co-disolvente.

19. Un procedimiento para preparar la sal HX del cloruro de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida acoplado la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo con (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina.

20. El producto preparado haciendo reaccionar 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con un exceso de ácido clorosulfónico.

21. El compuesto que es la sal HX del cloruro de 2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonilo.

RESUMEN

Un procedimiento aplicable industrialmente para preparar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, y sales de la misma.

5

10

15

20

25

30

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2011/027118	International filing date (day/month/year) 04.03.2011	Priority date (day/month/year) 05.03.2010
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D217/04 C07D401/12

Applicant
SANOFI-AVENTIS

1. This opinion contains indications relating to the following items:
- ☒ Box No. I Basis of the opinion
 - ☐ Box No. II Priority
 - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
 - ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Box No. VI Certain documents cited
 - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
 - ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Van Amsterdam, Leen Telephone No. +49 30 25901-331	
--	--	---	---

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2011/027118

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2011/027118

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following document:

D1 WO 2005/118547 A1 (SANOFI-AVENTIS) 15 December 2005
(2005-12-15) cited in the application

2. Novelty (Art. 33(1) and 33(2) PCT)

2.1 Document D1 discloses (see: D1, examples 1-4) a multi-step process for the preparation of (+)- and (-)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonamide comprising the steps of

- i) reacting 2-(2,2,2-trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonyl chloride with (+/-)-2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethylamine to yield (+/-)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-2-(2,2,2-trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonamide.HCl;
- ii) deprotecting the latter to obtain (+/-)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonamide.HCl;
- iii) separating the racemate obtained in step ii) into the (+) and the (-) enantiomer (in the free base form) using chiral chromatography;
- iv) reductively alkylating the (+) and the (-) enantiomer with cyclohexanecarboxaldehyde to obtain (+)- and (-)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonamide, respectively.

It is noted at this point, that from the configuration of compound (IV) as depicted in present scheme 1, i.e. the **(2S)** configuration, in combination with the definition of this compound as given in step c), i.e. **(-)-2-(2-aminoethyl)-1-methylpyrrolidine**, it can be inferred, that **(-)-2-(cyclohexylmethyl)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonamide** is identical to **2-(cyclohexyl-methyl)-N-{-(**(2S)**)-1-methylpyrrolidin-2-yl}ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonamide**.

The process of present claim 1 can be considered to essentially differ from the process of D1 in that

a) the cyclohexylmethyl group is introduced into the nascent molecule in the first step of the reaction sequence (see: description, page 5, scheme 1, and claim 1, step a)) instead of in the last step (see above: step iv)), and

b) the 2-aminoethyl-1-methylpyrrolidine moiety is introduced into the nascent molecule in the last step of the reaction sequence in the (2S) enantiomeric form, i.e. the configuration required by the end-product (see: description, page 5, scheme 1, and claim 1, step c)), in stead of in the racemic (2R,2S) form in the first step of the reaction sequence(cf. above: step i)).

It is noted, that D1 does not disclose the compound of present formula (II).

2.2 In view of the disclosure of prior art document D1 the present application meets the requirements of Art 33(1) PCT, because the subject-matter of present claims 1-21 is new in the sense of Art. 33(2) PCT.

3. Inventive Step (Art. 33(1) and 33(3) PCT)

3.1 *Closest State of the Art and Difference*

3.1.1 Document D1, which also discloses a process for the preparation of 2-(cyclohexyl-methyl)-N-{-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethyl}- 1,2,3,4- tetrahydroisoquinoline-7-sulfonamide, is considered as being the closest prior art and is regarded as being relevant for the evaluation of the presence of an inventive step.

3.1.2 The process of present claim 1 can be considered to essentially differ from the process of D1 in that

a) the cyclohexylmethyl group is introduced into the nascent molecule in the first step of the reaction sequence (see: description, page 5, scheme 1, and claim 1, step a)) instead of in the last step (see above: step iv)), and

b) the 2-aminoethyl-1-methylpyrrolidine moiety is introduced into the nascent molecule in the last step of the reaction sequence in the (2S) configuration, i.e. the configuration required by the end-product (see: description, page 5, scheme 1, and claim 1, step c)), in stead of in the racemic (2R,2S) form in the first step of the reaction sequence (cf. above: step i)).

3.2 *Technical Effect and Objective Problem*

3.2.1 The above- mentioned differences can be considered to have the following technical effects:

ad a) the introduction of the cyclohexylmethyl group in the first stage of the reaction sequence makes the use of the N-protecting 2,2,2-trifluoroacetyl group superfluous, and

ad b) the use of a 2-aminoethyl-1-methylpyrrolidine synthon, that already has the configuration required by the end-product, avoids an intermediate chiral chromatographic separation step.

3.2.2 Hence, the problem underlying the present application should be seen in the provision of an alternative process for the preparation of 2-(cyclohexyl-methyl)-N-{-[(2S)-1-methyl-pyrrolidin- 2-yl] ethyl}- 1,2,3,4- tetrahydroisoquinoline- 7-sulfonamide using a reaction sequence, wherein the use of a N-protecting group is not necessary and wherein an intermediate chiral chromatographic separation step is avoided.

3.3 *Obviousness of the Solution*

3.3.1 Since document D1 does not give any information or hint that could lead the skilled person to a reaction sequence for process for the preparation of 2-(cyclohexyl-methyl)-N-{-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl] ethyl}- 1,2,3,4- tetrahydro- isoquinoline- 7-sulfonamide, wherein the use of a N-protecting group is not necessary and wherein an intermediate chiral chromatographic separation step is avoided, the solution to the above-mentioned technical problem as proposed in present claim 1 is not obvious and is considered to involve the presence of an inventive step in the sense of Art. 33 (3) PCT.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2011/027118

4. Industrial Applicability (Art. 33(1) and 33(4) PCT)

4.1 The subject-matter of the present application appears to be industrially applicable.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. The term "2-cyclohexylmethyl-1,2,3,4-tetraisoquinoline-7-sulfonyl chloride HX salt", wherever used in the present claims, is unclear, because the claims concerned lack a definition for HX (cf. description, page 4, lines 1-6).

2. In view of the subject-matter of claim 21 claim 20 appears to be superfluous.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2011/027118

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

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

To:

GROLZ, Edward W.
SCULLY, SCOTT, MURPHY & PRESSER
400 Garden City Plaza
Suite 300
Garden City, New York 11530
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 June 2011 (07.06.2011)
Applicant's or agent's file reference US2009-163
International application No. PCT/US2011/027118

IMPORTANT NOTIFICATION
International filing date (day/month/year) 04 March 2011 (04.03.2011)

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. +33 1 53 77 87 21	
		Facsimile No. +33 1 53 77 87 51	
		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. +33 1 53 77 87 21	
		Facsimile No. +33 1 53 77 87 51	
		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 Giffo Schmitt Beate e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
---	---

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GROLZ, Edward W.
Scully, Scott, Murphy & Presser
400 Garden City Plaza
Suite 300
Garden City, New York 11530
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 04 April 2012 (04.04.2012)	
Applicant's or agent's file reference US2009-163	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2011/027118	International filing date (day/month/year) 04 March 2011 (04.03.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No. +33 1 53 77 87 21	
	Facsimile No. +33 1 53 77 87 51	
	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 Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer N'Diaye Anta e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
---	--

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/QN35SLZESD9VJ0

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille
para asuntos de patentes.

Representation and Power-of- Attorney with notarial
authentication and Apostille for patent matters.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF- ATTORNEY

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

SANOFI

domiciliado (s) en/of

54 rue La Boétie, 75008 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 No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que 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 lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su 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 contencioso-administrativos relacionados con patentes; 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.

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 patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its assignment, change of name or domicile; voluntary 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 patents; actions and suits instituted by us or against 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 20th January 2012

en/in Paris

por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration



Firma

[Signature]

Jc soussigné Me Antoine BAILLY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Mme Josiane MERLIER.
apposé sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Signature

[Signature]

ID: 216727

208 palabras → 1 pág.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par: *M^e B. HILLY*

3. agissant en qualité de... *Nataire*

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

Attesté

5. à Paris

6. le... *12 AVR. 2012*

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

8. sous n° *24505* *M^e H.*

9. Sceau: *Jean O. Signatures*
AVOCAT GENERAL

"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"

32

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por **SANOFI**, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (tpa 23555), OSCAR CORREA BARBOSA (tpa 71027) y EDNA SARMIENTO CHARRY (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en Paris, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en Paris. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

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

1. - República Francesa
- El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor BAILLY
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

5. - En París
6. - El 12 de Abril 2012

7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris
8. - Bajo el número **24506**
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa
10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0099954
		Bogotá D.C., Octubre 01 de 2012 - 12:07:23

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	194851230	01/10/2012	20.690.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-174778- -00000-0000
Fecha: 2012-10-04 16:36:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35

020: 00751-841-058-9

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 102983
		Bogotá D.C., Octubre 02 de 2012 - 17:47:39

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	446280236	02/10/2012	17.020.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	113 PTC CAP-I EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE MODELO DE UTILIDA	330.000.00	330.000.00
			\$330.000.00
=====			

SON: **TRESCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-174778- -00000-0000

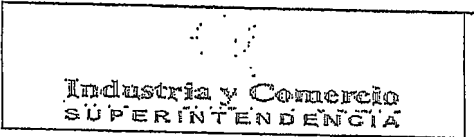
Fecha: 2012-10-04 16:36:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35

0010:00751-841-058-9

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 217/004	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/311,069 1059750	(32) Fecha 2010/03/05 2010/11/25	(33) País US FR
		(72) Inventor(es) STEVEN ELENBAAS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2012/10/05		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2011/09/09
	Fecha de presentación de la solicitud: 2011/03/04		N° publicación: WO 2011/109675 A2
	No. de solicitud PCT/US2011/027118		
(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 2-(CICLOHEXILMETIL)-N-{2-[(2S)-1-METILPIRROLIDIN-2-IL]ETIL}-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-7-SULFONAMIDA			

Resumen:

Un procedimiento aplicable industrialmente para preparar 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida, y sales de la misma.



No. 12-174778- -00000-0000

Fecha: 2012-10-04 16:36:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35

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 ☐	