



No. 12-174787- -00000-0000

Fecha: 2012-10-04 16:39:04

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 47



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-TETRAHIDROISOQUINOLIN
-7-SULFONAMIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARIS, FRANCIA

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

22. BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-174787- -00000-0000

Fecha: 2012-10-04 16:39:04 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

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/US2011/027131	Fecha 2011/03/04
	Publicación Internacional No.	WO 2011/109680 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-TETRAHIDROISOQUINOLIN-7-SULFONAMIDA</u>		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	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 TIPO
	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
	2. FARR	Robert Allan	Estadounidense
	3. KANE	John Michael	Estadounidense
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
	1. Estados Unidos de América	New Jersey	Bridgewater 08807 Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code D-303A,
	2. Estados Unidos de América	New Jersey	Bridgewater 08807 Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code D-303A,
	3. Estados Unidos de América	New Jersey	Bridgewater 08807 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	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	U.S.A. FRANCIA	US FR	61/311,069 1059750	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. <u>12-0099955</u> No. <u>12-0096768</u>	Fecha: <u>2012/10/01</u> Fecha: <u>2012/09/20</u>
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 <u>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</u> <u>TP#23555 AS5</u>	
C.C 35.456.344 de Usaquen			Tarjeta Profesional 23.555	

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>15</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>21</u> 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 dirección del solicitante SANOFI.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de SANOFI 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los inventores 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)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/109680 A2

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

(21) International Application Number:
PCT/US2011/027131

(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) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ELENBAAS, Steven** [US/US]; Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **FARR, Robert Allan** [US/US]; Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **KANE, John Michael** [US/US]; Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

(74) Agents: **GROLZ, Edward W.** et al.; Scully, Scott, Murphy & 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))

(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.

WO 2011/109680 A2

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

5 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-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida, diversos compuestos intermedios a la misma y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

10 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

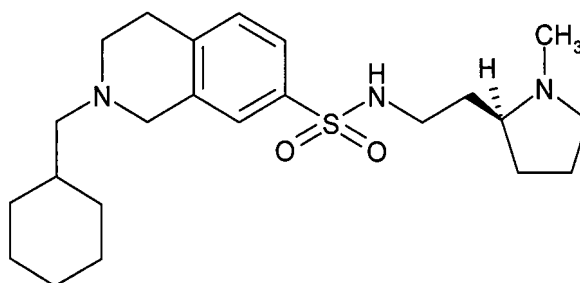
15 de Alzheimer y otras demencias, obesidad, trastornos del sistema nervioso central tales como insomnio y trastornos del sueño, narcolepsia, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de la atención, trastornos de memoria y aprendizaje, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos 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

20 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

25 más síntomas tales como pérdida de memoria, confusión, irritabilidad y agresión, cambios de ánimo, ruptura del lenguaje, amnesia de largo plazo, abandono de la víctima 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. Una preparación y las propiedades físicas y las propiedades farmacológicas beneficiosas de la 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida se describen, por ejemplo, en la patente internacional WO2005/118547 (también en la patente de EE.UU. 2007/0105834).

La 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 cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-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-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida resultante experimenta aminación reductora con ciclohexanocarboxaldehído en presencia de un catalizador de paladio. La 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-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-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-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-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida. La presente invención hace frente a los problemas de quiralidad primero, permitiendo el acoplamiento del cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo con (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina enantioméricamente pura (>99% de ee). Al hacer eso, se puede incorporar al producto más del resto de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en el cloruro de sulfonilo de partida. Usando la síntesis ya descrita, la mitad de este material se habría desechado con el enantiómero no deseado de la *N*-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida.

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-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida y sales de la misma, de alta pureza y con
5 rendimiento relativamente alto adecuado para uso en una escala industrial.

La presente invención también se dirige a compuestos intermedios sintéticos, por ejemplo 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida, un compuesto de Fórmula (III), en el que Pg = COCF₃, que es útil en la preparación de la 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-
10 metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida y sales de la misma.

DESCRIPCION 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
15 lo contrario, tienen los siguientes significados:

HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
kg	kilogramo
l	litro
ml	mililitro
20 MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter

La terminología "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, agentes portadores, agentes volumétricos, disolventes, diluyentes y otros excipientes que sean adecuados, dentro del alcance del buen criterio médico, para contacto con seres humanos u otros
25 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-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato o hidrato de una sal
30 farmacéuticamente aceptable comprende:

- a) acoplar (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina con un cloruro de tetrahidroquinolin-7-sulfonilo amino-protégido para dar una N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida amino-protégida;
- b) desproteger la N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-
35 tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida amino-protégida para dar N-{2-[(2S)-1-

metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma;

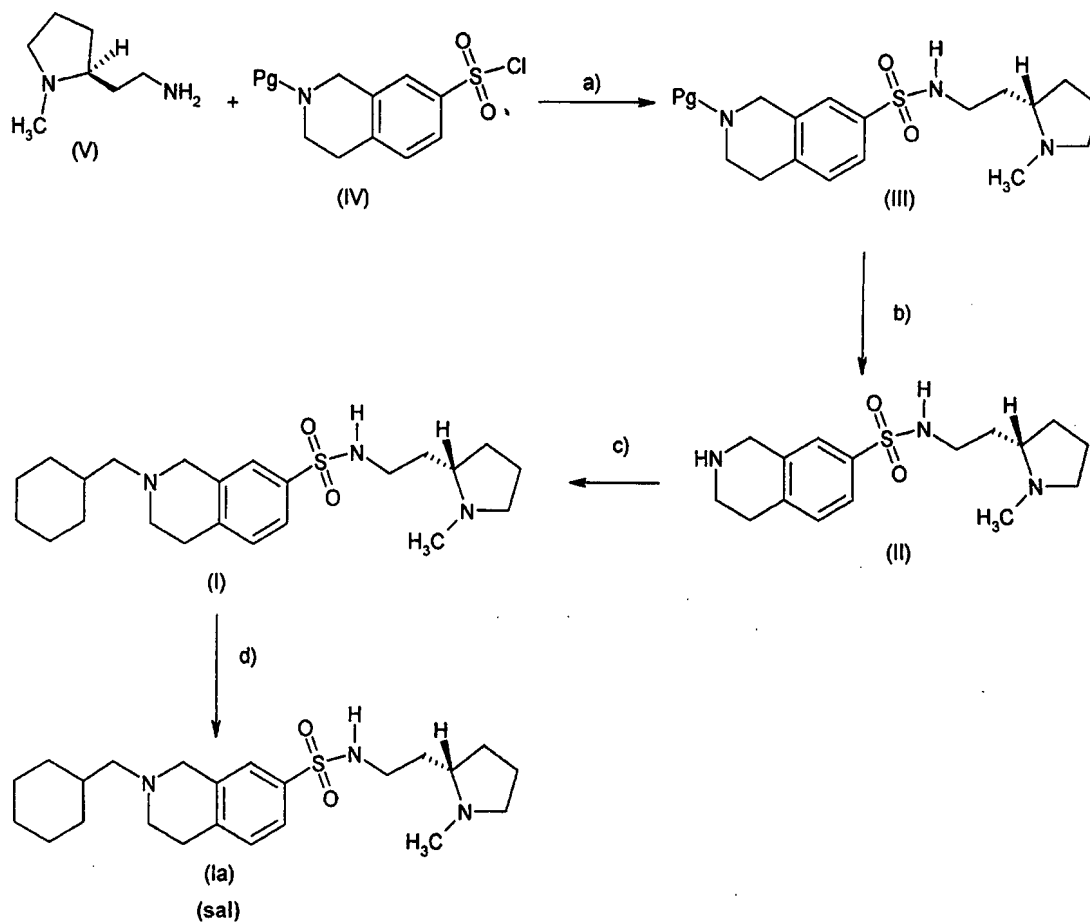
5 c) aminor de manera reductora *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma con ciclohexanocarboxaldehído para formar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;

d) hacer reaccionar opcionalmente 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida, con una cantidad estequiométrica o un exceso de un ácido formador de sal en un disolvente para formar
10 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-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma o
15 un solvato o hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable y 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-tetrahidroisoquinolin-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) acoplar (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina con cloruro de tetrahidroquinolin-7-sulfonilo amino-protégido para dar un compuesto de Fórmula (III), N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida amino-protégida, en la que Pg representa un grupo protector de amina;

b) desproteger el compuesto de Fórmula (III) para dar el compuesto de
 15 Fórmula (II), N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma;

c) aminor de manera reductora el compuesto de Fórmula (II) con ciclohexanocarboxaldehído para dar un compuesto de Fórmula (I), 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida;

5 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 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida y

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

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

15 a) acoplar (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina con un cloruro de tetrahydroquinolin-7-sulfonilo amino-protégido en presencia de una base para dar una N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida amino-protégida;

20 b) desproteger la N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida amino-protégida en condiciones básicas y en un disolvente seleccionado de un alcohol y una combinación de agua con disolvente etéreo, para dar N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma;

25 c) aminor de manera reductora la N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma con ciclohexanocarboxaldehído en presencia de un agente reductor y en un disolvente seleccionado de un alcohol y una combinación de agua con un disolvente etéreo, para formar 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida;

30 d) hacer reaccionar opcionalmente la 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida o un hidrato o solvato de la misma, 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).

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

- 5 a) acoplar (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina con cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo para dar 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- b) desproteger la 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida para dar *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma;
- 10 c) aminor de manera reductora *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma con ciclohexanocarboxaldehído para formar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 15 d) hacer reaccionar opcionalmente 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-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 Para el Esquema 1:

La *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida amino-protégida se prepara en la etapa a) a partir de un acoplamiento entre (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina y un cloruro de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo amino-protégido tal como cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo o cloruro de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo protegido con otros grupos amino-protectores adecuados (es decir, grupos amino-protectores que son estables en ácido y eliminables en condiciones que no escindirían el enlace sulfonamida). En un aspecto, se prepara 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida a partir de un

25 acoplamiento entre (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina y cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares o una base orgánica tal como trietilamina y similares; en un disolvente inerte, por ejemplo un disolvente halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares o un disolvente etéreo tal como *tert*-butil metil éter o 2-

30 35

metiltetrahidrofurano y similares a temperaturas preferiblemente entre aproximadamente 0°C y temperatura normal, por ejemplo aproximadamente 25°C.

De acuerdo con esto, una realización de la invención es un procedimiento para preparar 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida que comprende acoplar cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo y (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina en presencia de una base y en un disolvente inerte. Otra realización de la invención es un procedimiento para preparar 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida que comprende la etapa de acoplar cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo y (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina en presencia de una base y en un disolvente inerte.

Cloruro de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo amino-protégido, tal como cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo puede estar comercialmente disponible o se puede preparar de otro modo según procedimientos conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Blank, B.; Krog, A. J.; Weiner, G.; Pendleton, R. G. *J. Med. Chem.* **1.980**, 23, 837-840). Por ejemplo, se pueden preparar cloruros de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo amino-protégido haciendo reaccionar la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina amino-protégida con un exceso de ácido clorosulfónico en un disolvente halogenado tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano. En particular, se puede preparar cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo haciendo reaccionar 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con exceso de ácido clorosulfónico o en cloroformo o diclorometano a aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C durante varias horas y después a temperatura ambiente durante varios días. El enfriamiento rápido de la reacción en una mezcla de cloroformo o diclorometano y hielo picado proporciona una disolución del cloruro de sulfonilo deseado, que a continuación de la eliminación del disolvente, se puede purificar por cristalización de, por ejemplo, *terc*-butil metil éter.

La desprotección de la N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida amino-protégida, tal como 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida, en la etapa b) se puede realizar usando técnicas de desprotección conocidas en la técnica. Preferiblemente, el grupo protector se puede retirar en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido de potasio, hidróxido

de sodio, hidróxido de litio y carbonato de potasio. La reacción se realiza preferiblemente en un alcohol, tal como isopropanol, metanol y similares o combinaciones de agua con un disolvente etéreo, tal como tetrahydrofurano y dioxano y a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla y más preferiblemente por debajo de aproximadamente 100°C.

Por lo tanto, una realización de la invención es el procedimiento para preparar *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida que comprende desproteger la 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida en presencia de una base. 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-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida que comprende la etapa de desproteger la 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida en presencia de una base.

La etapa c) implica la formación de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida haciendo reaccionar *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida y ciclohexanocarboxaldehído, en presencia de un agente reductor, tal como ácido fórmico (producido por la adición de formiato de sodio o potasio y similares, por ejemplo) en un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol, tal como etanol, metanol, isopropanol y similares o una combinación de agua con un disolvente etéreo, tal como tetrahydrofurano, dioxano y similares o una combinación de acetonitrilo con agua o un alcohol con agua. Esta 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.

Sales farmacéuticamente aceptables de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida e hidratos y solvatos de la misma, incluyen sales no tóxicas convencionales de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-sulfonamida, que se puede formar con o ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico o 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 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

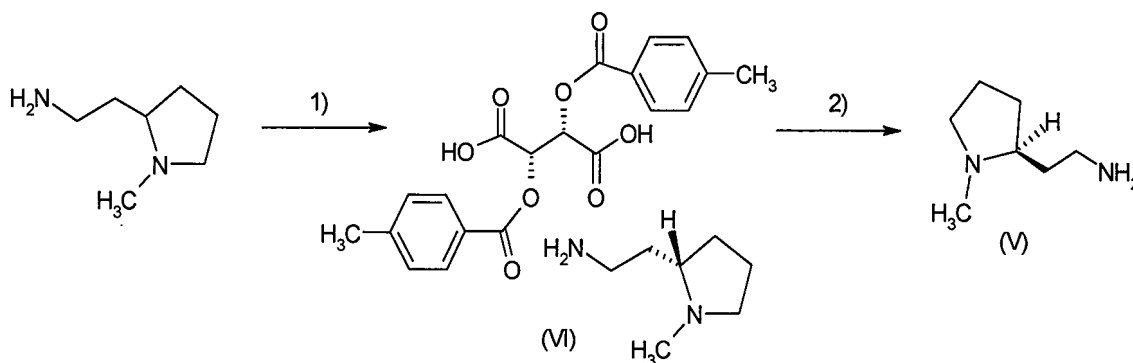
Fórmula (I) en etanol y añadiendo aproximadamente 1,1 equivalentes de ácido oxálico y dejando que se forme la sal. En un aspecto de la invención, se obtiene una sal de fumarato. En un aspecto preferido, la sal de fumarato es una sal de difumarato monohidratada.

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

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

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

Esquema 2:



25 Para el Esquema 2:

La etapa 1) implica combinar 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina con un agente de resolución quiral, tal como ácido di-*p*-toluol-D-tartárico, en un alcohol, tal como etanol, metanol, isopropanol y similares y combinaciones de los mismos 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
5 comercialmente disponible (por ejemplo, de Anichem LLC, American Custom Chemicals Inc., Acros, Aldrich) o se puede preparar de otro modo según procedimientos conocidos para los expertos en la materia. (Véase Turner, S. C.; Esbenshade, T. A.; Bennani, Y. L.; Hancock, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2.003**, 13, 2.131-2.135).

10 La etapa 2) implica retirar el agente de resolución disolviendo el producto de la etapa 1), por ejemplo, (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina, sal de ácido O,O'-di-*p*-toluol-D-tartárico, 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
15 ambiente y aproximadamente 100°C. 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 sal de (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina por adición de una base, tal como hidróxido de sodio, permitiendo el aislamiento de (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina como la base libre destilable.

20 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 del compuesto de Fórmula (VI): (-)-2-(2-Aminoetil)-1-metilpirrolidina, sal
25 de ácido O,O'-Di-*p*-toluol-D-tartárico

Se preparó una disolución patrón de etanol acuoso mezclando etanol (10.370 ml) y agua (2.080 ml). Se agitó una mezcla de ácido O,O'-di-*p*-toluol-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,
30 se disolvió 2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina racémica (700 g, 5,35 moles) en una porción de la disolución patrón de etanol acuosa (3.400 ml). Después se añadió gota a gota la disolución de amina a la disolución 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
35 min. antes de que se enfriara a aproximadamente 0°C. Se recogió el precipitado por

filtración. Se arrastró 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 ee.

5

Ejemplo 2

Preparación del compuesto de Fórmula (V): (-)-2-(2-Aminoetil)-1-metilpirrolidina

Se añadió una disolución de HCl (296 ml, 3,55 moles) y agua (517 ml) a una mezcla de (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina, sal de ácido O,O'-di-*p*-toluoil-D-tartárico (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. Se separó la capa orgánica y se destiló a presión reducida para proporcionar 206 g (92%) del producto deseado.

15

Ejemplo 3

Preparación del compuesto de Fórmula (III): 2-(2,2,2-Trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

Se preparó una disolución de (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina (172 g, 1.345 moles) en agua (400 ml) y se añadió a una disolución de cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo (400 g, 1,22 moles) en 2-metiltetrahidrofurano (1.600 ml) a una velocidad controlada para mantener la temperatura de reacción entre -5°C y 5°C. En la terminación del acoplamiento, se lavó la mezcla de reacción una vez con una disolución acuosa de carbonato de potasio preparada a partir de carbonato de potasio (220 g, 1,59 moles) y agua (1 l) para liberar la base libre del producto. Se retiró la mayoría del 2-metiltetrahidrofurano por destilación a vacío al volumen mínimo agitado y se reemplazó con etanol (2 l). Se reanudó la destilación y se continuó al volumen mínimo agitado. La disolución etanólica de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida se diluyó con etanol (1.132 ml) para obtener una disolución al 30 % en peso de producto, asumiendo un rendimiento del 97% y conduciendo a la siguiente etapa.

20

25

30

Ejemplo 4

La preparación de un compuesto de Fórmula (II): Dicloruro de *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida Sesquihidratado

Se añadió una disolución al 45,7% de hidróxido de potasio (105 g, 0,855 moles) a una disolución etanólica al 30,66% (p/p) de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida (1.023,6; 0,748 moles) a una velocidad que limitó la temperatura a no más de 45°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se controló por HPLC. A la terminación de la desprotección, se acidificó la reacción mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado (194 ml, 2,35 moles). Se retiró el KCl precipitado por filtración a entre 39-51°C. El reactor se enjuagó con etanol (300 ml) que se usó sucesivamente para enjuagar el KCl recogido. Se combinaron los líquidos filtrados de etanol y se devolvieron al reactor. Se calentó el reactor a aproximadamente 55°C y se añadió 2-metiltetrahidrofurano (375 ml). Se añadieron cristales de siembra de dihidrocloruro de *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida sesquihidratada (1 g). Después de enfriar a aproximadamente -5°C, se recogió el producto por filtración. Se enjuagó el producto con una disolución preparada a partir de 2-metiltetrahidrofurano (200 ml), etanol (200 ml) y agua (5 ml). Después de secar en una estufa a vacío a 40°C, se aislaron 277 g (87%) de dihidrocloruro de *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida sesquihidratada como un sólido incoloro.

Se pueden obtener cristales de siembra de dihidrocloruro de *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida sesquihidratada siguiendo procedimientos generales conocidos por los expertos en la materia. Alternativamente, se puede preparar fácilmente dihidrocloruro de *N*-{2-[(2*S*)-1-Metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida sesquihidratada como se describió anteriormente sin el uso de cristales de siembra.

Ejemplo 5

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

Se hizo reaccionar dihidrocloruro de *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida sesquihidratado (92 g, 0,217 moles) con formiato de potasio (33,6 g, 0,399 moles) y ciclohexanocarboxaldehído (39 ml, 0,322 moles) en etanol SDA 3C caliente (460 ml). Se calentó el recipiente de reacción a aproximadamente 72°C, con liberación de CO₂. Se controló la mezcla de reacción

hasta la terminación por HPLC. A la terminación, se enfrió la reacción a aproximadamente 25°C y se retiró etanol por destilación a vacío y eliminación azeotrópica con agua añadida (280 ml). Se formó la sal de hidrocloreto del producto por la adición de ácido clorhídrico concentrado (37,3 ml, 0,451 moles) y se lavó la
5 disolución acuosa con acetato de isopropilo (280 ml). Se alcalinizó la capa acuosa con una disolución de carbonato de potasio (92 g, 0,666 moles) en agua (100 ml). Se extrajo la disolución acuosa alcalina con acetato de isopropilo (460 ml). Se lavó la capa de acetato de isopropilo con agua (3 x 460 ml) y se eliminó el acetato de isopropilo por destilación a vacío y se reemplazó con etanol SDA 3C (460 ml). La
10 disolución teñida de amarillo clara resultante contenía 85,7 g (91%) de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida en 120,4 g de disolución.

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-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida
15 monohidratado

Se añadió una disolución de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-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
20 ml). Se diluyó la disolución resultante con acetona (4 l), después se enfrió y se sembró con difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida monohidratada molida (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
25 filtración y se lavó con acetona (1.500 l). Se realizó filtración cargando porción a porción acetona en el filtro secador. Después de cargar cada porción de acetona (1,5 l), se encendió la agitación a 0,27 rad/s (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
30 a temperatura ambiente en el aire para proporcionar 684,7 g (85,8 %) de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida monohidratada.

Se pueden obtener cristales de siembra de difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-N-{2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida
35 monohidratada siguiendo procedimientos generales conocidos por los expertos en la

materia a la vista del procedimiento ya descrito. Alternativamente, se puede preparar fácilmente difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida monohidratada 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-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato o hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable que comprende:
- 5 a) acoplar (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina con un cloruro de tetrahidroquinolin-7-sulfonilo amino-protégido para dar una *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida amino-protégida;
- 10 b) desproteger la *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida amino-protégida para dar *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma;
- 15 c) aminor de manera reductora *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma con ciclohexanocarboxaldehído para formar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- 20 d) hacer reaccionar opcionalmente 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o un hidrato o solvato de la misma, 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) recristalizar opcionalmente el producto de la etapa d).
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el cloruro de tetrahidroquinolin-7-sulfonilo amino-protégido es cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo y la *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida amino-protégida es 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida.
- 25 3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el acoplamiento en la etapa a) se realiza en presencia de una base inorgánica u orgánica y en un disolvente inerte.
- 30 4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y trietilamina.
5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la desprotección en la etapa b) se realiza en condiciones básicas y en un alcohol.

6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la aminación reductora de la etapa c) se realiza en un disolvente orgánico en presencia de un agente reductor.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el agente reductor es ácido fórmico.
- 5 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-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato o hidrato
- 10 de una sal farmacéuticamente aceptable, con uno o más agentes portadores, agentes volumétricos, 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 ácido fumárico para proporcionar difumarato de
- 15 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida monohidratada.
11. El procedimiento según la reivindicación 10, que comprende además formular difumarato de 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida monohidratada con uno o más agentes
- 20 portadores, agentes volumétricos, disolventes, diluyentes y otros excipientes, farmacéuticamente aceptables.
12. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende:
- a) acoplar (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina con cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-sulfonilo para dar 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-
- 25 {2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- b) des proteger la 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida para dar *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma;
- c) aminor de manera reductora *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma con
- 30 ciclohexanocarboxaldehído para formar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;
- d) hacer reaccionar opcionalmente 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-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) recristalizar opcionalmente el producto de la etapa d).

13. El procedimiento según la reivindicación 12, que comprende además formular
5 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato o hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable, con uno o más agentes portadores, agentes volumétricos, disolventes, diluyentes y otros excipientes, farmacéuticamente aceptables.

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

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

16. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende:

20 a) acoplar (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina con un cloruro de tetrahidroquinolin-7-sulfonilo amino-protégido en presencia de una base para dar una *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida amino-protégida;

25 b) desproteger la *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfona amino-protégida en condiciones básicas y en un disolvente seleccionado de un alcohol y una combinación de agua con disolvente etéreo, para dar *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma;

30 c) aminor de manera reductora *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida o una sal de la misma con ciclohexanocarboxaldehído en presencia de un agente reductor y en un disolvente seleccionado de un alcohol y una combinación de agua con un disolvente etéreo, para formar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida;

d) hacer reaccionar opcionalmente 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-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

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

17. El compuesto 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida.

18. Un procedimiento para preparar 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida que comprende
10 acoplar cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo y (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina en presencia de una base y en un disolvente inerte.

19. Un procedimiento para preparar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida, que comprende la etapa de acoplar
15 cloruro de 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo y (-)-2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina en presencia de una base y en un disolvente inerte.

20. Un procedimiento para preparar *N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida que comprende desproteger 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida en presencia de una base.

20 **21.** Un procedimiento para preparar 2-(ciclohexilmetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida, que comprende la etapa de desproteger 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-*N*-{2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida en presencia de una base.

RESUMEN

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

5

10

15

20

25

30

35 WPCL0751/ID.221701

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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/US2011/027131

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. 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/US2011/027131

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

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 (V) as depicted in present scheme 1, i.e. the **(2S)** configuration, in combination with the definition of this compound as given in step a), 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-(cyclohexylmethyl)-N-{-(**(2S)**)-1-methylpyrrolidin-2-yl}ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonamide**.

The process of present claim 1 essentially differs from the process of D1 in that in the first step the N-protected 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonyl chloride is reacted with a 2-aminoethyl-1-methylpyrrolidine synthon, that already has the (2S) configuration required by the end-product, i.e. (-)-2-(2-aminoethyl)-1-methylpyrrolidine (see: description, page 5, scheme 1, and claim 1, step a)), in stead of with racemic (+/-)-2-(2-aminoethyl)-1-methylpyrrolidine (= (2R, 2S)-2-(2-aminoethyl)-1-methylpyrrolidine) (cf. above: step i)).

It is noted, that D1 does not disclose the compound of present claim 17.

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 essentially differs from the process of D1 in that in the first step the N-protected 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-7-sulfonyl chloride is reacted with a 2-aminoethyl-1-methylpyrrolidine synthon, that already has the (2S) configuration required by the end-product, i.e. (-)-2-(2-aminoethyl)-1-methylpyrrolidine (see: description, page 5, scheme 1, and claim 1, step a)), in stead of with racemic (+/-)-2-(2-aminoethyl)-1-methylpyrrolidine (= (2R, 2S)-2-(2-aminoethyl)-1-methylpyrrolidine) (cf. above: step i)).

3.2 *Technical Effect and Objective Problem*

3.2.1 The above-mentioned difference can be considered to have the following technical effect: the use of a 2-aminoethyl-1-methylpyrrolidine synthon, that already has the configuration required by the end-product in the first step of the reaction sequence avoids an intermediate chiral chromatographic separation step (cf. above: step iii)) and allows a more efficient use of the starting N-protected 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-7-sulfonyl chloride (cf. description, page 2, line 20 - page 3, line 3).

3.2.2 Hence, the problem underlying the present application should be seen in the provision of an improved 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 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 process for the preparation of 2-(cyclo-hexyl-methyl)-N-{-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl] ethyl}- 1,2,3,4- tetrahydro- isoquinoline- 7- sulfonamide, 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.

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

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

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) 08 March 2012 (08.03.2012)	
Applicant's or agent's file reference US2009-164	27045
International application No. PCT/US2011/027131	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 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. +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 Cabot Daniele
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 74 05

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.

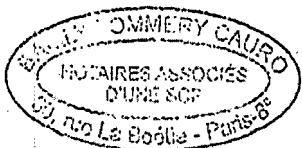
do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all patent 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

for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration



Firma

Je soussigné Me
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} Josiane MERLIER.

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

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 BAILLY*

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

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* *W. Li*

9. Sceau : *Jean M. MARTIN*
"AVOCAT GÉNÉRAL"

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

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 Paris | 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

JAN 31 2011



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Facsimile Transmission

To: Name: KELLY L. BENDER
 Company: 1041 ROUTE 202-206
 Fax Number: 19082312626
 Voice Phone:

From: Name: ASSIGNMENT RECORDATION SERVICES
 Voice Phone: 571-272-3350

37 C.F.R. 1.6 sets forth the types of correspondence that can be communicated to the Patent and Trademark Office via facsimile transmissions. Applicants are advised to use the certificate of facsimile transmission procedures when submitting a reply to a non-final or final Office action by facsimile (37 CFR 1.8(a)).

Fax Notes:

Pg#	Description
1	Cover Page
2	<Description not available>
4	Batch 2318451 Document 1

USPTO ASSIGNMENT SYSTEM PROCESSING

Date and time of transmission: Sunday, January 30, 2011 2:59:06 PM
Number of pages including this cover sheet: 05



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JANUARY 21, 2011

PTAS

KELLY L. BENDER
1041 ROUTE 202-206
MAIL CODE: D303-A
BRIDGEWATER, NJ 08807



501410952

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 01/20/2011

REEL/FRAME: 025664/0951

NUMBER OF PAGES: 4

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: US2009/164 US PSP

ASSIGNOR:

ELENBAAS, STEVEN

DOC DATE: 01/03/2011

ASSIGNOR:

FARR, ROBERT ALLAN

DOC DATE: 01/03/2011

ASSIGNOR:

KANE, JOHN MICHAEL

DOC DATE: 01/03/2011

ASSIGNEE:

SANOFI-AVENTIS
174 AVENUE DE FRANCE
PARIS, FRANCE 75013

35
KELLY L. BENDER COMPANY:1041 ROUTE 202-206

025664/0951 PAGE 2

APPLICATION NUMBER: 61311069

FILING DATE: 03/05/2010

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

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

OCRUSER, EXAMINER

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH

PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT										
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT										
CONVEYING PARTY DATA											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Name</th> <th>Execution Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Steven Elenbaas</td> <td>01/03/2011</td> </tr> <tr> <td>Robert Allan Farr</td> <td>01/03/2011</td> </tr> <tr> <td>John Michael Kane</td> <td>01/03/2011</td> </tr> </tbody> </table>		Name	Execution Date	Steven Elenbaas	01/03/2011	Robert Allan Farr	01/03/2011	John Michael Kane	01/03/2011		
Name	Execution Date										
Steven Elenbaas	01/03/2011										
Robert Allan Farr	01/03/2011										
John Michael Kane	01/03/2011										
RECEIVING PARTY DATA											
<table border="1"> <tr> <td>Name:</td> <td>sanofi-aventis</td> </tr> <tr> <td>Street Address:</td> <td>174 Avenue de France</td> </tr> <tr> <td>City:</td> <td>Paris</td> </tr> <tr> <td>State/Country:</td> <td>FRANCE</td> </tr> <tr> <td>Postal Code:</td> <td>75013</td> </tr> </table>		Name:	sanofi-aventis	Street Address:	174 Avenue de France	City:	Paris	State/Country:	FRANCE	Postal Code:	75013
Name:	sanofi-aventis										
Street Address:	174 Avenue de France										
City:	Paris										
State/Country:	FRANCE										
Postal Code:	75013										
PROPERTY NUMBERS Total: 1											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Property Type</th> <th>Number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Application Number:</td> <td>61311069</td> </tr> </tbody> </table>		Property Type	Number	Application Number:	61311069						
Property Type	Number										
Application Number:	61311069										
CORRESPONDENCE DATA											
Fax Number: (908)231-2626 <i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i> Phone: 610-889-8995 Email: linda.remer@sanofi-aventis.com Correspondent Name: Kelly L. Bender Address Line 1: 1041 Route 202-206 Address Line 2: Mail Code: D303-A Address Line 4: Bridgewater, NEW JERSEY 08807											
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	US2009/164 US PSP										
NAME OF SUBMITTER:	Linda J. Remer										
Total Attachments: 2 source=US2009164USPSP - Executed Assignment#page1.tif											

CH \$40.00 61311069

KELLY L. BENDER COMPANY:1041 ROUTE 202-206

source=US2009164USPSP - Executed Assignment#page2.tif

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **sanofi-aventis** (Assignee), 174 avenue de France, Paris, 75013 France, and its successors, assigns and legal representatives, my/our entire and exclusive right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to this US application therefore, assigned Attorney Docket No. **US2009/164 US PSP**, and entitled

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

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

Provisional Application No. **61/311,069**; Filed: **March 5, 2010**;

and

French Application No. **1059750**; Filed: **November 25, 2010**;

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on said United States application, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including, without limitation, continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said United States application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, reexaminations, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same; and I/we hereby authorize and request the USPTO and any foreign patent authority or office whose duty it is to issue patents on applications or priorities as described above, to issue all Letters Patent for this invention to Assignee, its successors and assigns, in accordance with the terms of this Assignment.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, testify in any legal proceeding, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing, maintaining, and enforcing patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed and that I/we will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

Signed at Bridgewater, NJ, USA on this 3rd day of January, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: Steven Elenbaas
Inventor's Name: Steven ELENBAAS
Mailing Address: Bridgewater, NJ 08807

Signed at BRIDGEWATER NJ, USA on this 3rd day of JANUARY, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: Robert Allan Farr
Inventor's Name: Robert Allan FARR
Mailing Address: Bridgewater, NJ 08807

Signed at Bridgewater, NJ, USA on this 3rd day of January, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: John Michael Kane
Inventor's Name: John Michael KANE
Mailing Address: Bridgewater, NJ 08807

40

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO
MAGALHAES DE LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS, ESCRITOS
ORIGINALMENTE EN INGLÉS.

: KELLY L. BENDER COMPAÑÍA: 1041 ROUTE 202-206

RECIBIDO
31 DE ENERO DEL
2011
(Texto Ilegible)



**OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS
ESTADOS UNIDOS**

Transmisión de Fax

Para: **Nombre:** KELLY L. BENDER
 Compañía: 1041 ROUTE 202-206
 Número de Fax: 19082312626
 Teléfono:

De: **Nombre:** ASSIGNMENT RECORDATION SERVICES
 Teléfono: 571-272-3350

La Sección 1.6 del Título 37 del Código de Regulaciones Federales (C.F.R) establece el tipo de correspondencia que se puede enviar a la Oficina de Marcas y Patentes por medio de transmisiones de fax. Se le recomienda a los solicitante usar el certificado de

procedimientos de transmisión por fax al responder un requerimiento por fax (37 CFR 1.8(a)).

Notas de Fax:

Pg #	Descripción
1	Portada
2	<Descripción no disponible>
4	Lote 2318451 Documento 1

TRÁMITE DEL SISTEMA DE CESIONES DE LA USPTO

Fecha y hora de la transmisión: domingo, 30 de enero del 2011 2:59:06 PM

Número de páginas incluyendo esta portada: 05

: KELLY L. BENDER COMPAÑÍA:1041 ROUTE 202-206



OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA LA PROPIEDAD INTELECTUAL Y

**DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS
UNIDOS**

21 DE ENERO DEL 2011

PTAS

41

KELLY L. BENDER
1041 ROUTE 202-206
CÓDIGO DE CORREO: D303-A
BRIDGEWATER, NJ 08807

501410952

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA EN MICROFILM SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN LA SALA DE BÚSQUEDA DE CESIONES CON EL NÚMERO DE CARRETE Y MARCO SEÑALADO A CONTINUACIÓN.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE DOCUMENTO. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACIÓN DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIÓN DE MARCAS Y PATENTES. EN CASO DE ENCONTRAR ALGUN ERROR O SI TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA A ESTE AVISO, PUEDE CONTACTAR AL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN LA PRESENTE EN EL NÚMERO 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, CORREO INTERNO: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 20/01/2011

CARRETE/MARCO: 025664/0951

NÚMERO DE PÁGINAS: 4

RESUMEN: CESIÓN DE INTERESES DE CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA MÁS DETALLES).

NÚMERO DE EXPEDIENTE: US2009/164 US PSP

CEDENTE:

ELENBAAS, STEVEN

FECHA DE DOC: 03/01/2011

CEDENTE:

FARR, ROBERT ALLAN

FECHA DE DOC: 03/01/2011

CEDENTE:

KANE, JOHN MICHAEL

FECHA DE DOC: 03/01/2011

CESIONARIO:

SANOFI-AVENTIS

174 AVENUE DE FRANCE

PARÍS, FRANCIA 75013

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 – WWW.USPTO.GOV

: KELLY L. BENDER COMPAÑÍA:1041 ROUTE 202-206

025664/0951 PÁGINA 2

NÚMERO DE SOLICITUD: 61311069 FECHA DE PRESENTACIÓN: 05/03/2010

NÚMERO DE PATENTE: FECHA DE EXPEDICIÓN:

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

OCRUSER, EXAMINADOR
RAMA DE SERVICIOS DE CESIÓN
DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

: KELLY L. BENDER COMPAÑÍA:1041 ROUTE 202-206

CESIÓN DE PATENTE	
Versión electrónica v1.1 Versión hoja de estilo v1.1	
TIPO DE COMUNICACIÓN:	NUEVA CESIÓN
NATURALEZA DE LA TRANSMISIÓN:	CESIÓN

DATOS DEL CEDENTE	
Nombre	Fecha de ejecución
Steven Elenbaas	03/01/2011
Robert Allan Farr	03/01/2011
John Michael Kane	03/01/2011
DATOS DEL CESIONARIO	
Nombre	sanofi-aventis
Dirección:	174 Avenue de France
Ciudad:	París
Estado/País:	FRANCIA
Código postal:	75013
NÚMERO TOTAL DE PROPIEDADES: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61311069
INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA	
Número de fax:	(908)231-2626
<i>La correspondencia se enviará por Correo de los EE.UU. cuando el intento por fax no sea exitoso</i>	
Teléfono:	610-889-8995
E-mail:	linda.remer@sanofi-aventis.com
Nombre del corresponsal:	Kelly L. Bender
Línea de dirección 1:	1041 Route 202-206
Línea de dirección 2:	Código de correo: D303-A
Línea de dirección 4:	Bridgewater, NUEVA JERSEY 08807
NÚMERO DE EXPEDIENTE DEL APODERADO:	US2009/164 US PSP
NOMBRE DEL REMITENTE	Linda J. Remer
Anexos totales: 2	
source=US2009164USPS – Executed Assignment#page1.tif	
source=US2009164USPS – Executed Assignment#page2.tif	

US2009/164 US PSP

CESIÓN Y ACUERDO

Por el valor recibido y con la intención de obligarnos legalmente en virtud del presente, yo/nosotros, el/los suscrito(s) coinventor(es) (Cedente), vendemos, cedemos y transferimos a **sanofi-aventis** (Cesionario), domiciliado en 174 Avenue de France, 75013 París, Francia, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, mis/nuestros derechos, títulos e intereses totales y exclusivos relacionados a mi/nuestra invención y cualquier mejora a la misma para todos los países del mundo, y por lo tanto en relación a esta solicitud estadounidense, con el No. de Expediente del Apoderado **US2009/164 US PSP** y titulada

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

y para todas las solicitudes de patentes que reivindican prioridad o que se derivan de dichas solicitudes prioritarias:

Solicitud Provisional de EE.UU No. **61/311,069**; Presentada: **05 de marzo del 2010**

y

Solicitud de Patente Francesa No. **1059750**; Presentada: **25 de noviembre del 2010**;

y todos los derechos y privilegios, incluyendo todos y cada uno de los beneficios adquiridos bajo la Convención Internacional sobre la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho a reivindicación de prioridad con base en dicha solicitud de EE.UU., y bajo todas y cada una de las Cartas Patente otorgadas a partir de la misma, así como todos los derechos, títulos e intereses relacionados a cada solicitud de patente presentada o por

presentar sobre dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluyendo, mas no limitado a, continuaciones, divisiones, renovaciones, reposiciones y cualquier patente sustitutita que pueda ser emitida en relación a dicha solicitud de Estados Unidos, cualquiera y cada una de las patentes que se puedan emitir al respecto, así como cualquier reemisión, reexaminaciones, transitorias y extensiones, y derechos de exclusividad gubernamentales de las mismas; adicionalmente, por medio de la presente autorizamos y solicitamos a la USPTO y a cualquier autoridad u oficina de patentes extranjera cuya obligación sea emitir las patentes de las solicitudes o prioridades descritas anteriormente, emitir todas las Cartas Patente para esta invención al Cesionario, sus sucesores y cesionarios, bajo los términos estipulados en la presente Cesión.

Yo/nosotros autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes que otorguen y emitan todas y cualquiera de las patentes de dicha invención a dicho cesionario o su sucesor, cesionarios y representantes legales, o a las personas designadas por dicho cesionario.

Yo/nosotros aceptamos, a solicitud y sin cargo al cesionario, pero a sus expensas, firmar todos los documentos, prestar los juramentos correspondientes, testificar en cualquier procedimiento legal y realizar todas las acciones necesarias, deseables o convenientes para asegurar, mantener y aplicar las patentes para dicha invención en todos y cada uno de los países y para conferir títulos sobre las mismas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o personas designadas.

Yo/nosotros le garantizamos a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad aquí transferidos se encuentran libres de todo gravamen, y que tenemos derecho a transferir lo aquí expresado, y que no participaremos en ninguna cesión, contrato o acuerdo en conflicto con la presente.

Firmado en Bridgewater, Nueva Jersey, EE.UU. este 3er día de enero del 2011.

(Ciudad, Estado y País)

Firma: Steven Elenbaas

Nombre del inventor: Steven ELENBAAS

Dirección de correo: Bridgewater, NJ 08807

Firmado en Bridgewater, Nueva Jersey, EE.UU. este 3er día de enero del 2011.

(Ciudad, Estado y País)

Firma: Robert Allan Farr

Nombre del inventor: Robert Allan FARR

Dirección de correo: Bridgewater, NJ 08807

Firmado en Bridgewater, Nueva Jersey, EE.UU. este 3er día de enero del 2011.

(Ciudad, Estado y País)

Firma: John Michael Kane

Nombre del inventor: John Michael KANE

Dirección de correo: Bridgewater, NJ 08807

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0099955	
				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. 12-174787- -00000-0000					
Fecha: 2012-10-04 16:39:04 Dep. 2020 DIR NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47					
COLO: 00751-841-056-3					
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					
. Octubre 1 de 2012 - 12:07:28					

, Septiembre 20 de 2012 - 11:23:05

 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 401/012	
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 Y OTROS	
		(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 2011/109680 A2
	No. de solicitud PCT/US2011/027131		
(54) Titulo: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 2-(CICLOHEXILMETIL)-N-{2-[(2S)-1-METILPIRROLIDIN-2-IL]ETIL}-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLIN-7-SULFONAMIDA			

Resumen:

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



No. 12-174787- -00000-0000

Fecha: 2012-10-04 16:39:04

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 47

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decision 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 ☐