



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT- FASE NACIONAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-274287- -00000-0000

Fecha: 2013-11-21 16:34:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

21. EXPEDIENTE No.

22. TITULO **SÍNTESIS QUIRAL DE N-{3,4-DIFLUORO-2-[(2-FLUORO-4-YODOFENIL)AMINO]-6-METOXIFENIL}-1-[2,3-DIHIDROXI-PROPILO]CICLOPROPANOSULFONAMIDAS**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTES **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**

DOMICILIO **MONHEIM, ALEMANIA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

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/EP2012/059717	Fecha 24/05/2012
Publicación Internacional No.		WO2012/163799 A1	Fecha 06/12/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
SÍNTESIS QUIRAL DE N-{3,4-DIFLUORO-2-[(2-FLUORO-4-YODOFENIL)AMINO]-6-METOXIFENIL}-1-[2,3-DIHIDROXI-PROPI]CICLOPROPANOSULFONAMIDAS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1	BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH		[1]
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Alfred-Nobel-Strasse 50, 40789	
CIUDAD		MONHEIM	
DEPARTAMENTO/ESTADO			
PAÍS DE RESIDENCIA		ALEMANIA	
No. TELÉFONO			
CORREO ELECTRÓNICO			
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN		ALEMANIA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. FEY,		Peter	DE
2. MAYER,		Agathe, Christine	DE
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
ALEMANIA		WUPPERTAL	Am Eickhof 23 42111
ALEMANIA		KÖLN	Hansaring 131 50670
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
DELGADO VILLEGAS		JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
DIRECCIÓN		Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202	
CIUDAD		BOGOTA D.C.	
PAÍS		COLOMBIA	
No. TELÉFONO		2444096	
CORREO ELECTRÓNICO		info@mdelaw.com	
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. OFICINA EUROPEA DE PATENTES		EP	11167806.6
2.			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			27/05/2011

11

DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

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.

☐ 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

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.

☐ 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

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ 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

N°

Fecha

16

FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

APODERADO

17

ANEXOS

Documentación Técnica

Solicitud Internacional en castellano

1.

☒ Descripción

N° de folios: 114

2.

☒ Reivindicaciones

N° Reivindicaciones: 17

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.

Documentación Jurídica

9.

☒ Poderes, si fuera el caso.

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 medianas 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 reivindicación adicional a 10.

PI02-F06 vr4 (2012-04-19)

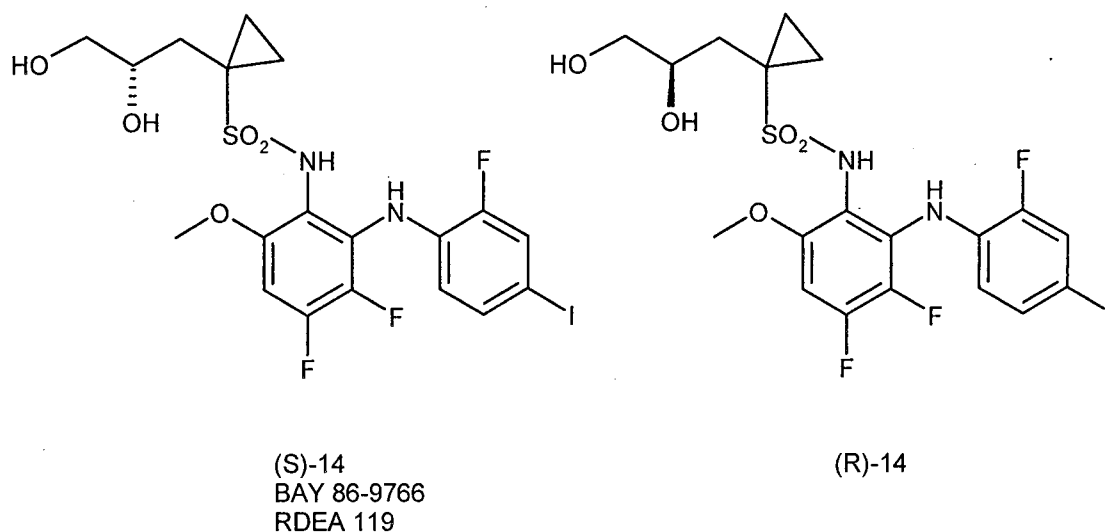
7

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application Bayer Intellectual Property GmbH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, FEY, Peter
VIII-2-1(i)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, MAYER, Agathe, Christine
VIII-2-1(ii)		an agreement between Bayer Pharma Aktiengesellschaft and Bayer Intellectual Property GmbH, dated 01 April 2012 (01.04.2012)

SÍNTESIS QUIRAL DE N-{3,4-DIFLUORO-2-[(2-FLUORO-4-YODOFENIL)AMINO]-6-METOXIFENIL}-1-[2,3-DIHIDROXI-PROPIL]CICLOPROPANOSULFONAMIDAS

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un novedoso método enantioselectivo para preparar enantiómeros (S)- y (R)- de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida, a novedosos compuestos intermediarios, y al uso de dichos compuestos intermediarios novedosos para la preparación de dichos enantiómeros (S)- y (R)- de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida:



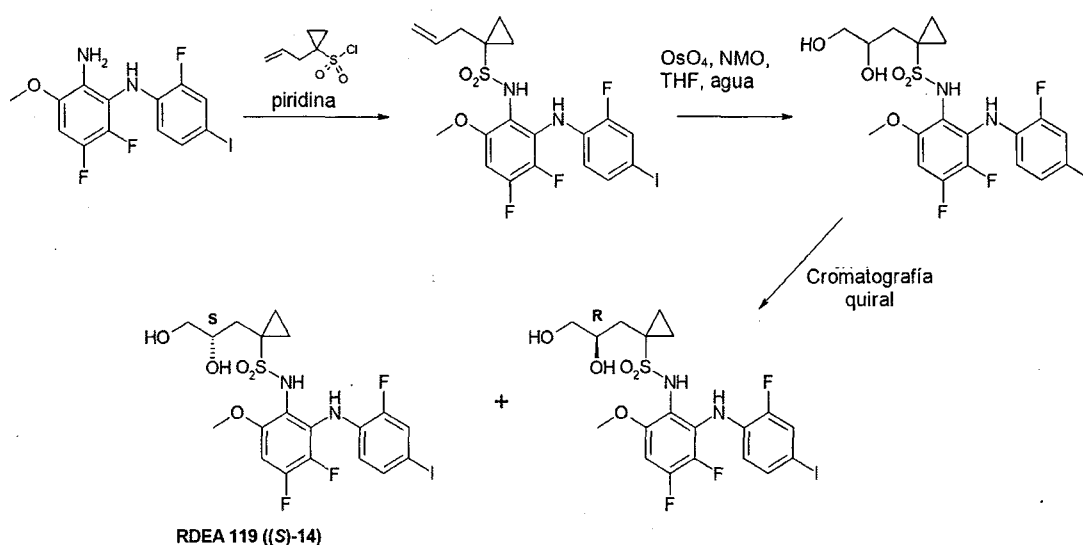
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida (que de aquí en adelante se denominará "(S)-14", "BAY 86-9766" o "RDEA 119") es un inhibidor de MEK1/2 muy potente y selectivo actualmente en desarrollo en pruebas clínicas para el

tratamiento de pacientes de cáncer en estadio avanzado refractario o intolerantes a otras terapias anticáncer [ref. 1].

La síntesis inicial de (S)-14, que se muestra en el Esquema A, *más adelante*, publicado en US 2008/0058340 [ref. 2] comprende una dihidroxilación catalizada por osmio del núcleo alil sulfonamida sustituido seguida de la separación cromatográfica de los enantiómeros usando una fase estacionaria quiral: la síntesis inicial de (S)-14 proporciona el compuesto objetivo como una mezcla racémica que es necesario separar por cromatografía quiral [ref. 2].

Esquema A: Síntesis racémica de (S)-14 de acuerdo con US 2008/0058340:



10 NMO: monohidrato de 4-metilmorfolina-4-óxido

En el anterior Esquema A, se produce una mezcla racémica de los enantiómeros (S)- y (R)- de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida que, como se puede ver, se debe separar por cromatografía quiral, para dar los enantiómeros aislados. Esta separación de los enantiómeros por cromatografía quiral después del último paso de la síntesis es una desventaja significativa porque

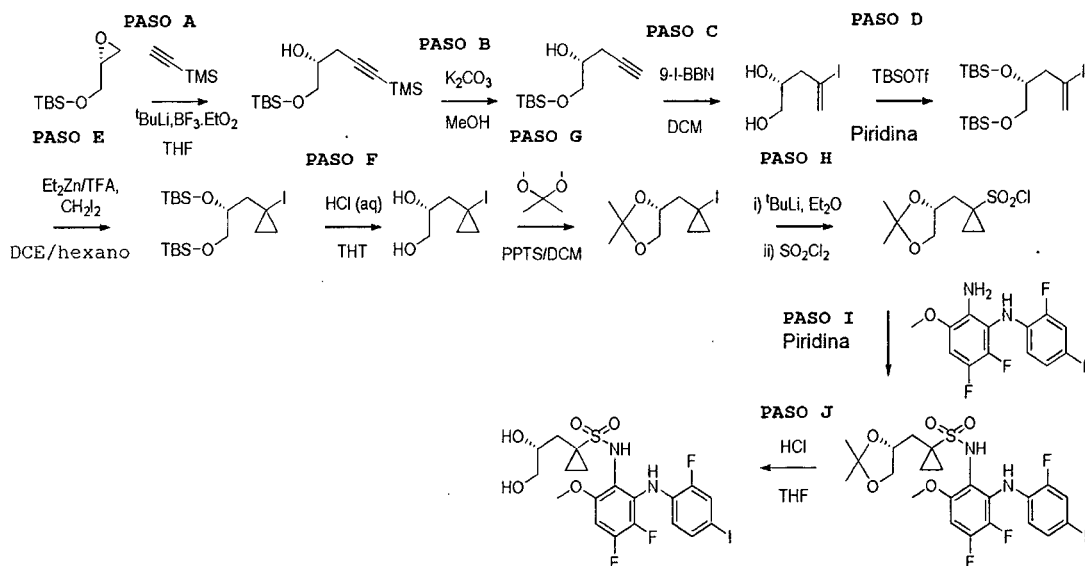
además del paso de separación quiral, se debe producir más del doble de las cantidades de todos los intermediarios para obtener la misma cantidad de (S)-14 (RDEA 119).

Como se mencionó anteriormente, otra desventaja de la síntesis de la técnica anterior del Esquema A es el uso del tetraóxido de osmio muy tóxico que requiere un esfuerzo adicional para eliminar el contenido de osmio hasta niveles aceptables.

Otra síntesis de (S)-14, que se muestra en el Esquema B, *más adelante*, publicada en la solicitud de patente PCT como WO 2011/009541 A1 [ref. 7], describe una preparación quiral de (R)- y (S)-N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida y derivados protegidos de la misma.

El Esquema B, que se da a continuación, ilustra la síntesis de (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil) ciclopropano-1-sulfonamida de acuerdo con WO 2011/009541 A1 [ref. 7]:

ESQUEMA B



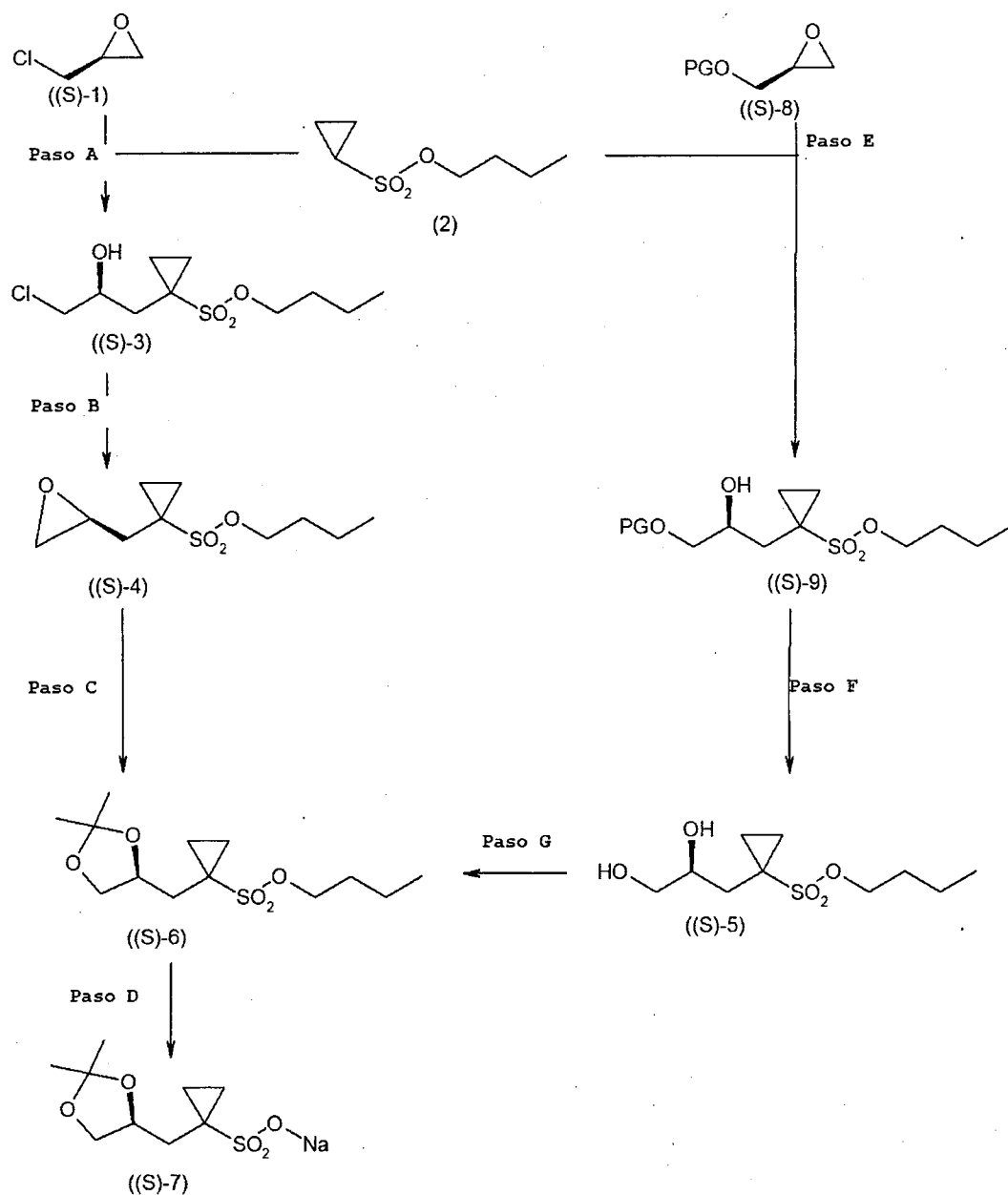
La síntesis que se describe en WO 2011/009541 A1 comienza a partir de un glicidol que se puede obtener comercialmente, que se convierte por protección del alcohol y acoplamiento (Paso A) con un acetileno protegido seguida de desprotección (Paso B) y yodación con 9-I-BBN (Paso C) para dar
5 4-yodopent-4-eno-1,2-diol, cuyos ambos grupos HO están protegidos (Paso D). Se introduce un grupo ciclopropilo a través del alqueno del 4-yodopent-4-eno-1,2-diol con el diol protegido (Paso E) para formar el derivado 3-(1-yodociclopropil)propano-1,2-diol protegido, que luego se desprotege (Paso F) y se vuelve a proteger (Paso G), antes de transformar el grupo yodo en un grupo
10 cloruro de sulfonilo en el Paso H.

Se ha descubierto, y esto proporciona la base de la presente invención, que (S)-14 se puede sintetizar por una síntesis quiral de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonato de sodio (que de aquí en adelante se denominará también como el compuesto "(S)-7") comenzando a partir de
15 (S)-epiclorhidrina (a la cual de aquí en adelante también se hará referencia como compuesto "(S)-1") y como alternativa a partir de derivados glicidol enantioméricamente puros, como se ilustra en los Esquemas 1 y 2, que se dan más adelante.

Los enantiómeros *R* se prepararon de la misma manera.

20 El Esquema 1, que se da a continuación, representa una ilustración general de los pasos que se utilizan en la síntesis quiral de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonato de sodio ((S)-7) de acuerdo con la presente invención:

ESQUEMA 1



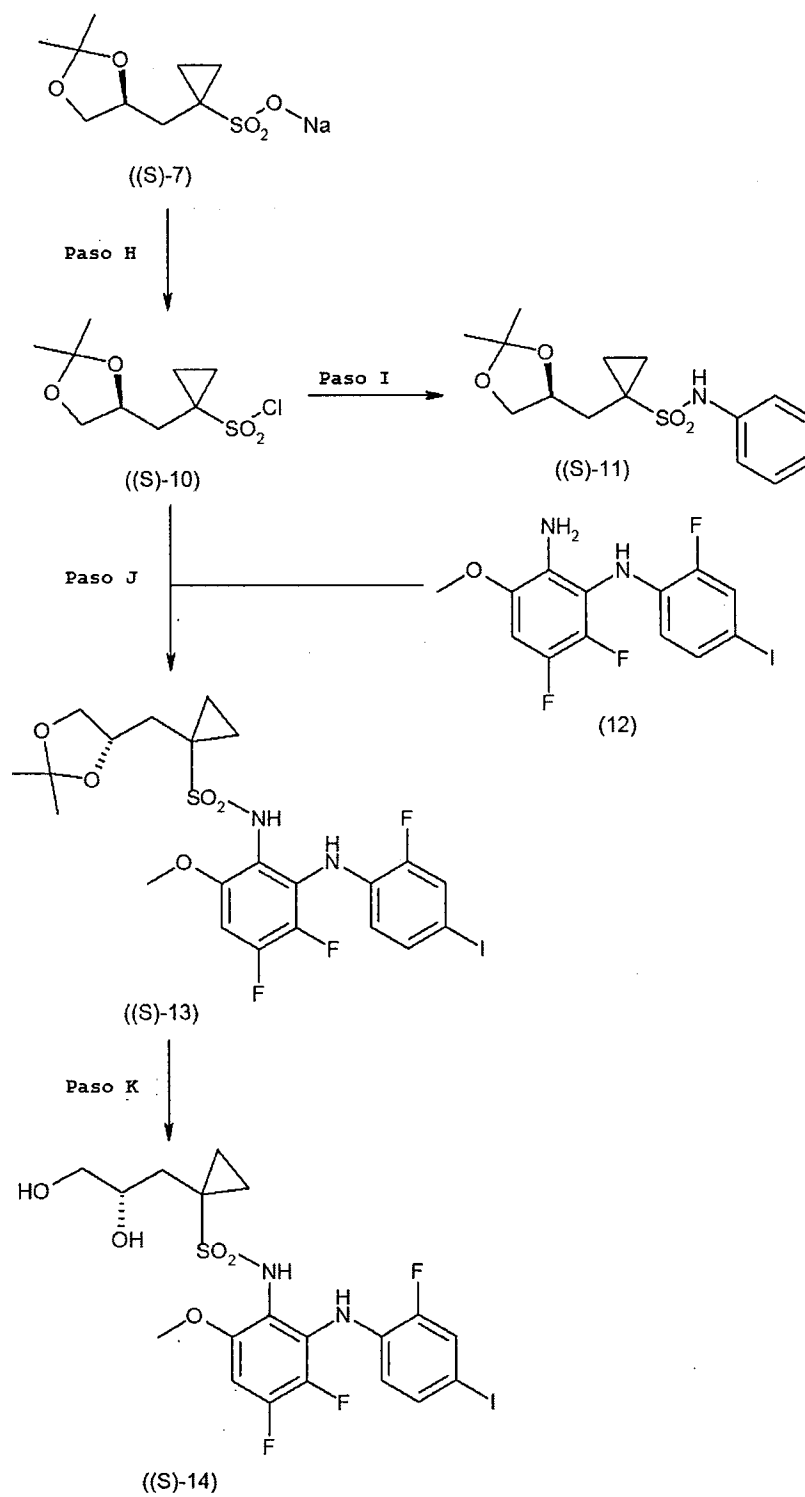
Se ve que los pasos del Esquema 1 se relacionan con la síntesis enantioselectiva de (S)-7, usando los enantiómeros (S) de todos los intermediarios relacionados con dicha síntesis: como entienden los expertos en la materia, la síntesis enantioselectiva de (R)-7 es idéntica a la síntesis de (S)-7

como se ilustra en el *anterior* Esquema 1, excepto que en la misma se utilizan los enantiómeros (R) de todos los intermediarios en vez de los enantiómeros (S).

Comenzando a partir de los derivados epoxipropano quirales económicamente valiosos, se preparó el 1-[[*(4S)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de sodio quiral ((*S*)-7) (en el anterior Esquema 1), que se convirtió en el cloruro de 1-[[*(4S)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropano sulfonilo quiral (*S*)-10, el cual, a su vez, se convirtió al producto final, N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(*2S*)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida (*S*)-14), de acuerdo con el Esquema 2, que se da más adelante.

El Esquema 2, que se da a continuación, representa una ilustración general de los pasos que se utilizan en la síntesis quiral de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(*2S*)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida ((*S*)-14) a partir de 1-[[*(4S)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de sodio ((*S*)-7) de acuerdo con la presente invención:

ESQUEMA 2



Se ve que los pasos del Esquema 2 se relacionan con la síntesis enantioselectiva de (S)-14, usando los enantiómeros (S) de todos los intermediarios relacionados con dicha síntesis: como entienden los expertos en la materia, la síntesis enantioselectiva de (R)-14 es idéntica a la síntesis de (S)-14, excepto que en la misma se utilizan los enantiómeros (R) de todos los intermediarios en vez de los enantiómeros (S).

La síntesis de RDEA 119 según se muestra en los Esquemas 1 y 2 de la presente invención da el compuesto 14 que contiene 79-85% del enantiómero (S)-14 que se desea (a través de los pasos A, B, C), debido a eso, solo es necesario eliminar por cromatografía el 15-21% del isómero que no se desea. De esa manera, al usar la síntesis de la presente invención se reducen significativamente las cantidades de intermediarios y de residuos así como los costos de producción de (S)-14. Además, se evita el uso del tetraóxido de osmio tóxico.

Además, la síntesis de RDEA 119 según se muestra en los Esquemas 1 y 2 de la presente invención da el compuesto 14 como el enantiómero (S)-14 que se desea (a través de los pasos E, F, G), reduciendo los problemas técnico de la separación de los enantiómeros por cromatografía quiral, y del uso de tetraóxido de osmio tóxico. De esa manera, al usar la síntesis de la presente invención se reducen significativamente las cantidades de intermediarios y de residuos, así como los costos de producción de (S)-14.

La síntesis del cloruro de sulfonilo (S-10) que se muestra en los Esquemas 1 y 2 de acuerdo con la presente invención incluye 5 pasos (Pasos A, B, C, D y H, o Pasos E, F, G, D y H), que incluyen un paso de protección (Paso C, comenzando a partir de (S)-1, o Paso G, comenzando a partir de (S)-

8).

Además, la síntesis del cloruro de sulfonilo (S-10) que se muestra en los Esquemas 1 y 2 de acuerdo con la presente invención procede con un rendimiento total de >60% a partir de (S)-8 (Pasos, E, F, G, D, H).

5 Todos los reactivos que se utilizan en la síntesis del cloruro de sulfonilo (S-10) que se muestra en los Esquemas 1 y 2 de acuerdo con la presente invención (cloruro de fosforilo, dimetoxipropano, metóxido de sodio) son poco costosos y se pueden obtener a granel.

10 La síntesis del cloruro de sulfonilo (S-10) que se muestra en los Esquemas 1 y 2 de acuerdo con la presente invención proporciona el 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonato de sodio quiral (S)-7, como un intermediario, que es un sólido que se puede purificar por cristalización.

15 Como se puede ver en la sección Experimental, en el Ejemplo 9b, se descubrió que la reacción del cloruro de 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropano sulfonilo (compuesto (R)-10) con 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina (compuesto 12), en presencia de 4-dimetilaminopiridina en piridina, dio, en las condiciones descritas, solo un rendimiento porcentual del 38,9 % de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonamida (compuesto (R)-13). Sin embargo, sorprendentemente, el método promovido por bromuro de la presente invención según se muestra en el Esquema 2, Pasos J y K) da el producto (S)-14 puro con muy buen rendimiento: como se puede ver específicamente en la sección
25 Experimental, en el Ejemplo 9a, sorprendentemente se descubrió que la

reacción del cloruro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (compuesto (S)-10) con 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina (compuesto 12), en presencia de bromuro de tetrabutilamonio en piridina y sulfolano, dieron, en las condiciones descritas, un rendimiento porcentual del 92,2 % de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonamida (compuesto (S)-13), representando de esa manera un aumento del rendimiento porcentual del producto mayor del 50% cuando se compara directamente el método del Ejemplo 9a con el método del Ejemplo 9b. Esto es claramente ventajoso desde el punto de vista del desarrollo químico, en vista de la productividad del método y la reducción de la cantidad de impurezas.

Además, y esto es más importante, como se puede ver en la sección Experimental, en el Ejemplo 10a, se descubrió sorprendentemente que :

- la reacción del cloruro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (compuesto (S)-10) con 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina (compuesto 12), en presencia de bromuro de tetrabutilamonio en piridina y sulfolano, luego por conversión completa a N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonamida (compuesto (S)-13),
- seguida de agitación de la mezcla de reacción que se obtiene como resultado con ácido clorhídrico,

dieron, en las condiciones descritas, un rendimiento porcentual del 91,6 % de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-

123
dihidroxipropil]ciclopropanosulfonamida (compuesto (S)-14): este método "en un solo recipiente" del Ejemplo 10a es claramente ventajoso desde el punto de vista del desarrollo químico, en términos de la eficiencia del proceso.

Además, sorprendentemente se descubrió que la preparación de (S)-13 a partir de (S)-10-Br y la conversión en un solo recipiente a R-14 procede de una manera mucho más limpia y a una temperatura de 23°C, en comparación con la preparación de (S)-13 a partir de (S)-10 y la conversión en un solo recipiente a R-14, que procede a una temperatura de 70°C.

De esta manera, el método de preparación de (S)-14 a partir de (S)-10 de la presente invención, en particular el método en un solo recipiente para preparar (S)-14 a partir de (S)-10, tal como se lo describe y define aquí, presenta claras ventajas técnicas que son sorprendentes.

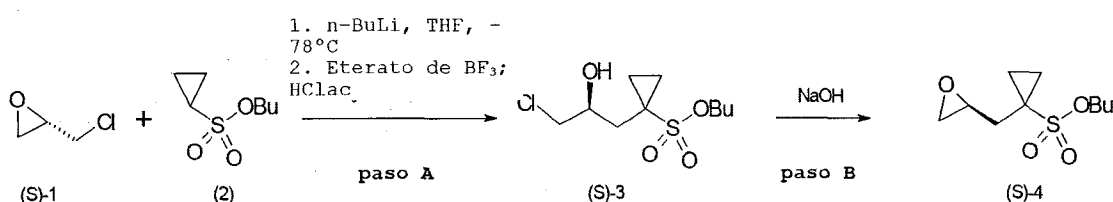
La siguiente descripción proporciona detalles generales adicionales de cada uno de los pasos que se muestran en los anteriores Esquemas 1 y 2, junto con las ventajas técnicas de los mismos.

I. Con relación al anterior Esquema 1, Pasos A, B, C, E, F, G, y D:

Síntesis de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonatos de butilo 6

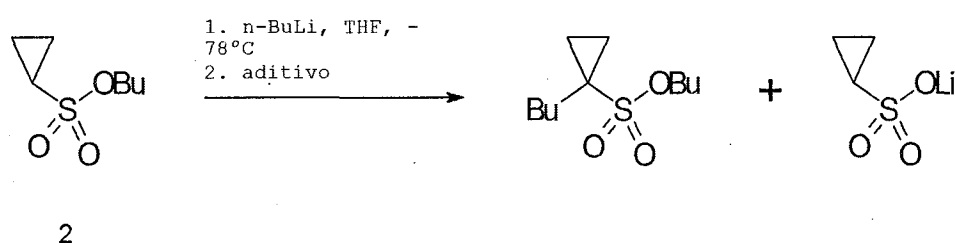
La desprotonación del ciclopropanosulfonato de butilo 2 con n-butil litio y la reacción con (S)-epiclorhidrina (S)-1 dieron el cloroalcohol 3 con buen rendimiento (véase el anterior Esquema 1, Paso A, y el Esquema 3, que se da más adelante). El cloroalcohol 3 se convirtió en forma cuantitativa al epóxido 4 con hidróxido de sodio acuoso en tetrahidrofurano (véase el Esquema 1, Paso B, y el Esquema 3, que se da más adelante).

Esquema 3: Síntesis estereoselectiva de epóxidos 4 comenzando a partir de (S)-epiclorhidrina (S)-1:



El desempeño del primer paso de la secuencia sin aditivos dio como resultado una formación de subproductos de hasta 65% causada por una autoalquilación competitiva (véase el Esquema 4, que se da más adelante). Se probaron varios aditivos tales como TMEDA (N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamina), DMI (1,3-Dimetil-2-imidazolidinona), DMPU (1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona), Cul, Lil pero no mostraron mejoras significativas: sorprendentemente se descubrió que 1 equivalente de eterato de trifluoruro de boro permitió obtener una significativa disminución de la formación de subproductos:

Esquema 4: Formación de subproductos



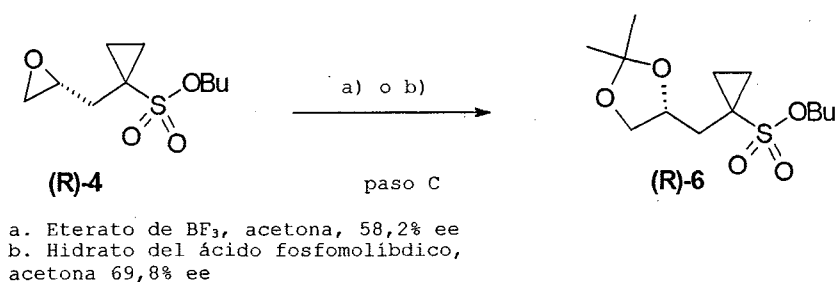
De las reacciones que se llevaron a cabo con bromuro de magnesio, se aisló 1-bromo-3-cloropropan-2-ol como el único producto, no se observó conversión cuando se utilizó trietilborano como aditivo.

De todos los aditivos que se probaron, el eterato de trifluoruro de boro se

identificó como el más prometedor. Se obtuvieron buenos resultados con 1,0 equivalente de eterato de trifluoruro de boro mientras que el uso de más equivalentes dio como resultado la formación de polímeros.

La reacción de ciclopropanosulfonato de isopropilo con (S)-2-(benciloximetil)oxirano en presencia de 0,83 equivalentes de triamida hexametil fosfórica (HMPT) fue publicada en la Solicitud de Patente Internacional WO 2010/145197 A1 [ref. 3]. Como la HMPT muestra propiedades carcinogénicas y mutagénicas, se prefirió utilizar eterato de trifluoruro de boro en vez de HMPT como aditivo para la preparación industrial (véase el Esquema 5, que se da más adelante).

Esquema 5: Conversión directa de los epóxidos 4 a los dioxolanos 6 (véase el anterior Esquema 1, Paso C):

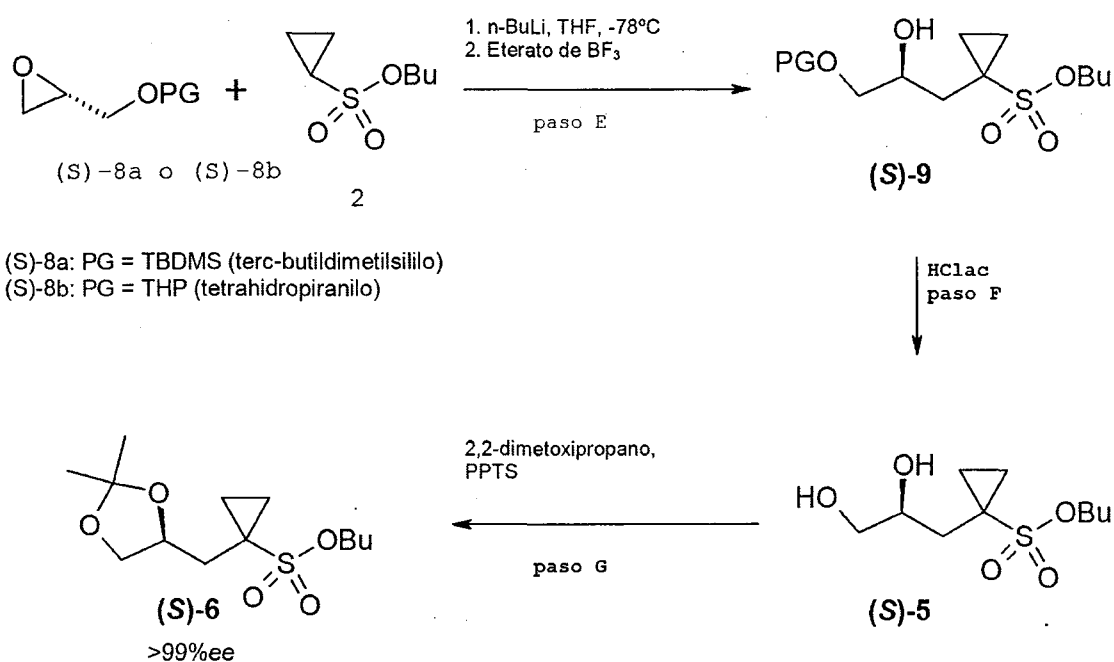


Como se muestra para (R)-4, la conversión directa del epóxido 4 con acetona catalizada por el eterato de trifluoruro de boro o hidrato del ácido fosfomolibdico dio el dioxolano 6 como una mezcla de enantiómeros con 58,2 y 69,8% ee respectivamente (esquema 5).

Como alternativa, se obtuvo el diol quiral 5, sin racemización, a partir de glicidoles protegidos con TBDMS- y THP- (9a y 9b, respectivamente) y ciclopropanosulfonato de butilo (2) en las mismas condiciones optimizadas para la preparación del cloroalcohol 3 con buen rendimiento (véase el anterior

Esquema 1, Paso E). Afortunadamente, los grupos protectores TBDMS- y THP- se pueden eliminar fácilmente por tratamiento en medio ácido de los intermediarios protegidos **9a** y **9b** para dar el diol **5** enantioméricamente puro (véase el anterior Esquema 1, Paso F, y el Esquema 6, que se da más adelante).

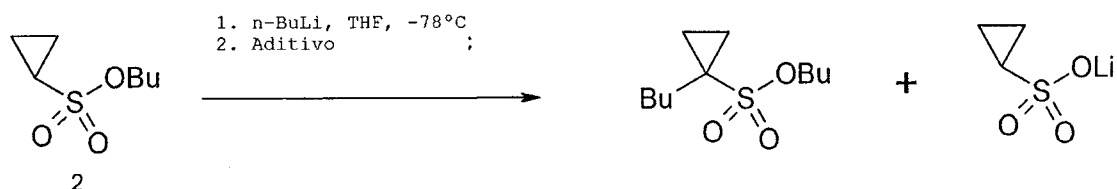
Esquema 6: Síntesis quiral comenzando a partir de glicidoles protegidos



PPTS = p-toluensulfonato de piridinio

Las reacciones que se llevaron a cabo sin aditivos dieron como resultado hasta un 65% de formación de subproductos causada por autoalquilación competitiva (véase el Esquema 7, que se da más adelante). Por lo tanto, se probaron varios aditivos como TMEDA, DMI, DMPU, Cul, Lil pero no mostraron mejoras significativas (véase el Esquema 7, que se da a continuación).

Esquema 7: Formación de subproductos



- De las reacciones que se llevaron a cabo con bromuro de magnesio, se aisló el 1-bromo-3-cloro-propan-2-ol como único producto, no se observó conversión cuando se utilizó trietilborano como aditivo. De todos los aditivos que se probaron, se identificó al eterato de trifluoruro de boro como el más prometedor. Se obtuvieron buenos resultados con 1,0 equivalente de eterato de trifluoruro de boro mientras que el uso de más equivalentes dio como resultado la formación de polímeros.
- La reacción de ciclopropanosulfonato de isopropilo con (S)-2-(benciloximetil)oxirano en presencia de 0,83 equivalentes de triamida hexametil fosfórica (HMPT) fue publicada [ref. 3]. Como la HMPT muestra propiedades carcinogénicas y mutagénicas, los inventores prefirieron el eterato de trifluoruro de boro antes que la HMPT como aditivo para la preparación industrial.
- El diol quiral **5** se obtuvo sin racemización a partir de glicidoles protegidos con TBDMS- y con THP- (8a y 8b, respectivamente) y ciclopropanosulfonato de butilo 2.

Afortunadamente, los grupos protectores TBDMS- y THP- se pueden eliminar fácilmente por tratamiento en medio ácido para dar el diol **5** enantioméricamente puro (véase el anterior Esquema 1, Paso F).

Subsiguientemente, el diol quiral **5** se convirtió al dioxolano **6** que se desea con 2,2-dimetoxipropano catalizando con p-toluensulfonato de piridinio

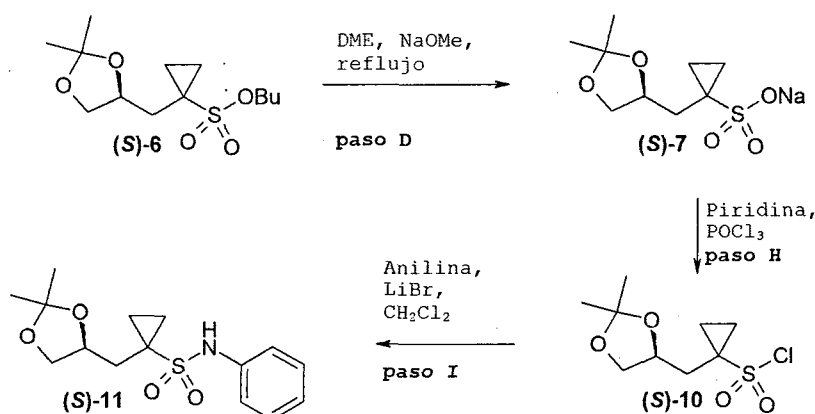
con buen rendimiento (véase el anterior Esquema 1, Paso G).

II. Con relación al anterior Esquema 2, Pasos H, J (y I), y K:

Síntesis de (S)-14 a través del cloruro de sulfonilo (S)-10

Como se pudo ver anteriormente, la formación del sulfonato de sodio **7** se realizó usando metóxido de sodio en vez del tiocianato de potasio, que es considerablemente más costoso [refs. 1,2] (véase el anterior Esquema 1, Paso D, y Esquema 8, que se da más adelante). El sulfonato de sodio **7** puro se obtuvo de la cristalización con etanol o isopropanol. La reacción de **7** en piridina con cloruro de fosforilo [ref. 4] resultó ser una ruta más económica para obtener el cloruro de sulfonilo **10** en comparación con la del cloruro cianúrico [ref. 5] como reactivo de cloración (véase el anterior Esquema 2, Paso H, y el Esquema 8, que se da más adelante). Luego de continuar el procedimiento de la manera habitual en medio acuoso, se obtuvo **10** con buen rendimiento sin deterioro del grupo protector dioxolano. Las reacciones con cloruro de oxalilo o trifenilfosfina/cloruro de sulfurilo [ref. 6] fueron menos efectivas. La pureza enantiomérica de **10** se evaluó por HPLC quiral de las correspondientes anilidas **11** (véase el anterior Esquema 2, Paso I, y el Esquema 8, que se da más adelante). La reacción del cloruro de sulfonilo **10** con anilina fue acelerada por el agregado de bromuro de litio.

Esquema 8: Síntesis de amidas quirales

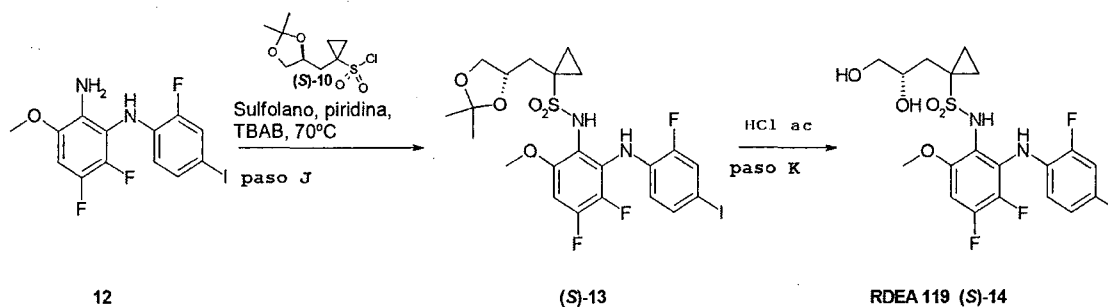


Comenzando a partir de cloruro de sulfonilo (S)-10, se preparó el (S)-14 enantioméricamente puro con bromuro de tetrabutil amonio como aditivo a 70°C en sulfolano/piridina 2:1 seguido de la desprotección en medio ácido de (S)-13 mientras se continuaba el procedimiento de la manera habitual en medio acuoso (véase el anterior Esquema 2, Paso K, y el Esquema 9, que se da más adelante). La formación de la amida fue acelerada por el agregado de bromuro de tetrabutil amonio (véase el Esquema 9, que se da más adelante).

Correspondientemente, el cloruro de sulfonilo (R)-10 dio el enantiómero (R)-14 (véase el Esquema 9, que se da a continuación).

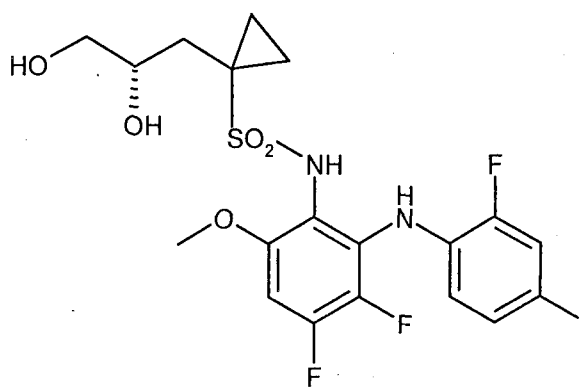
La pureza enantiomérica de 14 se determinó por HPLC quiral.

Esquema 9: Síntesis estereoselectiva de (S)-14



Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar la N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida de fórmula (S)-

5 14:

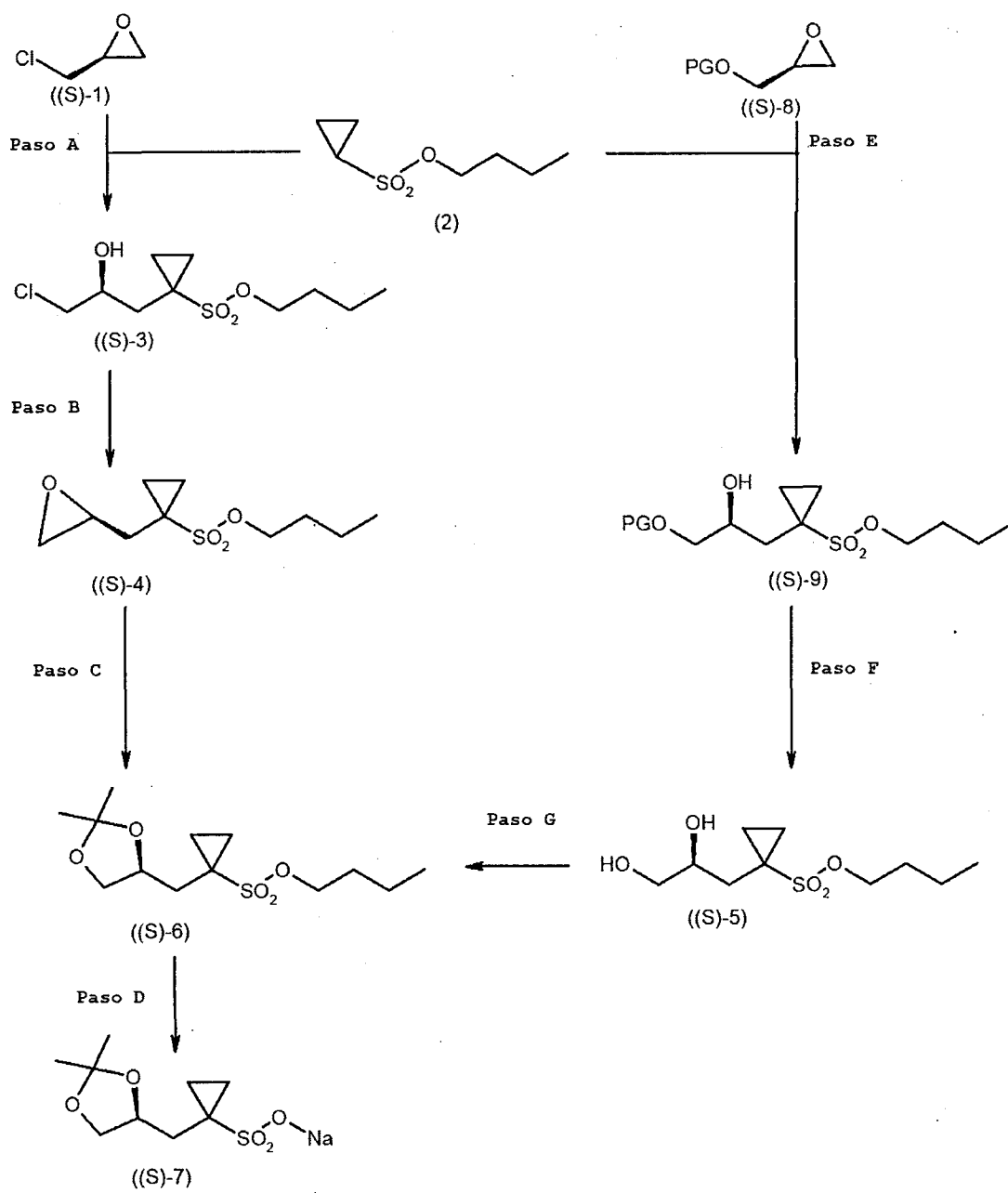


(S)-14,

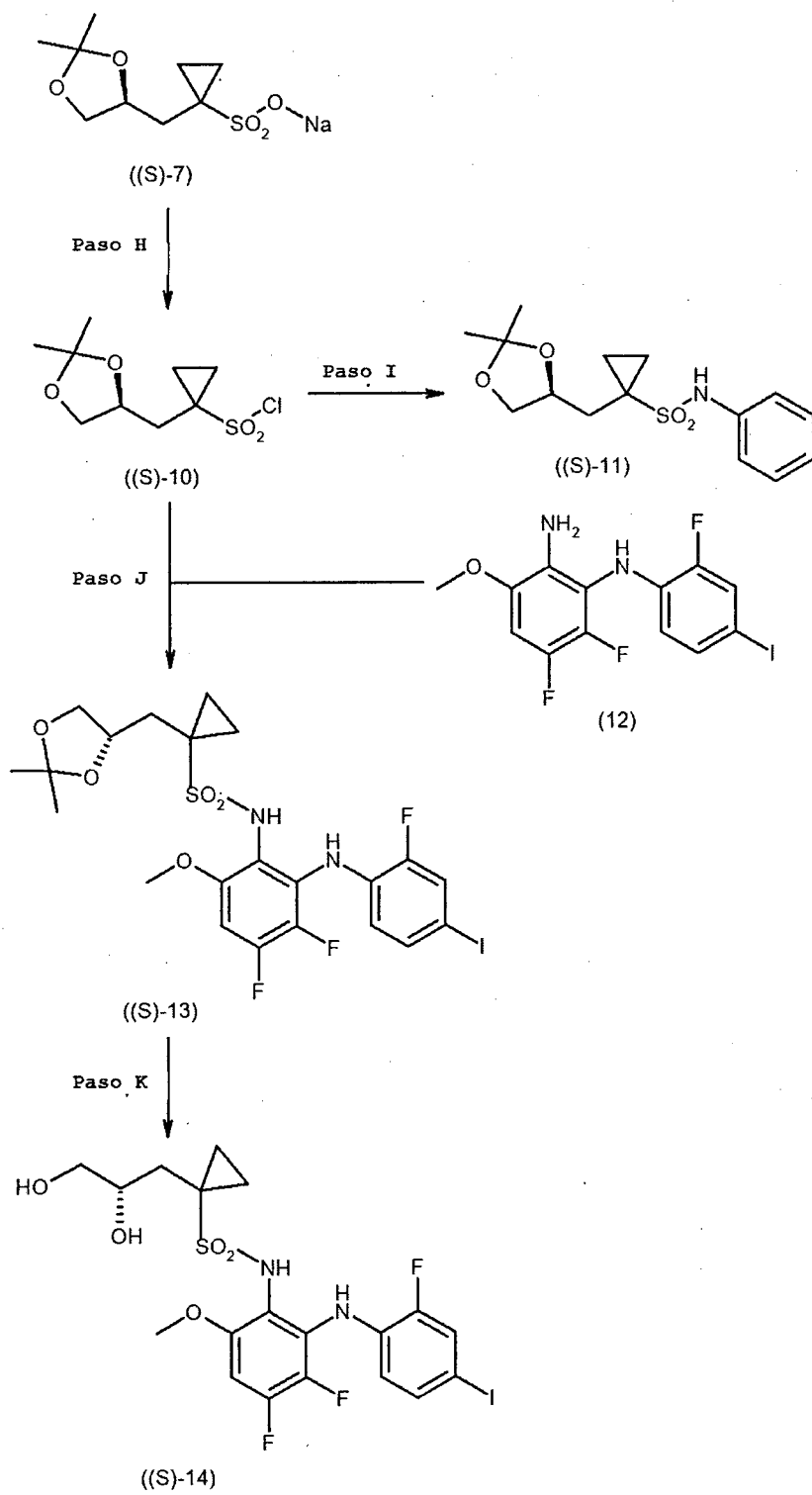
mediante los siguientes pasos que se muestran en los Esquemas 1 y 2, que se dan a continuación:

10

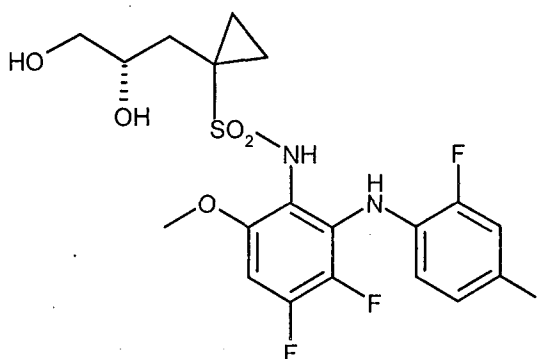
ESQUEMA 1



ESQUEMA 2



En una forma de realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto con la fórmula (S)-14:

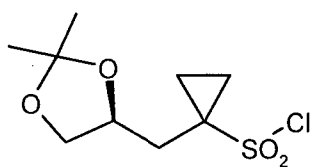


(S)-14;

5 que comprende:

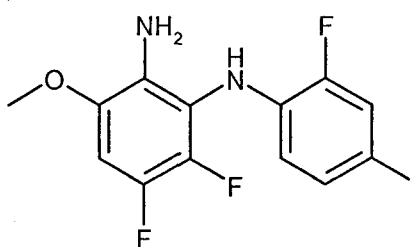
i) el siguiente paso J:

donde un compuesto con la fórmula (S)-10:



(S)-10

se deja reaccionar con un compuesto con la fórmula (12):

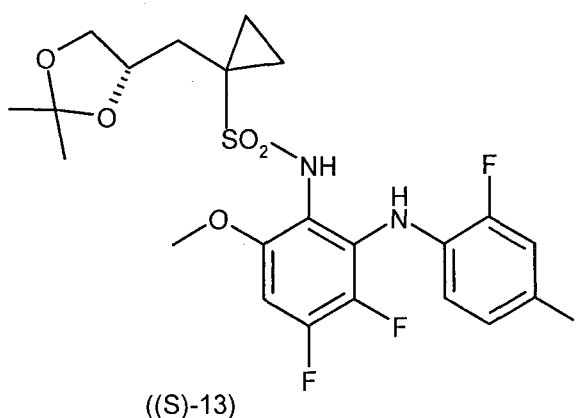


(12)

10

en presencia de un bromuro, como por ejemplo bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio, opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo piridina, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo sulfolano,

para dar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un compuesto con la fórmula (S)-13:



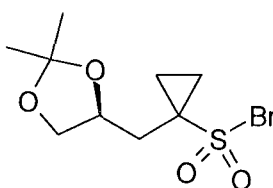
y, luego,

5 ii) el siguiente paso K:

donde se agrega un ácido mineral acuoso, como por ejemplo ácido clorhídrico, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto con la fórmula (S)-13, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-14.

Como alternativa, en el paso J mencionado anteriormente, en vez de
10 dicho bromuro se puede utilizar un catalizador, como por ejemplo 4-dimetilaminopiridina.

Como alternativa, en el Esquema 2, paso J, se puede utilizar el compuesto con la fórmula (S)-10-Br:



(S)-10-Br

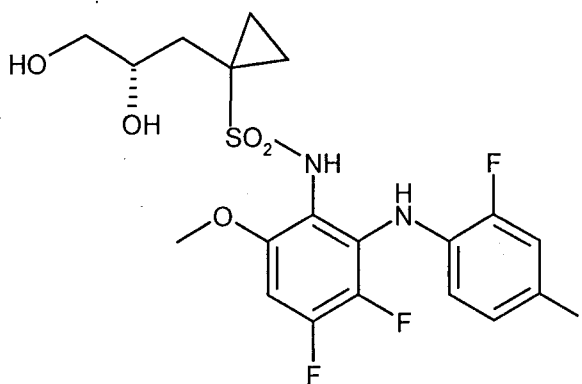
15

en vez del compuesto (S)-10.

Por lo tanto, en una forma de realización del primer aspecto, la presente

26

invención se refiere a un método para preparar un compuesto con la fórmula (S)-14:

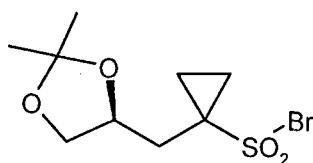


(S)-14;

5 que comprende:

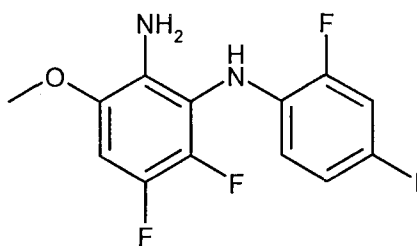
i) el siguiente paso J:

donde un compuesto con la fórmula (S)-10-Br:



(S)-10-Br

se deja reaccionar con un compuesto con la fórmula (12):

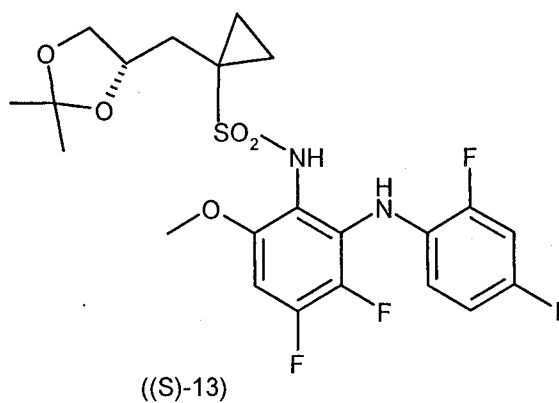


(12)

10

opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo piridina, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo sulfolano, para dar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un compuesto

con la fórmula (S)-13:

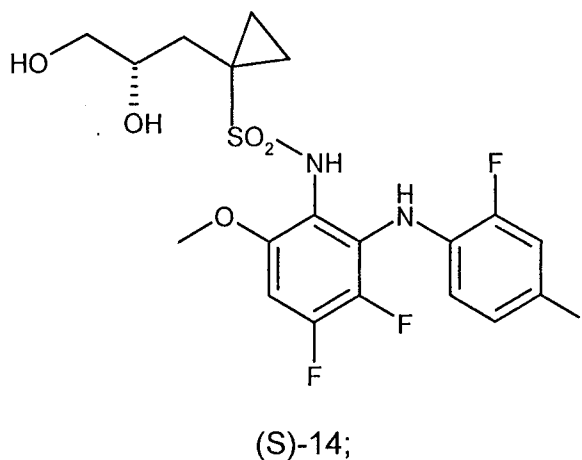


y, luego,

ii) el siguiente paso K:

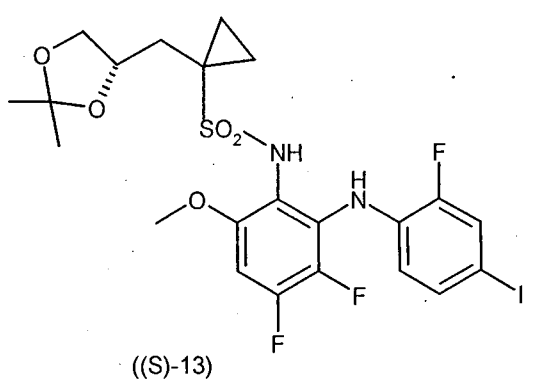
- 5 donde se agrega un ácido mineral acuoso, como por ejemplo ácido clorhídrico, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto con la fórmula (S)-13, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-14.

En otra forma de realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto con la fórmula (S)-14:



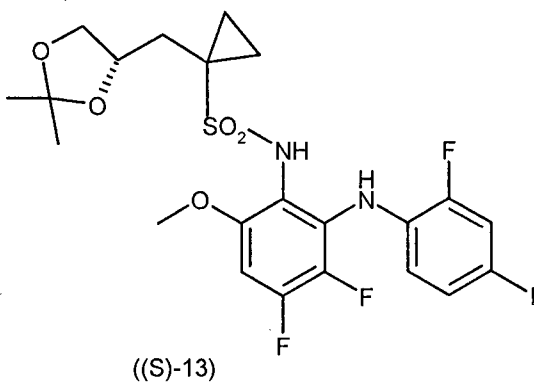
que comprende el siguiente paso K:

donde se agrega un ácido mineral acuoso, como por ejemplo ácido clorhídrico, a un compuesto con la fórmula (S)-13:



para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-14.

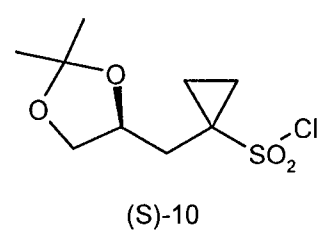
En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (S)-13 mencionado anteriormente:



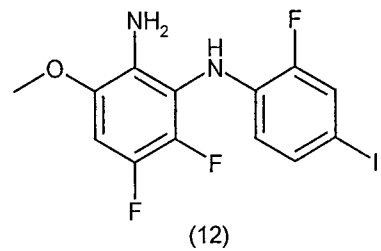
5

se prepara por el siguiente paso J:

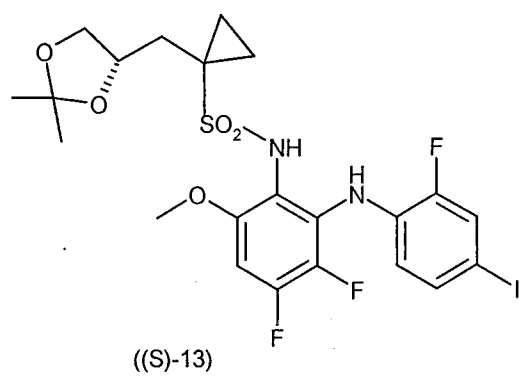
donde un compuesto con la fórmula (S)-10:



se deja reaccionar con un compuesto con la fórmula (12):

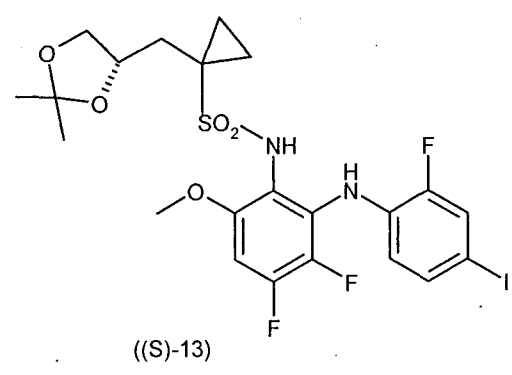


en presencia de un bromuro, como por ejemplo bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio, opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo piridina, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo sulfolano,
5 para dar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un compuesto con la fórmula (S)-13:

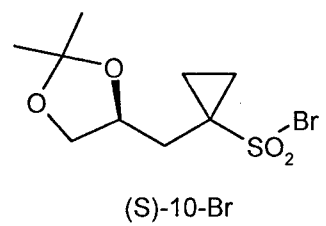


Como alternativa, en el paso J mencionado anteriormente, en vez de dicho bromuro se puede utilizar un catalizador, como por ejemplo 4-
10 dimetilaminopiridina.

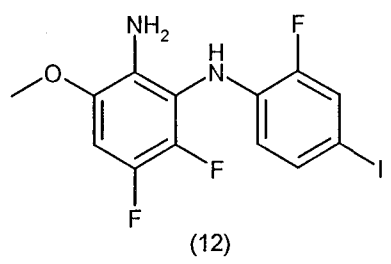
En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (S)-13 mencionado anteriormente:



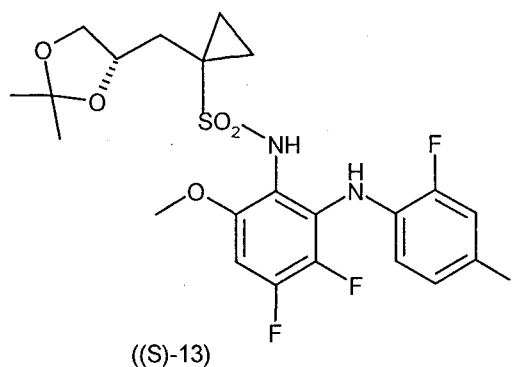
se prepara por el siguiente paso J:
donde un compuesto con la fórmula (S)-10-Br:



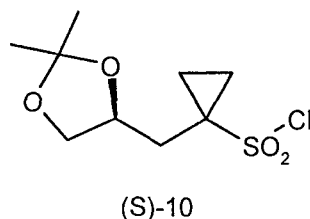
5 se deja reaccionar con un compuesto con la fórmula (12):



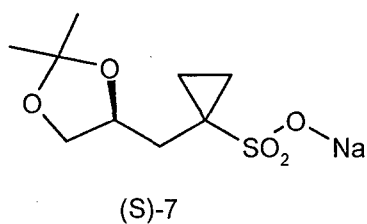
opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo piridina,
opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo sulfolano,
para dar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un compuesto
10 con la fórmula (S)-13:



En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (S)-10 mencionado anteriormente:

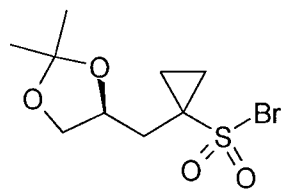


5 se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (S)-7:



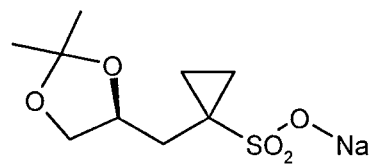
reaccione con un agente de cloración, como por ejemplo $P(O)Cl_3$, PCl_3 o $SOCl_2$, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo piridina, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-10.

10 En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (S)-10-Br mencionado anteriormente:



(S)-10-Br

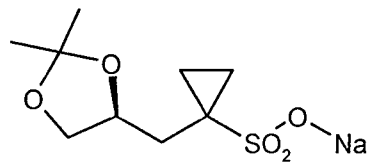
se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (S)-7:



(S)-7

- 5 reaccione con un agente de bromación, como por ejemplo $\text{P}(\text{O})\text{Br}_3$ o PBr_3 , opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo piridina, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-10-Br.

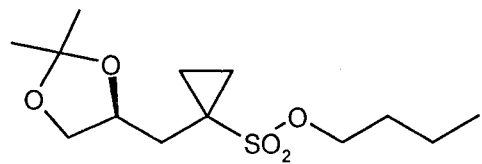
En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (S)-7 mencionado anteriormente:



(S)-7

10

se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (S)-6:

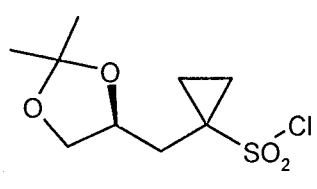


(S)-6

reaccione con un alcóxido de sodio, como por ejemplo metóxido de sodio, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo metanol,

para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-7.

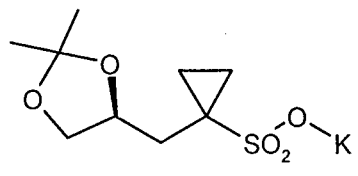
En una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto con la fórmula (S)-10:



(S)-10

5

donde un compuesto con la fórmula (S)-7':

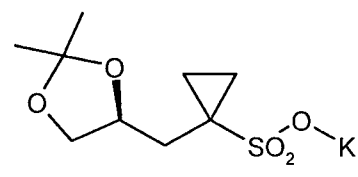


(S)-7'

se deja reaccionar con un agente de cloración, como por ejemplo $P(O)Cl_3$, PCl_3 o $SOCl_2$ por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo piridina, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-10.

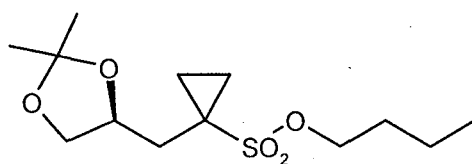
10

En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (S)-7 mencionado anteriormente:



(S)-7'

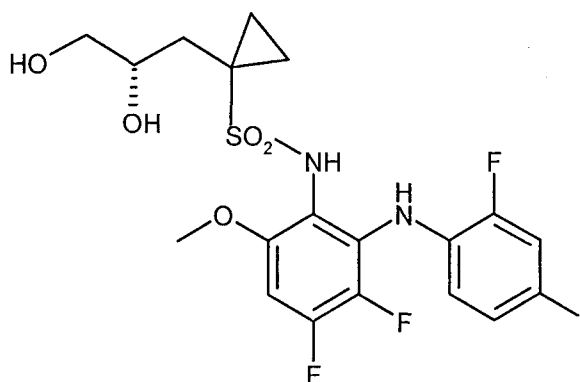
se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (S)-6:



(S)-6

reaccione con un alcóxido de potasio, como por ejemplo metóxido de potasio, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo metanol, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-7'.

- 5 Una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropano sulfonamida de fórmula (S)-14:

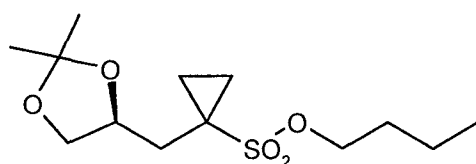


(S)-14;

10

que comprende el siguiente paso D:

donde un compuesto con la fórmula (S)-6:

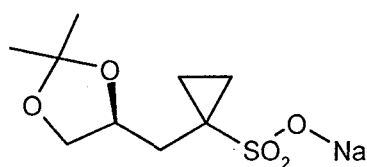


(S)-6

se deja reaccionar con un alcóxido de sodio, como por ejemplo metóxido de

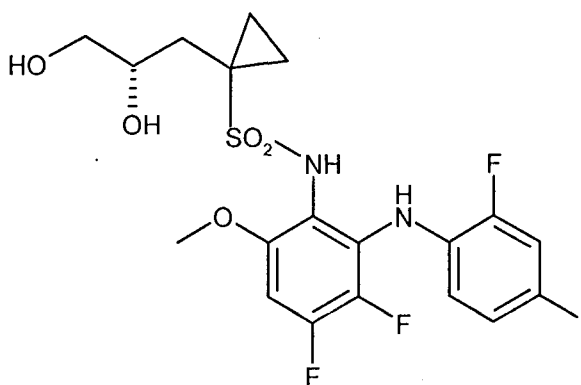
5

sodio, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo metanol, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-7:



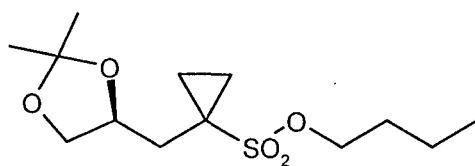
(S)-7

- Una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropano sulfonamida de fórmula (S)-14:



(S)-14;

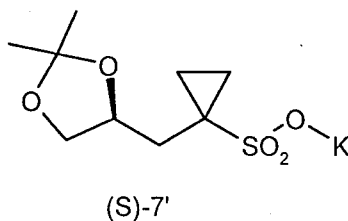
- 10 que comprende el siguiente paso D: donde un compuesto con la fórmula (S)-6:



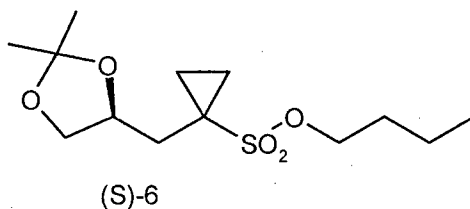
(S)-6

se deja reaccionar con un alcóxido de potasio, como por ejemplo metóxido de potasio, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo metanol,

para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-7':

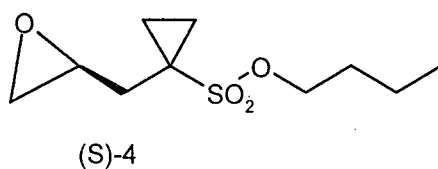


En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (S)-6 mencionado anteriormente:



5

se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (S)-4:



reaccione ya sea con:

- a) trifluoruro de boro, opcionalmente en la forma de un complejo, como por ejemplo un complejo eterato de trifluoruro de boro, por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano, o por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y dietiléter, opcionalmente en un disolvente tal como por ejemplo acetona, o

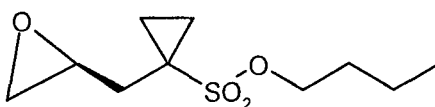
- b) hidrato del ácido fosfomolibdico, opcionalmente en un disolvente tal como por ejemplo acetona,

15

para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-6.

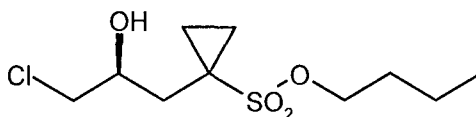
En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente

invención, el compuesto con la fórmula (S)-4 mencionado anteriormente:



(S)-4

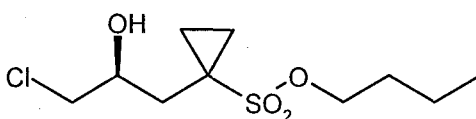
se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (S)-3:



(S)-3;

reaccione con una base, como por ejemplo hidróxido de sodio, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo agua, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-4.

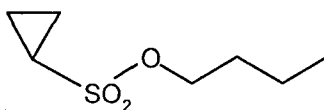
En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (S)-3 mencionado anteriormente:



(S)-3;

se prepara:

a) haciendo que un compuesto de fórmula 2:

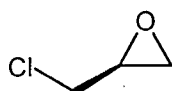


(2)

reaccione con una base, como por ejemplo n-butil litio, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo tetrahidrofurano,

b) agregando un compuesto con la fórmula (S)-1 y trifluoruro de boro,

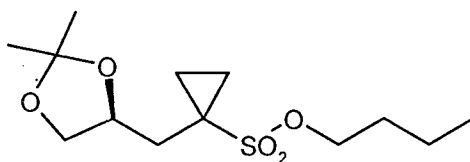
opcionalmente en la forma de un complejo, como por ejemplo un complejo eterato de trifluoruro de boro, por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano, o por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y dietiléter; y c) haciendo que el compuesto desprotonado de fórmula 2 que se forma de esa manera reaccione con un compuesto con la fórmula (S)-1:



(S)-1;

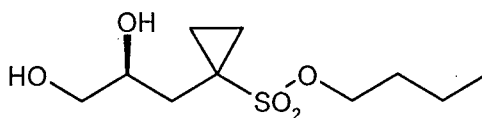
para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-3.

En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (S)-6 mencionado anteriormente:



(S)-6

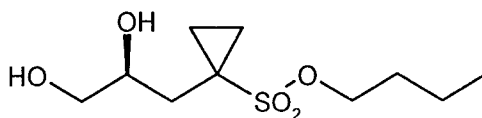
se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (S)-5:



(S)-5

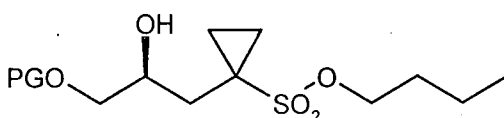
reaccione con 2,2-dimetoxipropano, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo tetrahidrofurano y opcionalmente en presencia de un catalizador, como por ejemplo p-toluensulfonato de piridinio por ejemplo, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-6.

En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (S)-5 mencionado anteriormente:



(S)-5

se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (S)-9:



(S)-9;

5

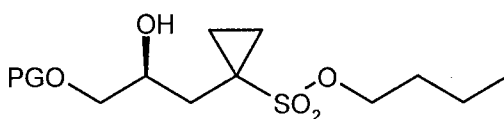
donde PG representa un grupo protector, como por ejemplo un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (S)-9a) o un grupo tetrahidropiraniolo (compuesto (S)-9b),

reaccione con un ácido, como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido p-toluensulfónico por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo metanol,

10

para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-5.

En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (S)-9 mencionado anteriormente:



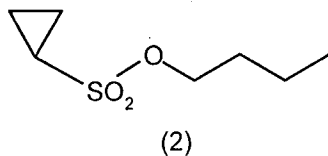
(S)-9;

15

donde PG representa un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (S)-9a) o un grupo tetrahidropiraniolo (compuesto (S)-9b),

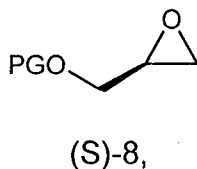
se prepara:

20 a) haciendo que un compuesto de fórmula 2:



reaccione con una base, como por ejemplo n-butil litio, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo tetrahidrofurano,

- b) agregando un compuesto con la fórmula (S)-8 y trifluoruro de boro, opcionalmente en la forma de un complejo, como por ejemplo un complejo eterato de trifluoruro de boro, por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano, o por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y dietiléter; y
- c) haciendo que el compuesto desprotonado de fórmula 2 que se forma de esa manera reaccione con un compuesto con la fórmula (S)-8:



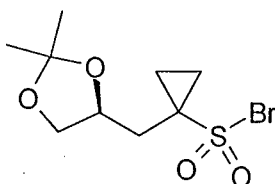
donde PG representa un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (S)-8a) o un grupo tetrahidropiraniilo (compuesto (S)-8b), respectivamente, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (S)-9.

- En una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar el compuesto con la fórmula (S)-14, donde cada uno de dichos pasos A a K como se mostró en los anteriores Esquemas 1 y 2, se describen con relación a los anteriores Esquemas 3 a 9.

- De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención se refiere a compuestos intermediarios que son útiles en la preparación del compuesto con la fórmula (S)-14 mencionado anteriormente.

En una forma de realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

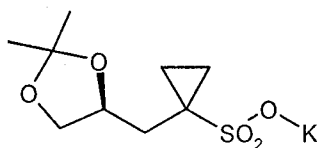
bromuro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonilo (S)-10-Br:



(S)-10-Br.

En una forma de realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropano sulfonato de potasio (S)-7':

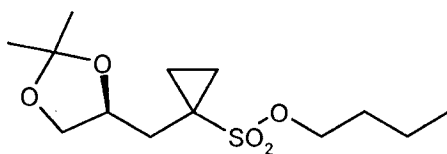


(S)-7'

En una forma de realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropano sulfonato de butilo (S)-

6:

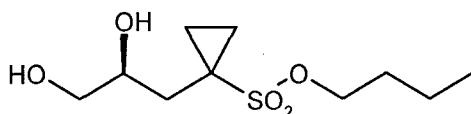


(S)-6.

En una forma de realización de dicho segundo aspecto, la presente

invención se refiere a un compuesto:

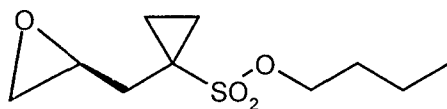
1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-5:



(S)-5.

- 5 En una forma de realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

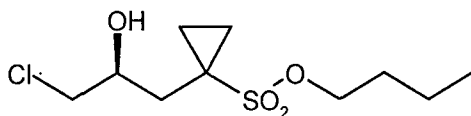
1-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-4:



(S)-4.

- 10 En una forma de realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

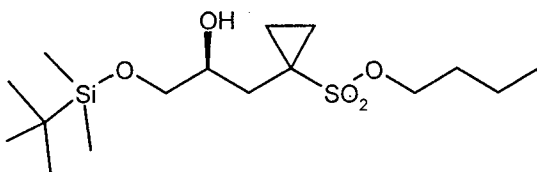
1-[(2S)-3-cloro-2-hidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-3:



(S)-3.

- 15 En una forma de realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

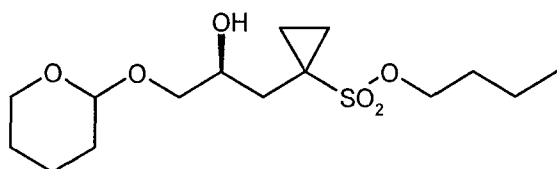
1-[(2S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxiopropil]ciclopropano sulfonato de butilo (S)-9a:



(S)-9a.

En una forma de realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

1-[(2S)-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]ciclopropano sulfonato de butilo (S)-9b:

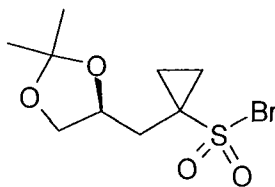


(S)-9b.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos intermediarios de acuerdo con el anterior segundo aspecto, para preparar el anterior compuesto con la fórmula (S)-14.

En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

Bromuro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil] ciclopropano sulfonilo (S)-10-Br:



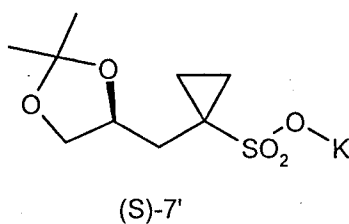
(S)-10-Br

para preparar el anterior compuesto con la fórmula (S)-14.

En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropano sulfonato de potasio (S)-

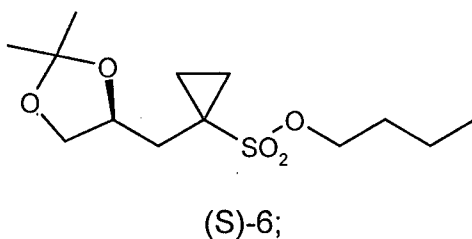
7':



para preparar el anterior compuesto con la fórmula (S)-14.

- En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente
5 invención se refiere al uso de:

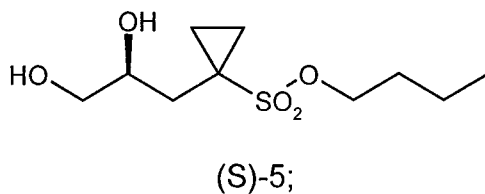
1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclo propano sulfonato de butilo (S)-
6:



- 10 para preparar el anterior compuesto con la fórmula (S)-14.

En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente
invención se refiere al uso de:

1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-5:



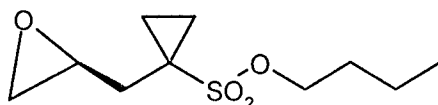
15

para preparar el anterior compuesto con la fórmula (S)-14.

En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente
invención se refiere al uso de:

1-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-4:

42

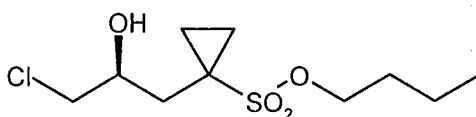


(S)-4;

para preparar el anterior compuesto con la fórmula (S)-14.

En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente
5 invención se refiere al uso de:

1-[(2S)-3-cloro-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-3:

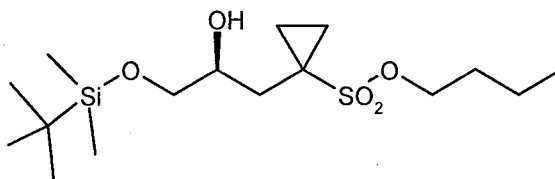


(S)-3;

para preparar el anterior compuesto con la fórmula (S)-14.

10 En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente
invención se refiere al uso de:

1-[(2S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxipropil]ciclopropano sulfonato de
butilo (S)-9a:



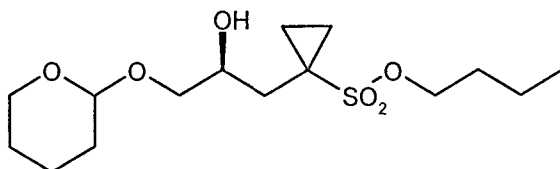
15 (S)-9a;

para preparar el anterior compuesto con la fórmula (S)-14.

En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente
invención se refiere al uso de:

1-[(2S)-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]ciclopropano sulfonato de
20 butilo (S)-9b:

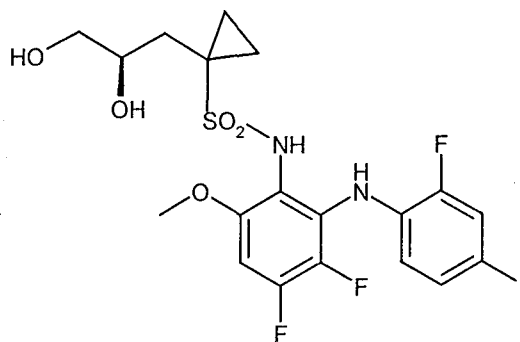
43



(S)-9b;

para preparar el anterior compuesto con la fórmula (S)-14.

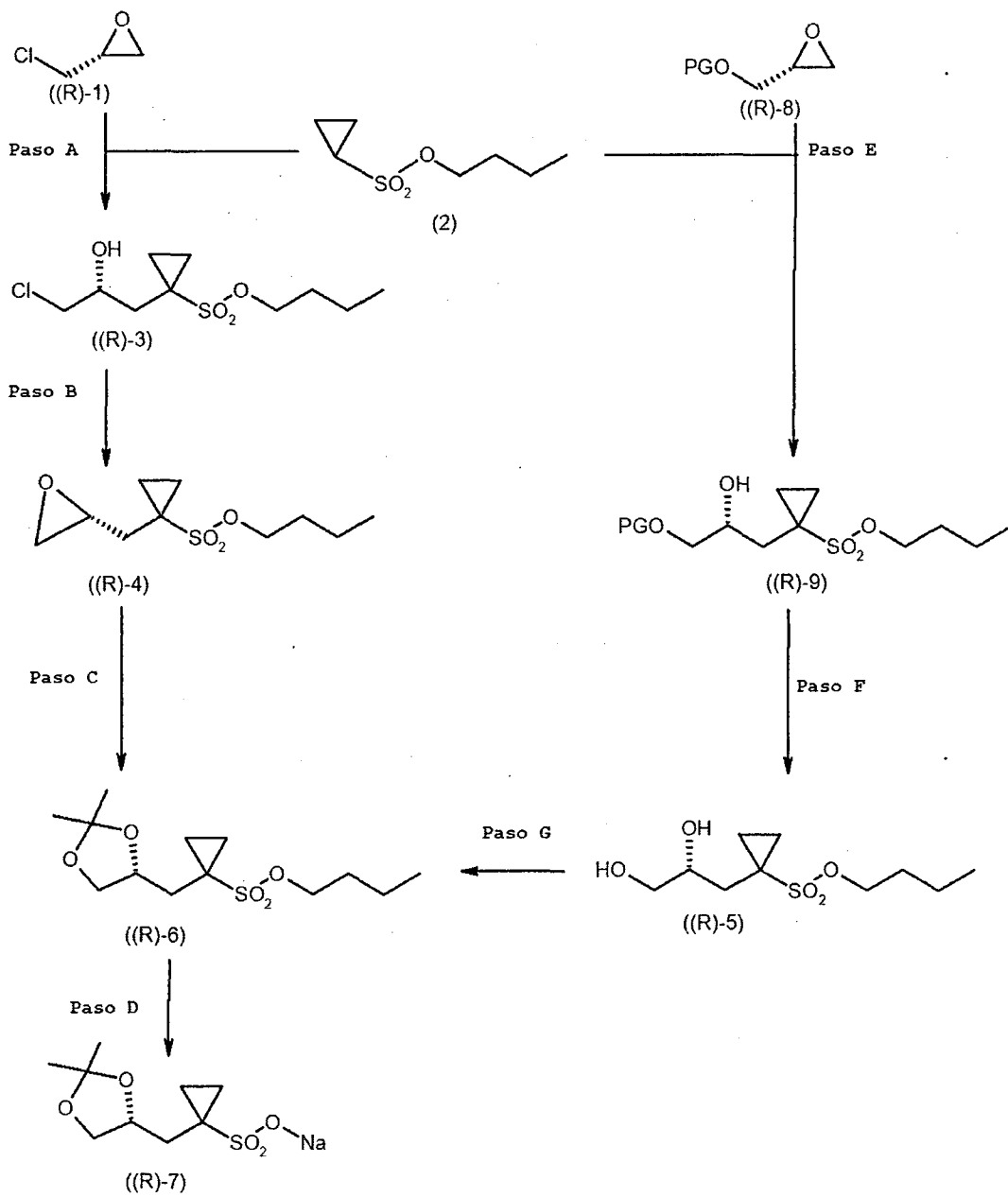
En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un método para
5 preparar N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2R)-
2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida de fórmula (R)-14:



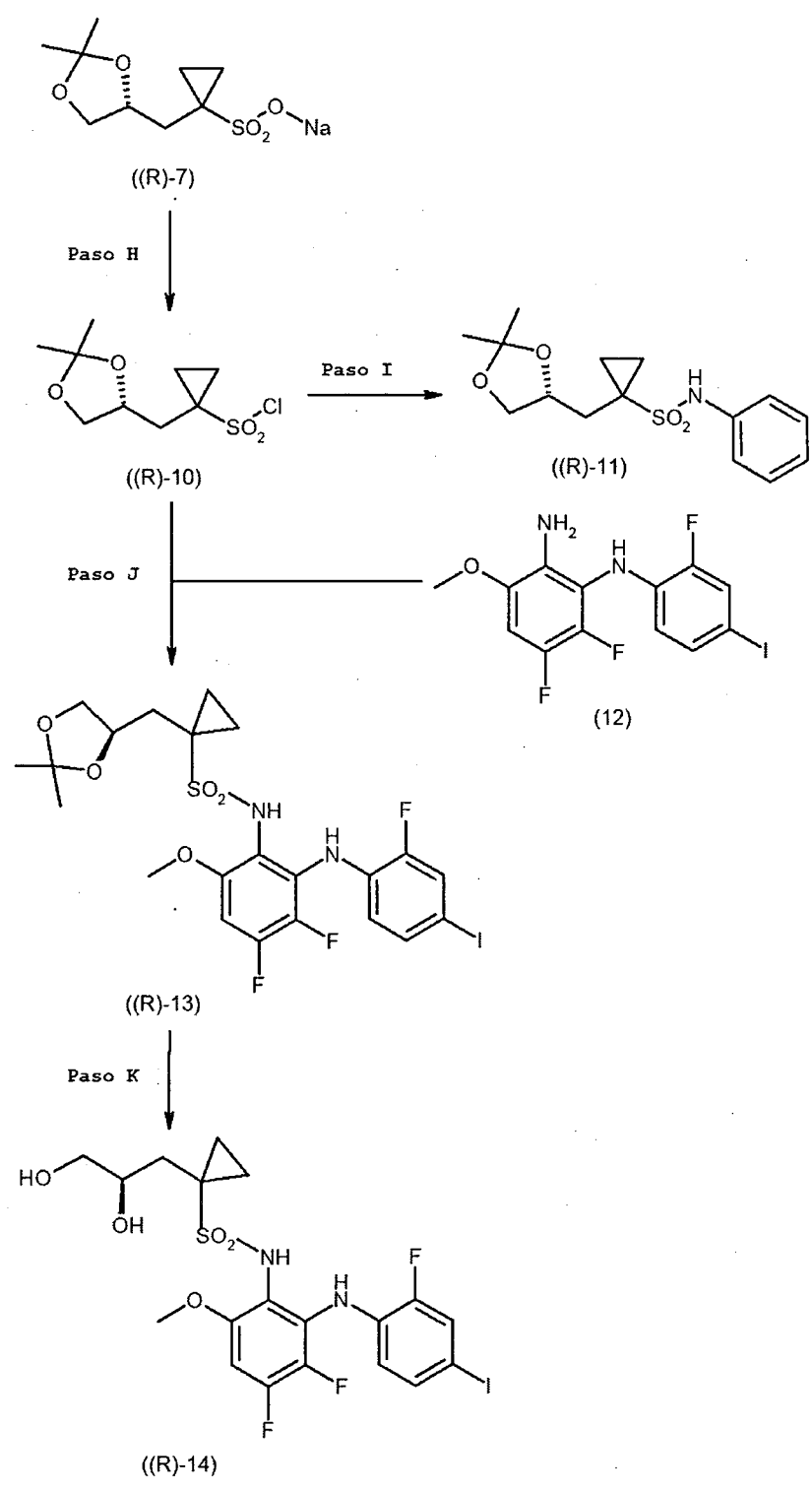
(R)-14,

mediante los siguientes pasos que se muestran en los Esquemas C y D, que se
10 da más adelante:

ESQUEMA C

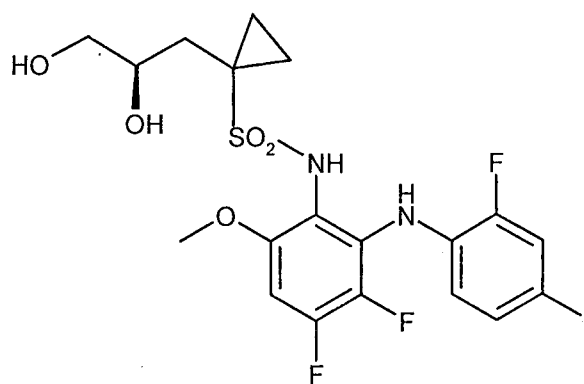


ESQUEMA D



En una forma de realización adicional del cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar el compuesto con la fórmula (R)-14, donde cada uno de dichos pasos A a K como se mostró en los anteriores Esquemas C y D, se describe por analogía con la preparación de (S)-14 en los anteriores Esquemas A y B, y en los anteriores Esquemas 3 a 9.

En una forma de realización del cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto con la fórmula (R)-14:

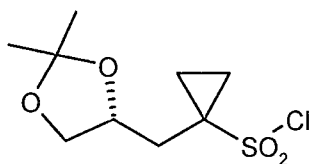


(R)-14;

10 que comprende:

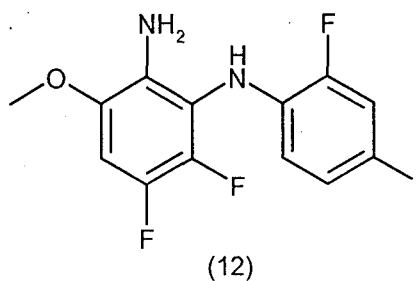
i) el siguiente paso J:

donde un compuesto con la fórmula (R)-10:

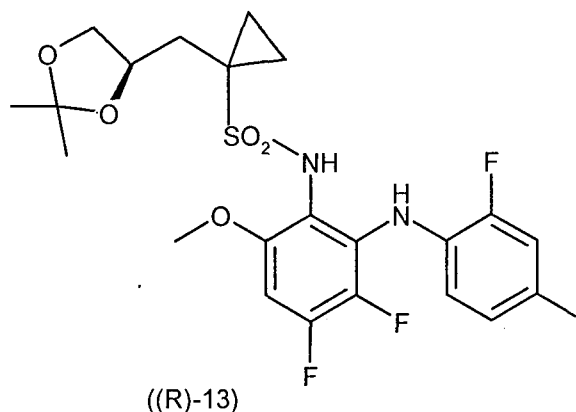


(R)-10

se deja reaccionar con un compuesto con la fórmula (12):



- en presencia de un bromuro, como por ejemplo bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio, opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo piridina, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo sulfolano,
- 5 para dar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un compuesto con la fórmula (R)-13:



y, luego,

ii) el siguiente paso K:

- 10 donde se agrega un ácido mineral acuoso, como por ejemplo ácido clorhídrico, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto con la fórmula (R)-13, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-14.

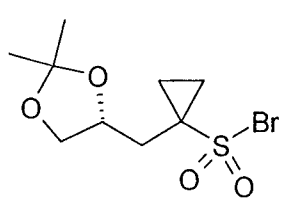
Como alternativa, en el paso J mencionado anteriormente, en vez de dicho bromuro se puede utilizar un catalizador, como por ejemplo 4-

15 dimetilaminopiridina.

Como alternativa, en el Esquema D, paso J, en vez del compuesto (R)-

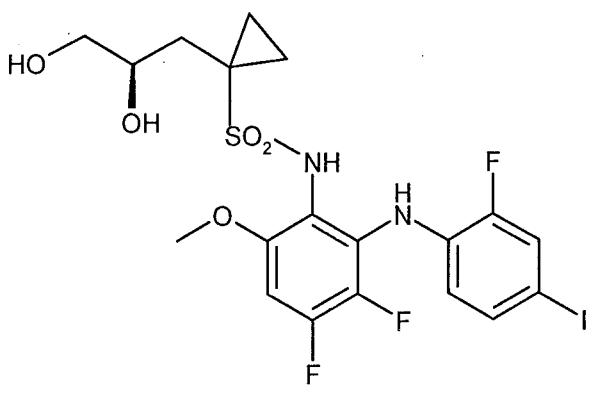
45

10 se puede utilizar el compuesto con la fórmula (R)-10-Br:



(R)-10-Br

Por lo tanto, en una forma de realización del cuarto aspecto, la presente
 5 invención se refiere a un método para preparar un compuesto con la fórmula
 (R)-14:

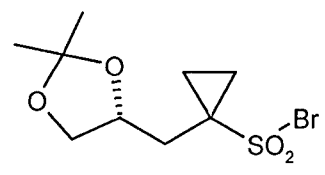


(R)-14;

que comprende:

10 i) el siguiente paso J:

donde un compuesto con la fórmula (R)-10-Br:

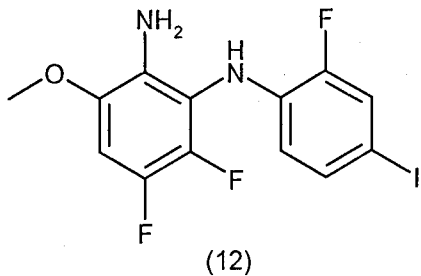


(R)-10-Br

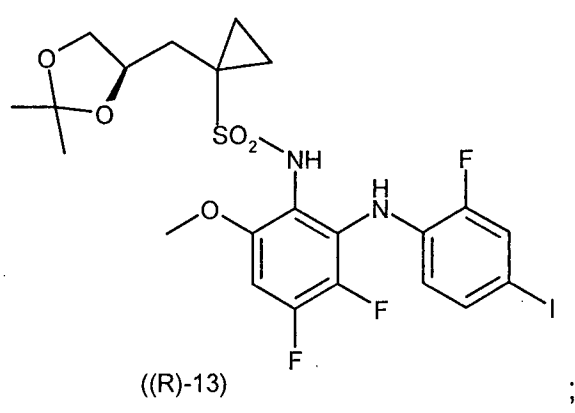
se deja reaccionar con un compuesto con la fórmula (12):

52

49



opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo piridina,
opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo sulfolano,
para dar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un compuesto
5 con la fórmula (R)-13:

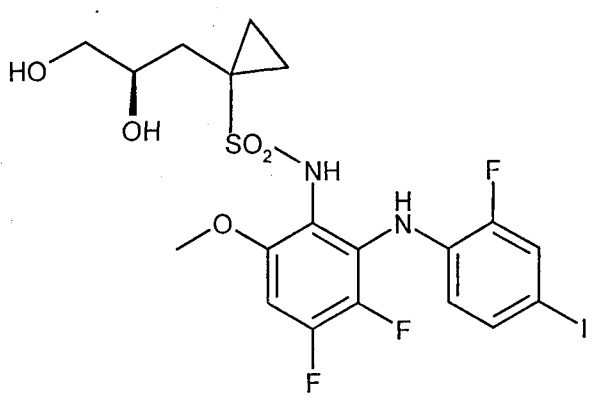


y, luego,

ii) el siguiente paso K:

donde se agrega un ácido mineral acuoso, como por ejemplo ácido clorhídrico,
10 a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto con la fórmula (R)-13,
para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-14.

En otra forma de realización del cuarto aspecto, la presente invención se
refiere a un método para preparar un compuesto con la fórmula (R)-14:

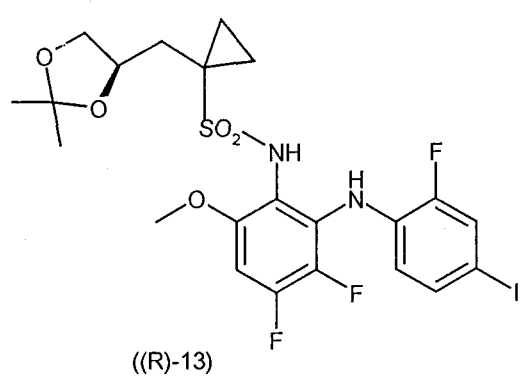


(R)-14;

que comprende el siguiente paso K:

donde se agrega un ácido mineral acuoso, como por ejemplo ácido clorhídrico,

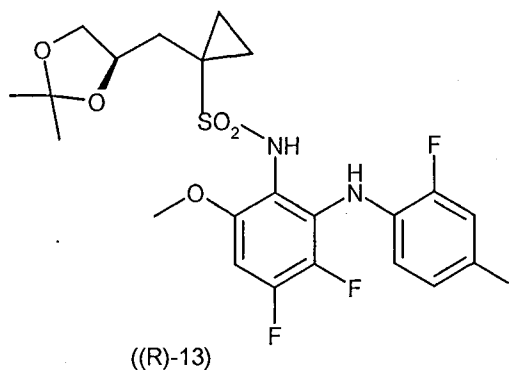
5 a un compuesto con la fórmula (R)-13:



((R)-13)

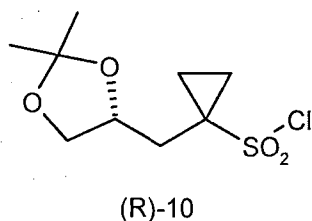
para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-14.

En una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (R)-13 mencionado anteriormente:

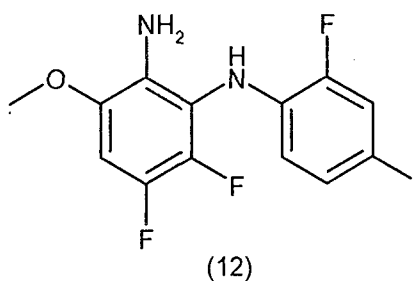


se prepara por el siguiente paso J:

donde un compuesto con la fórmula (R)-10:



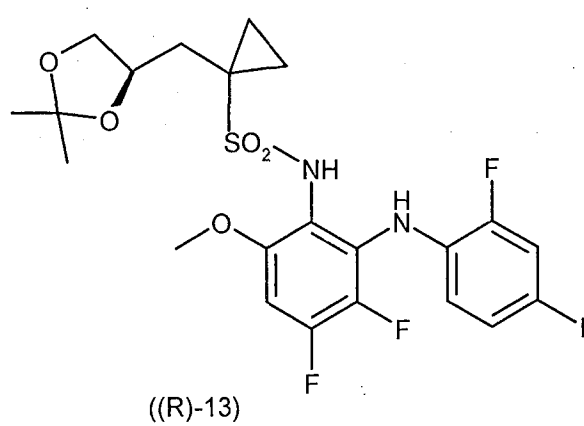
5 se deja reaccionar con un compuesto con la fórmula (12):



en presencia de un bromuro, como por ejemplo bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio, opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo piridina, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo sulfolano,

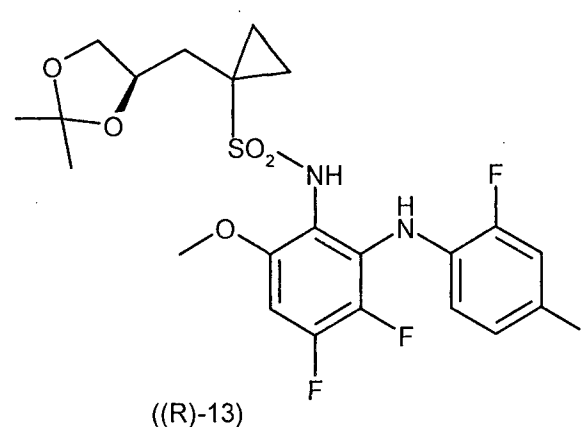
10 para proporcionar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un compuesto con la fórmula (R)-13:

5



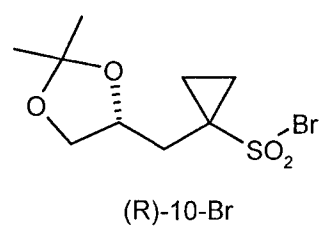
Como alternativa, en el paso J mencionado anteriormente, en vez de dicho bromuro se puede utilizar un catalizador, como por ejemplo 4-dimetilaminopiridina.

- En una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (R)-13 mencionado anteriormente:

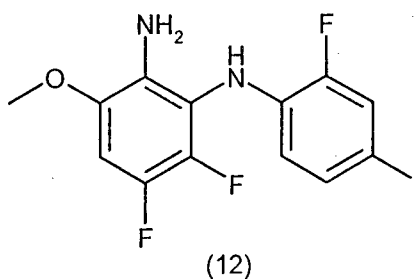


se prepara por el siguiente paso J:

donde un compuesto con la fórmula (R)-10-Br:

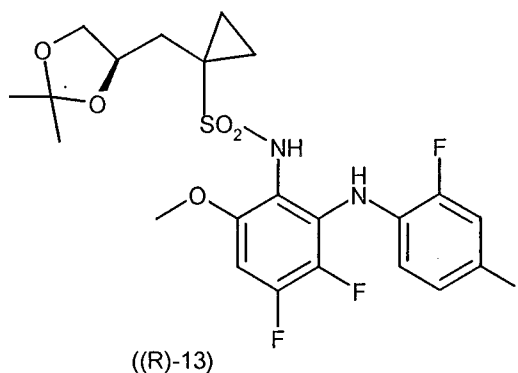


se deja reaccionar con un compuesto con la fórmula (12):

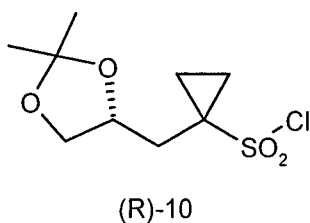


opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo piridina, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo sulfolano,

- 5 para proporcionar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un compuesto con la fórmula (R)-13:

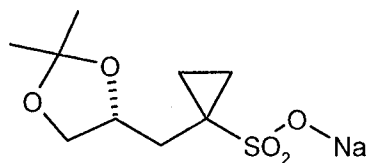


En una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (R)-10 mencionado anteriormente:



10

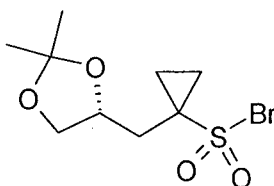
se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (R)-7:



(R)-7

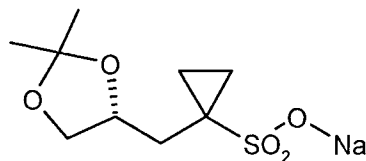
reaccione con un agente de cloración, como por ejemplo $P(O)Cl_3$, PCl_3 o $SOCl_2$ por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo piridina; para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-10.

- 5 En una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (R)-10-Br mencionado anteriormente:



(R)-10-Br

se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (R)-7:

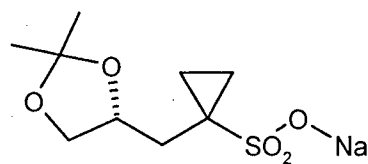


(R)-7

10

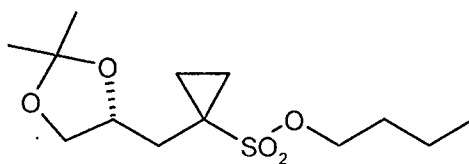
reaccione con un agente de bromación, como por ejemplo $P(O)Br_3$ o PBr_3 por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo piridina, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-10-Br.

- 15 En una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (R)-7 mencionado anteriormente:



(R)-7

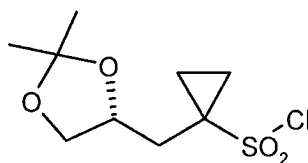
se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (R)-6:



(R)-6

reaccione con un alcóxido de sodio, como por ejemplo metóxido de sodio,
5 opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo metanol,
para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-7.

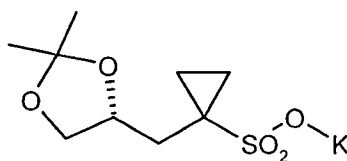
En una forma de realización adicional del cuarto aspecto, la presente
invención se refiere a un método para preparar un compuesto con la fórmula
(R)-10:



(R)-10

10

donde un compuesto con la fórmula (R)-7':

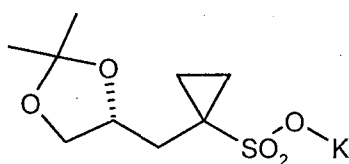


(R)-7'

se deja reaccionar con un agente de cloración, como por ejemplo $P(O)Cl_3$, PCl_3

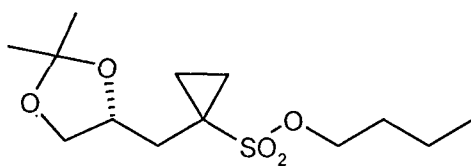
o SOCl_2 por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo piridina, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-10.

En una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (R)-7' mencionado anteriormente:



(R)-7'

se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (R)-6:

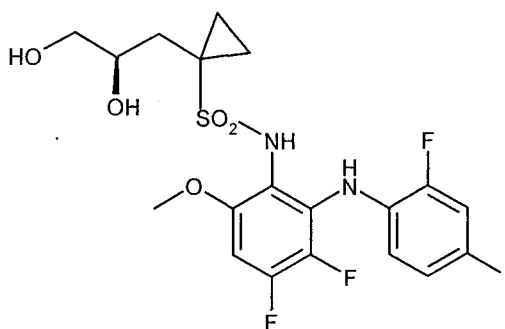


(R)-6

reaccione con un alcóxido de potasio, como por ejemplo metóxido de potasio, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo metanol,

para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-7'.

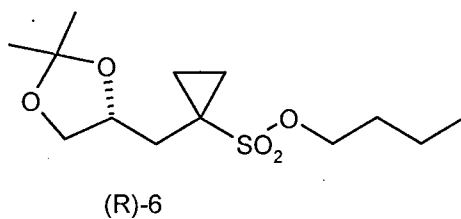
Una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropano sulfonamida de fórmula (R)-14:



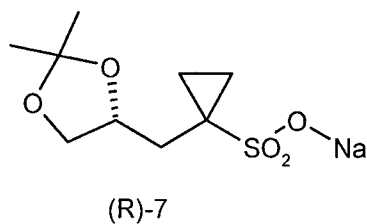
(R)-14;

que comprende el siguiente paso D:

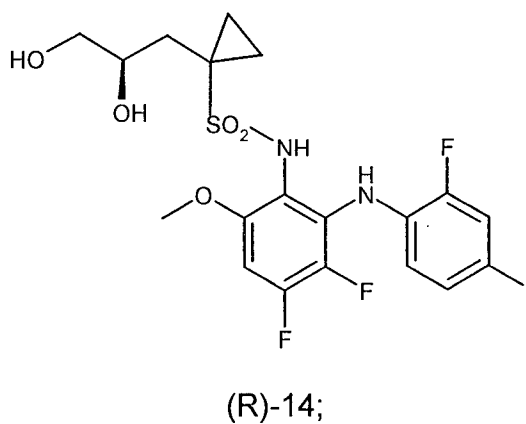
donde un compuesto con la fórmula (R)-6:



- 5 se deja reaccionar con un alcóxido de sodio, como por ejemplo metóxido de sodio, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo metanol, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-7:

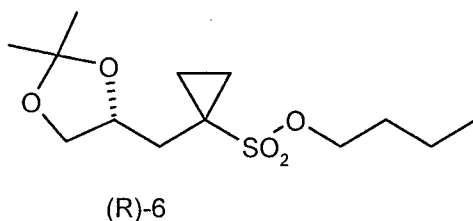


- Una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropano sulfonamida de fórmula (R)-14:

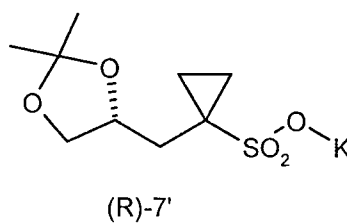


que comprende el siguiente paso D:

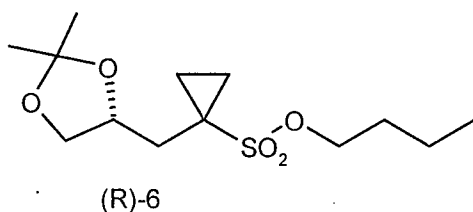
donde un compuesto con la fórmula (R)-6:



- 5 se deja reaccionar con un alcóxido de potasio, como por ejemplo metóxido de potasio, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo metanol, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-7':

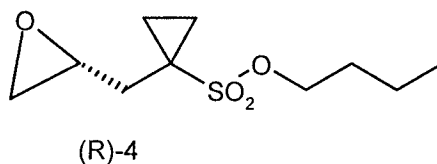


En una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (R)-6 mencionado anteriormente:



10

se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (R)-4:



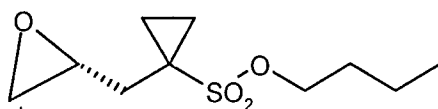
reaccione ya sea con:

- a) trifluoruro de boro, opcionalmente en la forma de un complejo, como por

ejemplo un complejo eterato de trifluoruro de boro, por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano, o por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y dietiléter, opcionalmente en un disolvente tal como por ejemplo acetona, o

- 5 b) hidrato del ácido fosfomolíbdico, opcionalmente en un disolvente tal como por ejemplo acetona,
para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-6.

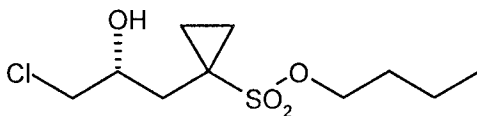
En una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (R)-4 mencionado anteriormente:



10

(R)-4

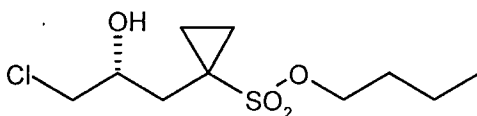
se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (R)-3:



(R)-3;

reaccione con una base, como por ejemplo hidróxido de sodio, opcionalmente
15 en un disolvente, como por ejemplo agua,
para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-4.

En una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (R)-3 mencionado anteriormente:

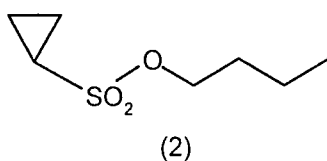


20

(R)-3;

se prepara:

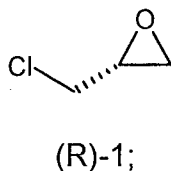
a) haciendo que un compuesto de fórmula 2:



5 reaccione con una base, como por ejemplo n-butil litio, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo tetrahidrofurano,

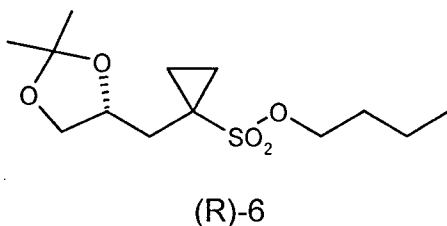
b) agregando un compuesto con la fórmula (R)-1 y trifluoruro de boro, opcionalmente en la forma de un complejo, como por ejemplo un complejo eterato de trifluoruro de boro, por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano, o por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y dietiléter; y

10 c) haciendo que el compuesto desprotonado de fórmula 2 que se forma de esa manera reaccione con un compuesto con la fórmula (R)-1:



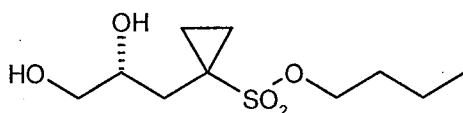
para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-3.

15 En una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (R)-6 mencionado anteriormente:



se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (R)-5:

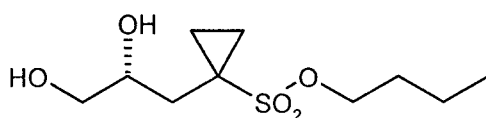
64



(R)-5

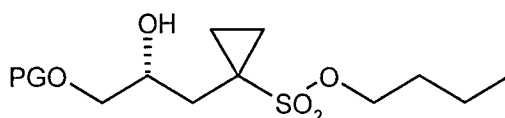
reaccione con 2,2-dimetoxipropano, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo tetrahidrofurano y opcionalmente en presencia de un catalizador, como por ejemplo p-toluensulfonato de piridinio por ejemplo, para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-6.

En una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (R)-5 mencionado anteriormente :



(R)-5

se prepara haciendo que un compuesto con la fórmula (R)-9:



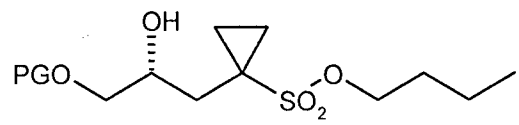
(R)-9;

donde PG representa un grupo protector, como por ejemplo un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (R)-9a) o un grupo tetrahidropiranilo (compuesto (R)-9b), por ejemplo, reaccione con un ácido, como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido p-toluensulfónico por ejemplo, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo metanol,

para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-5.

En una forma de realización adicional del cuarto aspecto de la presente invención, el compuesto con la fórmula (R)-9 mencionado anteriormente :

5

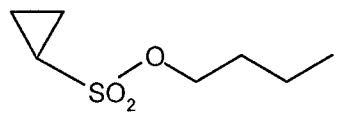


(R)-9;

donde PG representa un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (R)-9a) o un grupo tetrahidropiraniilo (compuesto (R)-9b),

5 se prepara:

a) haciendo que un compuesto de fórmula 2:

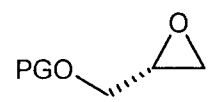


(2)

reaccione con una base, como por ejemplo n-butil litio, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo tetrahidrofurano,

10 b) agregando un compuesto con la fórmula (R)-8 y trifluoruro de boro, opcionalmente en la forma de un complejo, como por ejemplo un complejo eterato de trifluoruro de boro, por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano, o por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y dietiléter; y

15 c) haciendo que el compuesto desprotonado de fórmula 2 que se forma de esa manera reaccione con un compuesto con la fórmula (R)-8:



(R)-8,

donde PG representa un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (R)-8a) o un grupo tetrahidropiraniilo (compuesto (R)-8b), respectivamente,

20 para dar de esa manera un compuesto con la fórmula (R)-9.

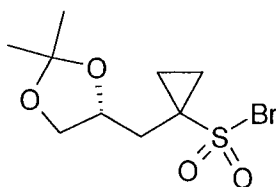
En una forma de realización adicional del cuarto aspecto, la presente

invención se refiere a un método para preparar el compuesto con la fórmula (R)-14, donde cada uno de dichos pasos A a K como se mostró en los anteriores Esquemas C y D, se describe con relación a los anteriores Esquemas 3 a 9.

- 5 De acuerdo con un quinto aspecto, la presente invención se refiere a compuestos intermediarios que son útiles en la preparación del compuesto con la fórmula (R)-14 mencionado anteriormente.

En una forma de realización de dicho quinto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

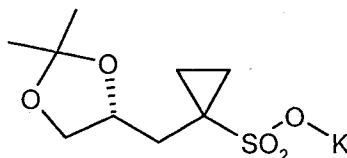
- 10 bromuro de 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonilo (R)-10-Br:



(R)-10-Br.

- 15 En una forma de realización de dicho quinto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

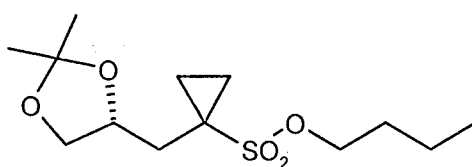
1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropano sulfonato de potasio (R)-7':



(R)-7'

- 20 En una forma de realización de dicho quinto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

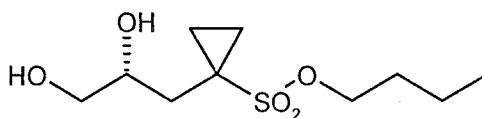
1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclo propano sulfonato de butilo (R)-6:



(R)-6.

5 En una forma de realización de dicho quinto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

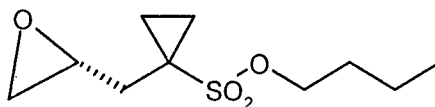
1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-5:



(R)-5.

10 En una forma de realización de dicho quinto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

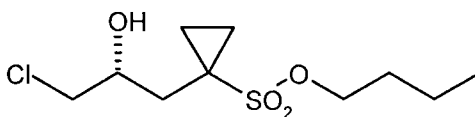
1-[(2R)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-4:



(R)-4.

15 En una forma de realización de dicho quinto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

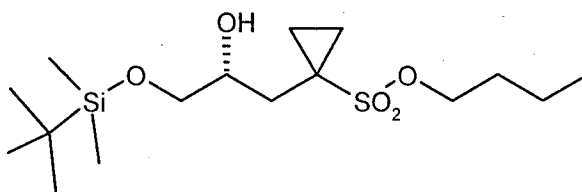
1-[(2R)-3-cloro-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-3:



(R)-3.

En una forma de realización de dicho quinto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

1-[(2R)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-hidroxiopropil]ciclopropano sulfonato de butilo (R)-9a:



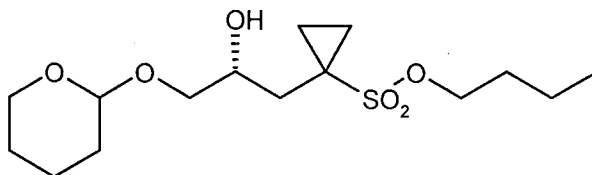
5

(R)-9a.

En una forma de realización de dicho quinto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:

1-[(2R)-2-hidroxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil]ciclopropano sulfonato de butilo (R)-9b:

10



(R)-9b.

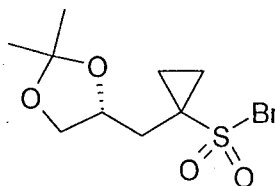
En un sexto aspecto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos intermediarios de acuerdo con el anterior quinto aspecto, para preparar el anterior compuesto con la fórmula (R)-14.

15

En una forma de realización de dicho sexto aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

bromuro de 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonilo (R)-10-Br:

66

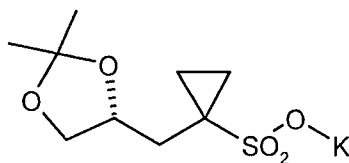


(R)-10-Br

para preparar el anterior compuesto con la fórmula (R)-14.

En una forma de realización de dicho sexto aspecto, la presente
5 invención se refiere al uso de:

1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropano sulfonato de potasio
(R)-7':

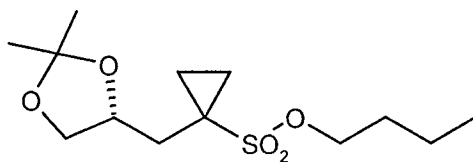


(R)-7'

para preparar el anterior compuesto con la fórmula (R)-14.

10 En una forma de realización de dicho sexto aspecto, la presente
invención se refiere al uso de:

1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclo propano sulfonato de butilo (R)-
6:



(R)-6;

15

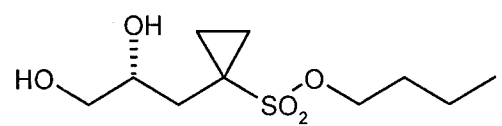
para preparar el anterior compuesto con la fórmula (R)-14.

En una forma de realización de dicho sexto aspecto, la presente

70

invención se refiere al uso de:

1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-5:

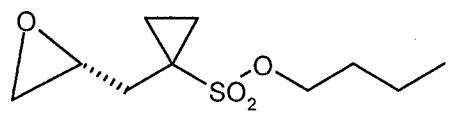


(R)-5;

5 para preparar el anterior compuesto con la fórmula (R)-14.

En una forma de realización de dicho sexto aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

1-[(2R)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-4:



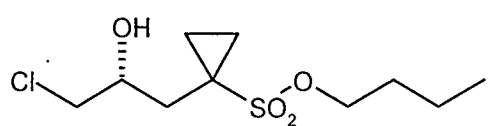
(R)-4;

10

para preparar el anterior compuesto con la fórmula (R)-14.

En una forma de realización de dicho sexto aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

1-[(2R)-3-cloro-2-hidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-3:



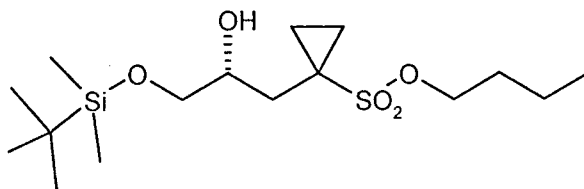
(R)-3;

15

para preparar el anterior compuesto con la fórmula (R)-14.

En una forma de realización de dicho sexto aspecto, la presente invención se refiere al uso de:

20 1-[(2R)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-hidroxiopropil]ciclopropano sulfonato de butilo (R)-9a:

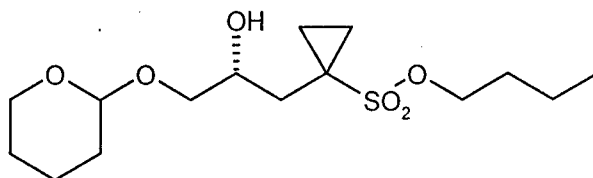


(R)-9a;

para preparar el anterior compuesto con la fórmula (R)-14.

En una forma de realización de dicho sexto aspecto, la presente
5 invención se refiere al uso de:

1-[(2R)-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]ciclopropano sulfonato de
butilo (R)-9b:



(R)-9b;

10 para preparar el anterior compuesto con la fórmula (R)-14.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "disolvente", como
puede estar presente opcionalmente en cualquier paso de reacción del método
de la invención, se entiende, al igual que lo haría una persona con experiencia en
el arte, que significa cualquier sustancia en la cual se disuelven otros materiales
15 para formar una solución, tales como, pero de manera no taxativa: un disolvente
polar, como por ejemplo un disolvente polar prótico, como por ejemplo agua, n-
butanol, isopropanol, n-propanol, etanol, metanol, o ácido fórmico o ácido acético,
etc., por ejemplo; un disolvente polar aprótico, como por ejemplo 1,4-dioxano,
tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida,
20 sulfolano, piridina o dimetilsulfóxido, etc., por ejemplo; o disolventes no polares,

como por ejemplo pentano, hexano, benceno, tolueno, dietil éter, metil etil cetona, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, acetato de etilo, etc., por ejemplo; o cualquier mezcla de los disolventes de la lista anterior.

Se entiende que dentro del contexto de la presente invención es posible
5 cualquier combinación de las definiciones que se dieron en las formas de realización mencionadas anteriormente.

La invención se comprenderá mejor al leer los siguientes Ejemplos, que se dan como ilustración de la presente invención. Los siguientes Ejemplos no constituyen de ninguna manera una limitación de la presente invención según
10 se la describe en el presente texto y según se la define en las reivindicaciones adjuntas a la presente.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

EJEMPLOS

Abreviaturas usadas:

15 Las siguientes abreviaturas que se utilizan en los Ejemplos tienen los siguientes significados:

TMEDA N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamina

DMI 1,3-Dimetil-2-imidazolidinona

DMPU 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona

20 conc. concentrado

h hora / horas

THF tetrahidrofurano

RMN de ¹H espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm.

25 s singlete



sa	singlete amplio
d	doblete
dd	doblete de dobletes
t	triplete

5 General

El ciclopropanosulfonato de butilo 2 y la 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina se pueden preparar según se describe en [ref. 2, Ejemplo 12, Paso B, y Ejemplo 50, Paso B, respectivamente]. Todos los otros reactivos se pueden obtener comercialmente.

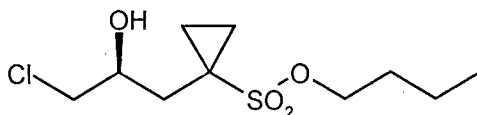
10 **Ejemplo 1: Procedimiento general para la síntesis de 1-[2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonatos de butilo sustituidos (GP1):**

Una solución de ciclopropanosulfonato de butilo 2 (1,2 g, 6,7 mmol) en THF (24 ml) se enfrió hasta -78°C y se agregó n-butil litio (1,6M en n-hexano, 5,0 ml, 8,1 mmol) durante un período de 5 min. Se agitó la mezcla durante 30 min y se agregó derivado epoxipropano 1 o 8 (8,1 mmol) seguido del agregado de dietil eterato de trifluoruro de boro (0,84 ml, 6,7 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a -78°C, se sacó del baño refrigerante y se continuó la agitación durante otras 2 horas. Para continuar el procedimiento en medio acuoso de la manera habitual, se agregaron ácido clorhídrico diluido (10%, 0,8 ml), agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se concentró a 40°C para dar el correspondiente 1-[2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo 3.

De acuerdo con **GP1** se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 1a: 1-[(2S)-3-cloro-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-3

77



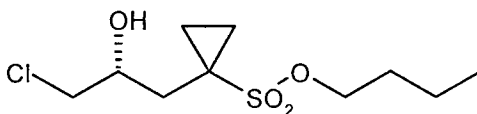
Se obtuvo **(S)-3** a partir de (S)-epiclorhidrina (S)-1 con 81,3% de rendimiento.

R_f: 0,19 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 3:1)

5 MS (DCI): m/z = 288,0 [M+NH₄]⁺(100), 271 [M+H]⁺(14)

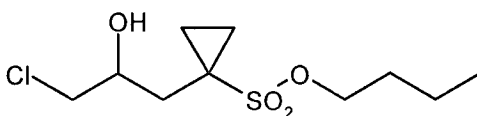
¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 0,90 - 1,04 (m, 4 H) 1,15 - 1,23 (m, 1 H) 1,39 - 1,57 (m, 4 H) 1,67 - 1,80 (m, 2 H) 1,90 (dd, J=15,28, 8,68 Hz, 1 H) 2,15 (dd, J=15,41, 3,67 Hz, 1 H) 2,5 - 3,0 (s a, 2H) 3,51 - 3,73 (m, 2 H) 4,13 - 4,34 (m, 3 H) ppm

10 **Ejemplo 1b: 1-[(2R)-3-cloro-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-3**



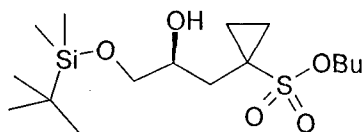
Se obtuvo **(R)-3** a partir de (R)-epiclorhidrina (R)-1 con un 98,7% de rendimiento. Para los datos analíticos véase **(S)-3**.

15 **Ejemplo 1c: 1-[3-cloro-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo rac-3**



Se obtuvo **rac-3** a partir de epiclorhidrina con 72,5% de rendimiento. Para los datos analíticos véase **(S)-3**

20 **Ejemplo 1d: 1-[(2S)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-9a**



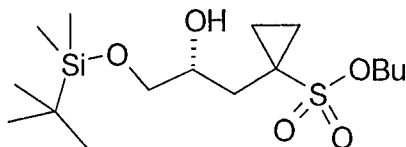
Se preparó **(S)-9a** a partir de terc-butil(dimetil)[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]silano con 100% de rendimiento (producto crudo).

R_f: 0,43 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 3:1)

5 GC-MS: m/z = 384,1 [M+NH₄]⁺(100), 367,0 [M+H]⁺(8)

El producto crudo se convirtió sin mayor purificación a **(S)-5**

Ejemplo 1e: 1-[(2R)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-9a



10 Se preparó **(R)-9a** a partir de terc-butil(dimetil)[(2R)-oxiran-2-ilmetoxi]silano con 100% de rendimiento (producto crudo).

GC-MS: 70% **(R)-9a**, 7% **(R)-5**

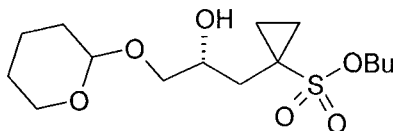
R_f: 0,43 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 3:1)

MS (DCI): m/z = 384,0 [M+NH₄]⁺(34), 367,1 [M+H]⁺(38), 270,1 [M_{(R)-2} +NH₄]⁺

15 (100)

El producto crudo se convirtió sin mayor purificación a **(R)-5**

Ejemplo 1f: 1-[(2R)-2-hidroxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-9b



20 Se preparó **(R)-9b** a partir de 2-[(2R)-oxiran-2-ilmetoxi]tetrahydro-2H-

pirano con 100% de rendimiento (producto crudo) y se convirtió sin purificación a **(R)-5**

R_f: 0,29 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 3:1)

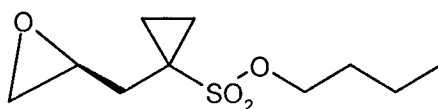
MS (DCI): m/z = 354,0 [M+NH₄]⁺(5), 337,1 [M+H]⁺(4), 270,1 [M_{(R)-2}+NH₄]⁺(100),

5 253,1 [M_{(R)-2}+H]⁺(15)

Ejemplo 2: Procedimiento general para la síntesis de los 1-[oxiran-2-ilmetil]ciclopropano sulfonatos de butilo 4 (GP2):

A una solución de **3** (22,1 mmol) en tetrahidrofurano (29 ml) se le agregó una solución de hidróxido de sodio (33,2 mmol) en agua (22 ml) y se agitó la
10 mezcla durante toda la noche a la temperatura ambiente hasta su completa conversión (TLC gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 5:1). La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (30 ml), la fase orgánica se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 5:1). Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con **GP2**:

15 **Ejemplo 2a: 1-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-4**



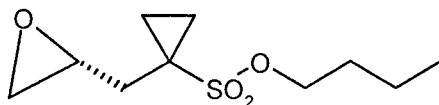
Se obtuvo **(S)-4** a partir de **(S)-3** con 85,0% de rendimiento

R_f: 0,40 (gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 5:1)

MS (DCI): m/z = 252,1 [M+NH₄]⁺(100), 235,0 [M+H]⁺(10),

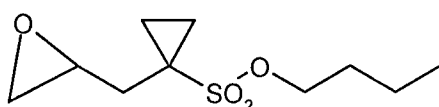
20 ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 0,89 - 1,06 (m, 4 H) 1,14 - 1,23 (m, 1 H) 1,37 - 1,55 (m, 4 H) 1,61 - 1,79 (m, 3 H) 2,40 (m, J=15,28, 4,52 Hz, 1 H) 2,48 (dd, J=4,89, 2,69 Hz, 1 H) 2,76 - 2,85 (m, 1 H) 3,14 - 3,23 (m, 1 H) 4,25 (td, J=6,48, 0,98 Hz, 2 H) ppm.

Ejemplo 2b: 1-[(2R)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-4



Se obtuvo **(R)-4** a partir de **(R)-3** con 86,3% de rendimiento. Para los datos analíticos véase **(S)-4**

Ejemplo 2c: 1-[oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo *rac*-4



5

Se obtuvo ***rac*-4** a partir de ***rac*-3** con 92,5% de rendimiento. Para los datos analíticos véase **(S)-4**

Ejemplo 3: Procedimiento general para la síntesis de 1-[2,3-dihidroxipropil]ciclopropano sulfonatos de butilo 5 por desprotección en medio ácido de 9a (GP3):

10

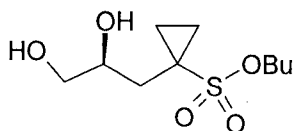
A **9a** (6,7 mmol) se le agregó ácido clorhídrico (10%, 4 ml) y metanol (24,5 ml) y se agitó hasta que una TLC (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 3:1) indicó la conversión completa (1h). Para continuar el procedimiento en medio acuoso de la manera habitual, se agregó acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml). Se concentró la fase orgánica y el aceite residual se purificó por cromatografía (gel de sílice, 1. hexanos/acetato de etilo 3:1, 2. acetato de etilo).

15

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con **GP3**:

Ejemplo 3a:

20 1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-5



Se obtuvo **(S)-5** a partir de **(S)-9a** con 97,1% de rendimiento

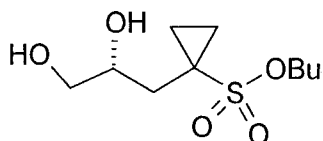
R_f: 0,36 (gel de sílice, acetato de etilo);

MS (DCI): m/z = 270,1 [M+NH₄]⁺(100), 253,1 [M+H]⁺(17)

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 0,90 - 1,03 (m, 4 H) 1,12 - 1,19 (m, 1 H)
 5 1,38 - 1,54 (m, 4 H) 1,68 - 1,79 (m, 2 H) 1,84 (dd, *J*=15,41, 9,29 Hz, 1 H) 2,00
 (dd, *J*=15,41, 3,42 Hz, 1 H) 2,55 (m, 1 H) 3,23 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 3,47 (dt,
J=11,37, 5,81 Hz, 1 H) 3,60 - 3,72 (m, 1 H) 4,11 (dt, *J*=6,11, 2,81 Hz, 1 H) 4,25
 (td, *J*=6,60, 1,47 Hz, 2 H) ppm

Ejemplo 3b:

10 1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (*R*)-5



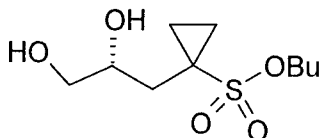
Se obtuvo **(R)-5** a partir de **(R)-9a** con 88,2 % de rendimiento.

R_f: 0,36 (gel de sílice, acetato de etilo);

MS (DCI): m/z = 270,1 [M+NH₄]⁺(100), 253,1 [M+H]⁺(17)

15 ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 0,90 - 1,03 (m, 4 H) 1,12 - 1,19 (m, 1 H)
 1,38 - 1,54 (m, 4 H) 1,68 - 1,79 (m, 2 H) 1,84 (dd, *J*=15,41, 9,29 Hz, 1 H) 2,00
 (dd, *J*=15,41, 3,42 Hz, 1 H) 2,55 (m, 1 H) 3,23 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 3,47 (dt,
J=11,37, 5,81 Hz, 1 H) 3,60 - 3,72 (m, 1 H) 4,11 (dt, *J*=6,11, 2,81 Hz, 1 H) 4,25
 (td, *J*=6,60, 1,47 Hz, 2 H) ppm

20 Ejemplo 3c: Preparación de 1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (*R*)-5 por hidrólisis de (*R*)-9b



Se disolvió (**R**)-**9b** crudo (10 mmol) en metanol (38 ml), se agregó ácido p-toluensulfónico (30 mg) y se continuó la agitación durante 5,5 horas hasta completar la reacción (TLC, gel de sílice, acetato de etilo). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) para dar un aceite incoloro.

Rendimiento: 1,1 g, 40,4 %

R_f: 0,36 (gel de sílice, acetato de etilo);

MS (DCI): m/z = 270,1 [M+NH₄]⁺(100), 253,1 [M+H]⁺(17)

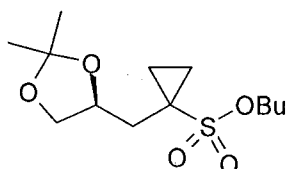
¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 0,90 - 1,03 (m, 4 H) 1,12 - 1,19 (m, 1 H)
 10 1,38 - 1,54 (m, 4 H) 1,68 - 1,79 (m, 2 H) 1,84 (dd, *J*=15,41, 9,29 Hz, 1 H) 2,00
 (dd, *J*=15,41, 3,42 Hz, 1 H) 2,55 (m, 1 H) 3,23 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 3,47 (dt,
J=11,37, 5,81 Hz, 1 H) 3,60 - 3,72 (m, 1 H) 4,11 (dt, *J*=6,11, 2,81 Hz, 1 H) 4,25
 (td, *J*=6,60, 1,47 Hz, 2 H) ppm

Ejemplo 4: Procedimiento general para la síntesis de 1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-ciclopropanosulfonatos de butilo 6 a partir de los dioles 5

A una solución de **5** (0,6 g, 4,0 mmol) en THF (2,4 ml) se le agregó 2,2-dimetoxipropano (1,5 ml, 11,9 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (29,9 mg, 0,1 mmol). Esto se agitó hasta conversión completa durante toda la noche
 20 (TLC, gel de sílice, acetato de etilo). Se agregaron acetato de etilo (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml); la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a 40°C. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 3:1).

25 **Ejemplo** **4a:** **1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]**

metil}ciclopropanosulfonato de butilo (S)-6



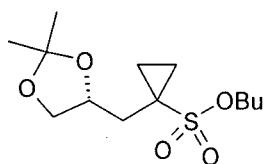
Se obtuvo **(S)-6** a partir de **(S)-5** con 84,1% de rendimiento.

R_f: 0,40 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 3:1)

5 MS (DCI): m/z = 310,1 [M+NH₄]⁺(27), 293,0 [M+H]⁺(100), 277,0 (6), 235,0 (14), 196,0 (3)

¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 0,83 - 0,96 (m, 4 H) 1,12 - 1,20 (m, 1 H)
1,27 (s, 3 H) 1,31 (s, 3 H) 1,33 - 1,44 (m, 4 H) 1,62 - 1,70 (m, 2 H) 1,75 (dd,
J=15,11, 8,32 Hz, 1 H) 2,27 (dd, J=15,15, 4,31 Hz, 1 H) 3,46 (dd, J=8,05, 6,98
10 Hz, 1 H) 4,05 (dd, J=8,16, 6,10 Hz, 1 H) 4,12 - 4,22 (m, 2 H) 4,28 - 4,39 (m, 1
H) ppm

Ejemplo 4b: 1-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}ciclopropanosulfonato de butilo (R)-6



15 Se obtuvo **(R)-6** a partir de **(R)-5** con 74,8% de rendimiento.

R_f: 0,40 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 3:1)

MS (DCI): m/z = 310,1 [M+NH₄]⁺(27), 293,0 [M+H]⁺(100), 277,0 (6), 235,0 (14), 196,0 (3)

¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 0,83 - 0,96 (m, 4 H) 1,12 - 1,20 (m, 1 H)
20 1,27 (s, 3 H) 1,31 (s, 3 H) 1,33 - 1,44 (m, 4 H) 1,62 - 1,70 (m, 2 H) 1,75 (dd,
J=15,11, 8,32 Hz, 1 H) 2,27 (dd, J=15,15, 4,31 Hz, 1 H) 3,46 (dd, J=8,05, 6,98

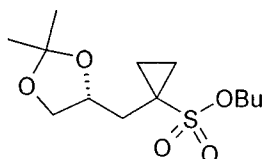
91

Hz, 1 H) 4,05 (dd, $J=8,16, 6,10$ Hz, 1 H) 4,12 - 4,22 (m, 2 H) 4,28 - 4,39 (m, 1 H) ppm

Ejemplo 5: Procedimiento general para la síntesis de 1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-ciclopropanosulfonatos de butilo 6 directamente a partir de los epóxidos 4 (GP4)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con GP4:

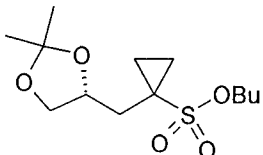
Ejemplo 5a i): Síntesis de 1-[[4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-6 a partir del epóxido (R)-4



A una solución de (R)-4 (12,5 g, 53,3 mmol) en 115 ml acetona se le agregó dietil eterato de trifluoruro de boro (1,8 g, 12,8 mmol). La solución se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se agregaron acetato de etilo (235 ml) y carbonato de sodio saturado acuoso (235 ml), la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó dos veces con agua (50 ml cada una). La fase orgánica se concentró al vacío. Rendimiento: 15,3 g, 98,1%

Pureza óptica: 58,2% ee (determinada por HPLC quiral de la correspondiente anilida (R)-11)

Ejemplo 5a ii): Síntesis de 1-[[4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-6 a partir de (R)-4



A una solución de **(R)-4** (0,6 mg 2,5 mmol) en 5 ml acetona se le agregó hidrato del ácido fosfomolibdico (50 mg, 0,03 mmol). Esto se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente hasta que una TLC (gel de sílice, acetato de etilo) indicó la conversión completa. El producto crudo se purificó por
5 cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) para dar un aceite.

Rendimiento: 0,65 g, 86,8%

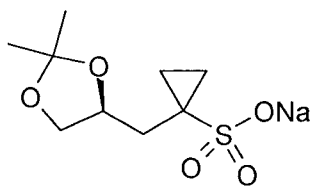
Pureza óptica: 69,8% ee (determinada por HPLC quiral de la correspondiente anilida **(R)-11**)

Ejemplo 6: Procedimiento general para la síntesis de 1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-ciclopropanosulfonatos de sodio 7 (GP5)
10

A una solución de **6** (0,5 g, 1,7 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3,3 ml) se le agregó una solución de metóxido de sodio (30% en metanol, 0,49 ml, 2,6 mmol). Esto se agitó a la temperatura de reflujo hasta conversión completa (TLC, gel de sílice, acetato de etilo) (1,5 hora) y se concentró a 45°C para dar
15 un sólido. El sólido se agitó con hexanos (5 ml), se aisló por filtración, se cristalizó de etanol (3,5 ml per g) o isopropanol (8,0 ml per g) a la temperatura de reflujo y se secó al vacío a 45°C.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con **GP5**:

Ejemplo 6a: 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropano sulfonato de sodio (S)-7
20



Se obtuvo **(S)-7** a partir de **(S)-6** con rendimiento cuantitativo.

MS: $m/z = 281,0 [M+Na]^+$

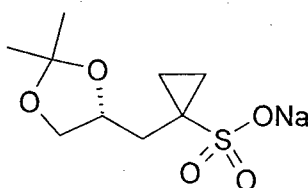
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0,36 - 0,50 (m, 2 H) 0,78 - 0,90 (m, 2 H) 1,23 (s, 3 H) 1,26 (s, 3 H) 1,69 (dd, J =14,18, 7,58 Hz, 1 H) 1,91 - 2,01 (m, 1 H) 3,48 (t, J =7,70 Hz, 1 H) 4,02 (dd, J =7,82, 5,87 Hz, 1 H) 4,44 (s, 1 H) ppm

Pureza óptica: >99,9 % ee

- 5 (se obtuvo a partir de (S)-8 a través de los pasos E, F, G, D (ver el anterior Esquema 1)

(determinada por HPLC quiral de la correspondiente anilida (S)-11)

Ejemplo 6b: 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropano sulfonato de sodio (R)-7



10

Se obtuvo (R)-7 a partir de (R)-6 con rendimiento cuantitativo.

MS: m/z = 281,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0,36 - 0,50 (m, 2 H) 0,78 - 0,90 (m, 2 H) 1,23 (s, 3 H) 1,26 (s, 3 H) 1,69 (dd, J =14,18, 7,58 Hz, 1 H) 1,91 - 2,01 (m, 1 H) 3,48 (t, J =7,70 Hz, 1 H) 4,02 (dd, J =7,82, 5,87 Hz, 1 H) 4,44 (s, 1 H) ppm

15

Pureza óptica: 99,4 % ee (R)-7 que se obtuvo a partir de (R)-8a

99,7 % ee (R)-7 que se obtuvo a partir de (R)-8b

(determinada por HPLC quiral de la correspondiente anilida (R)-11)

Ejemplo 7: Procedimientos generales para la síntesis de cloruros de 1-[[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonilo 10 (GP6a y GP6b)

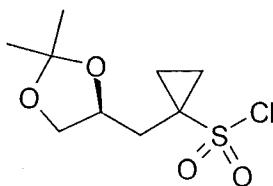
20

GP6a: a una suspensión de 7 (0,50 g, 1,9 mmol) en 5 ml de piridina se le agregó oxitricloruro de fósforo ($\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$) (0,30 g, 1,9 mmol), con refrigeración, y

se agitó la mezcla durante toda la noche a la temperatura ambiente. La suspensión se agregó a una mezcla de agua (10 ml) y tolueno (15 ml). La capa acuosa se separó y se lavó con tolueno (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a 45°C. Se agregaron dos porciones de tolueno (5 ml cada una) y se separaron por destilación para eliminar todas las trazas de ácido clorhídrico.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con GP6a:

Ejemplo 7a: cloruro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (S)-10



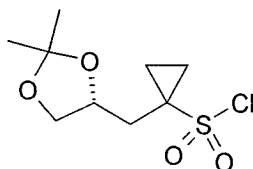
Se obtuvo (S)-10 a partir de (S)-7 con 96,0% de rendimiento.

R_f: 0,53 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 1:1)

MS (DCI): m/z = 255,1 [M+H]⁺(100), 223,1 (40), 196,2 (10), 148,2 (4)

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 1,29 - 1,37 (m, 4 H) 1,39 (s, 3 H) 1,56 - 1,65 (m, 1 H) 1,70 - 1,87 (m, 2 H) 2,06 (dd, J=15,41, 9,05 Hz, 1 H) 2,56 - 2,67 (m, 1 H) 3,59 (dd, J=7,83, 7,09 Hz, 1 H) 4,15 (dd, J=8,07, 6,11 Hz, 1 H) 4,40 (d, J=6,11 Hz, 1 H) ppm

Ejemplo 7b: cloruro de 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropano sulfonilo (R)-10



Se obtuvo (R)-10 a partir de (R)-7 con 86,2% de rendimiento.

8

R_f: 0,53 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 1:1)

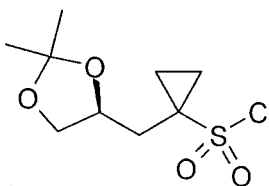
MS (DCI): m/z = 255,1 [M+H]⁺(100), 223,1 (40), 196,2 (10), 148,2 (4)

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 1,29 - 1,37 (m, 4 H) 1,39 (s, 3 H) 1,56 - 1,65 (m, 1 H) 1,70 - 1,87 (m, 2 H) 2,06 (dd, J=15,41, 9,05 Hz, 1 H) 2,56 - 2,67 (m, 1 H) 3,59 (dd, J=7,83, 7,09 Hz, 1 H) 4,15 (dd, J=8,07, 6,11 Hz, 1 H) 4,40 (d, J=6,11 Hz, 1 H) ppm

GP6b: a una suspensión de **7** (5,0 g, 19,0 mmol) en 36 ml de piridina se le agregó a 60°C una solución de cloruro de tionilo (SOCl₂) (13,8 g, 116,0 mmol) en tolueno (38 ml) durante el transcurso de 10 min. La mezcla se agitó durante 30 min a 60°C. Luego de enfriar a la temperatura ambiente, se agregó tolueno (75 ml) y se agregó la suspensión de reacción a agua fría (60 ml). La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con agua fría (60 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a 50°C.

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con **GP6b**:

Ejemplo 7c: cloruro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonilo (S)-10



Se obtuvo **(S)-10** a partir de **(S)-7** con 95,1% de rendimiento.

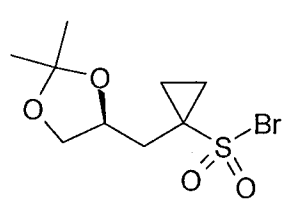
Ejemplo 7-Br: Procedimiento general para la síntesis de bromuros de 1-[[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonilo 10-Br (GP6-Br)

A una suspensión de **7** (5,00 g, 19,4 mmol) en 50 ml de piridina se le agregó, mientras se enfriaba, oxitribromuro de fósforo (P(O)Br₃) (8,33 g, 29,0 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 hora a la temperatura ambiente. La

suspensión se agregó a agua (100 ml) y tolueno (150 ml). La capa acuosa se separó y se lavó con tolueno (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a 45°C. Se agregaron dos porciones de tolueno (50 ml cada una) y se separaron por destilación para eliminar todas las trazas de ácido clorhídrico.

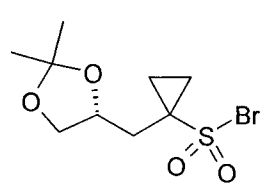
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con GP6-Br:

Ejemplo 7d.1: bromuro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (S)-10-Br



Se obtuvo **(S)-10-Br** a partir de **(S)-7** con 89,8% de rendimiento.
 R_f: 0,53 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 2:1)
 MS (DCI): m/z = 317,9, 315,9 [M+NH₄]⁺(20), 301,0, 299,0 [M+H]⁺(100), 196,2 (18), 136,1 (46), 130,2 (16), 102,2 (70)
¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 1,31 - 1,43 (m, 1 H) 1,34 (s, 3 H) 1,40 (s, 3 H) 1,61 - 1,69 (m, 1 H) 1,69 - 1,77 (m, 1 H) 1,84 (m, 1 H) 2,04 (dd, J=15,41, 9,05 Hz, 1 H) 2,57 - 2,64 (m, 1 H) 3,60 (dd, J=8,19, 6,72 Hz, 1 H) 4,16 (dd, J=8,31, 6,11 Hz, 1 H) 4,39 (dd, J=6,24, 3,06 Hz, 1 H) ppm

Ejemplo 7e: bromuro de 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (R)-10-Br



Se obtuvo **(R)-10-Br** de acuerdo con **GP6-Br** a partir de **(R)-7** con 86,9% de rendimiento.

R_f: 0,55 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 2:1)

MS (DCI): m/z = 318,0, 316,0 [M+NH₄]⁺(25), 301,0, 299,0 [M+H]⁺(100), 238,2
5 (20), 221,1 (34), 196,1 (70), 180,1 (20)

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ = 1,31 - 1,43 (m, 1 H) 1,34 (s, 3 H) 1,40 (s, 3 H) 1,61 - 1,69 (m, 1 H) 1,69 - 1,77 (m, 1 H) 1,84 (m, 1 H) 2,04 (dd, J=15,41, 9,05 Hz, 1 H) 2,57 - 2,64 (m, 1 H) 3,60 (dd, J=8,19, 6,72 Hz, 1 H) 4,16 (dd, J=8,31, 6,11 Hz, 1 H) 4,39 (dd, J=6,24, 3,06 Hz, 1 H) ppm

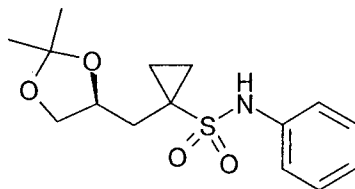
10 **Ejemplo 8: Procedimiento general para la síntesis de 1-[[2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonamidas 11 (GP7)**

A **10** (0,67 mmol) en diclorometano (0,35 ml) se le agregaron a la temperatura ambiente: bromuro de litio (57,9 mg; 0,67 mmol), piridina (270 µl, 3,3 mmol) y anilina (54,7 µl, 0,6 mmol). La suspensión se agitó durante toda la
15 noche, y se agregó diclorometano (5 ml), la fase orgánica se lavó tres veces con ácido clorhídrico (2,5%, 17 ml cada una), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite de color anaranjado.

La pureza enantiomérica de **6** se determinó por HPLC quiral (CHIRALPAK IB, 5 µm, longitud de columna 25 cm, diámetro interno 4,6 mm; temperatura del horno de la columna 35°C; eluyente n-heptano/etanol 95:5 v/v; caudal 1,0 ml/min; longitud de onda de detección 228 nm; tiempo de retención **(R)-11** aproximadamente 10,6 min, **(S)-11** aproximadamente 13,4 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con **GP7**:

Ejemplo 8a: 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-N-fenilciclopropano sulfonamida (S)-11
25



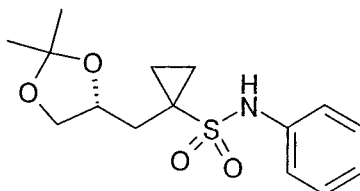
Se obtuvo **(S)-11** a partir de **(S)-10** con 70,0% de rendimiento.

R_f: 0,48 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 1:1)

MS (DCI): m/z = 329,0 [M+NH₄]⁺(67), 312,2 [M+H]⁺(100), 254,1 (35), 223,1 (5).

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0,80 - 0,92 (m, 1 H) 0,92 - 1,01 (m, 1 H) 1,07 (s, 2 H) 1,16 - 1,24 (m, 3 H) 1,26 (s, 3 H) 1,89 - 2,02 (m, 1 H) 2,02 - 2,18 (m, 1 H) 3,41 (s, 1 H) 3,96 (s, 1 H) 4,15 - 4,31 (m, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,18 - 7,27 (m, 1 H) 7,29 (d, J=7,34 Hz, 2 H) 9,80 (s a, 1 H) ppm

Ejemplo 8b: 1-[[**(4R)**-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-N-fenil
10 ciclopropanosulfonamida **(R)**-11



Se obtuvo **(R)-11** a partir de **(R)-10** con 81,9% de rendimiento.

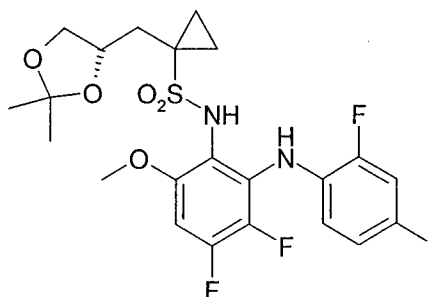
R_f: 0,48 (gel de sílice, n-hexano/acetato de etilo 1:1)

MS (DCI): m/z = 329,0 [M+NH₄]⁺(67), 312,2 [M+H]⁺(100), 254,1 (35), 223,1 (5).

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0,80 - 0,92 (m, 1 H) 0,92 - 1,01 (m, 1 H) 1,07 (s, 2 H) 1,16 - 1,24 (m, 3 H) 1,26 (s, 3 H) 1,89 - 2,02 (m, 1 H) 2,02 - 2,18 (m, 1 H) 3,41 (s, 1 H) 3,96 (s, 1 H) 4,15 - 4,31 (m, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,18 - 7,27 (m, 1 H) 7,29 (d, J=7,34 Hz, 2 H) 9,80 (s a, 1 H) ppm

Ejemplo 9a: Síntesis de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-
20 metoxifenil}-1-[[**(4S)**-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil] ciclopropano

sulfonamida (S)-13



A una mezcla de 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina [ref. 2, Ejemplo 50, Paso B] (0,9 g, 2,3 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,74 g, 2,3 mmol) en piridina (0,76 ml) y sulfolano (1,5 ml) se le agregó **(S)-10** (0,8 g, 3,0 mmol). Esto se agitó a 70°C durante 18 horas. Esta mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico (10%, 5 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml), y con agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1).

Rendimiento: 1,3 g, 92,2%

$R_f = 0,46$ (gel de sílice hexanos/acetato de etilo 1:1)

MS (DCI): $m/z = 613,3$ $[M+H]^+(100)$, 555,2 (30), 459,1 (20), 393,0 (45) 267,1 (10), 219,0 (5)

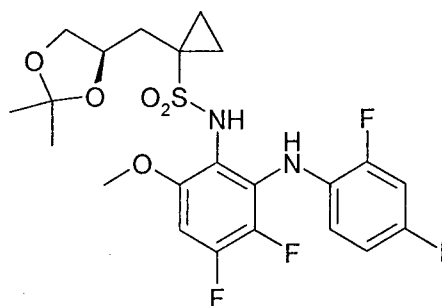
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 0,82 - 1,02$ (m, 4 H) 1,24 (s, 3 H) 1,29 (s, 3 H) 2,07 (dd, $J=15,28, 7,70$ Hz, 1 H) 2,35 (dd, $J=15,28, 4,52$ Hz, 1 H) 3,46 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 4,03 (m, $J=7,34$ Hz, 2 H) 4,19 - 4,29 (m, 1 H) 6,48 (td, $J=8,80, 4,65$ Hz, 1 H) 7,07 (dd, $J=12,59, 7,21$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=8,56$ Hz, 1 H) 7,36 - 7,41 (s a, 1 H) 7,56 (dd, $J=10,76, 1,71$ Hz, 1 H) 9,14 (s, 1 H) ppm

Se obtuvo **(S)-13** a partir de **(S)-10-Br** con 100,0% de rendimiento

A una mezcla de 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina [ref. 2, Ejemplo 50, Paso B] (0,9 g, 2,3 mmol) en piridina (0,76 ml) y sulfolano (1,5 ml) se le agregó **(S)-10-Br** (0,94 g, 3,0 mmol). Esto se agitó a 23°C durante 18 horas. Esta mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico (10%, 5 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml), y con agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1:1).

10 Rendimiento: 1,4 g, 100,0%

Ejemplo 9b: Síntesis de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[[4*R*]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}ciclopropano sulfonamida (*R*)-13



15 Una mezcla de **(R)-10** (400 mg, 1,57 mmol), 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina (618 mg, 1,57 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (38 mg, 0,31 mmol) en piridina (5 ml) se agitó a 50°C durante 45 horas. El disolvente se separó por destilación al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; 1. diclorometano, 2. metanol) para dar 820 mg de producto crudo.

20 $R_f = 0,28$ (gel de sílice, diclorometano)

El producto crudo se purificó por una segunda cromatografía (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 1:1).

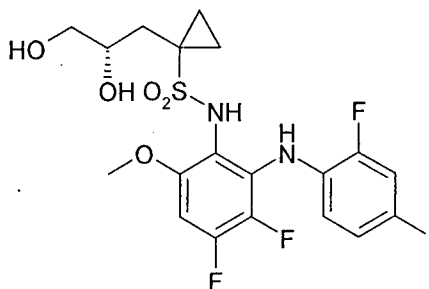
Rendimiento: 350 mg 38,9%

R_f = 0,46 (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 1:1)

5 MS (DCI): m/z = 613,3 $[M+H]^+$ (100), 555,2 (30), 459,1 (20), 393,0 (45) 267,1 (10), 219,0 (5)

^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 0,82 - 1,02 (m, 4 H) 1,24 (s, 3 H) 1,29 (s, 3 H) 2,07 (dd, $J=15,28$, 7,70 Hz, 1 H) 2,35 (dd, $J=15,28$, 4,52 Hz, 1 H) 3,46 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 4,03 (m, $J=7,34$ Hz, 2 H) 4,19 - 4,29 (m, 1 H) 6,48
10 (td, $J=8,80$, 4,65 Hz, 1 H) 7,07 (dd, $J=12,59$, 7,21 Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=8,56$ Hz, 1 H) 7,36 - 7,41 (s a, 1 H) 7,56 (dd, $J=10,76$, 1,71 Hz, 1 H) 9,14 (s, 1 H) ppm

Ejemplo 10a.1: Síntesis de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida (S)-14



15 A una mezcla de 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina [ref. 2, Ejemplo 50, Paso B] (0,9 g, 2,3 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) (0,74 g, 2,3 mmol) en piridina (0,76 ml) y sulfolano (1,5 ml) se le agregó (S)-10 (0,8 g, 3,0 mmol). Esto se agitó a 70°C durante 18 horas hasta conseguir una conversión completa a (S)-13. La mezcla de
20 reacción se agitó con ácido clorhídrico (10%, 4 ml) durante 1 hora. Esta mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), la fase orgánica se lavó dos veces con

agua (30 ml, 2x 15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo).

Rendimiento: 1,2 g, 91,6%

5 R_f: 0,12 (gel de sílice, acetato de etilo)

MS (DCI): m/z 590,1 [M+NH₄]⁺(40), 573,0 [M+H]⁺(28), 395,0 (76), 372,9 (18), 269,0 (100), 247,0 (25), 130,0 (20), 114,0 (16)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0,88-1,04 (m, 4 H) 1,79 (dd, J=14,98, 9,41 Hz, 1 H) 2,32 (dd, J=14,92, 2,38 Hz, 1 H) 3,21 - 3,37 (m, 2 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 4,50 (d, J=5,32 Hz, 1 H) 4,57 (t, J=5,53 Hz, 1 H) 6,49 (td, J=8,85, 4,55 Hz, 1 H) 7,03 (dd, J=12,62, 7,24 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 7,45 (s a, 1 H) 7,56 (dd, J=10,91, 1,86 Hz, 1 H) 9,04 (s a, 1 H) ppm

Pureza óptica: >99,9% ee

Se obtuvo (**S**)-**14** a partir de (**S**)-**13**, que se preparó a partir de (**S**)-**10-Br**

15 Una mezcla de (**S**)-**13** (1,3 g, 2,1 mmol) en piridina (0,76 ml), sulfolano (1,5 ml) y ácido clorhídrico (10%, 4 ml) se agitó durante 1,5 horas. Esta mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (30 ml), la fase orgánica se lavó dos veces con agua (30 ml, 2x 15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo).

Rendimiento: 1,1 g, 91,6%

R_f: 0,12 (gel de sílice, acetato de etilo)

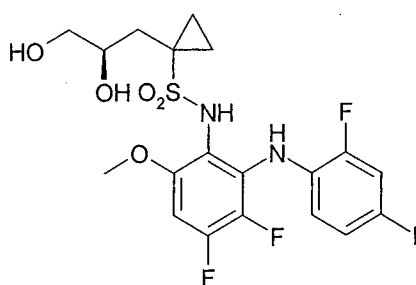
MS (DCI): m/z 590,1 [M+NH₄]⁺(40), 573,0 [M+H]⁺(28), 395,0 (76), 372,9 (18), 269,0 (100), 247,0 (25), 130,0 (20), 114,0 (16)

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0,88-1,04 (m, 4 H) 1,79 (dd, J=14,98, 9,41

Hz, 1 H) 2,32 (dd, $J=14,92$, 2,38 Hz, 1 H) 3,21 - 3,37 (m, 2 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 4,50 (d, $J=5,32$ Hz, 1 H) 4,57 (t, $J=5,53$ Hz, 1 H) 6,49 (td, $J=8,85$, 4,55 Hz, 1 H) 7,03 (dd, $J=12,62$, 7,24 Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=9,29$ Hz, 1 H) 7,45 (s a, 1 H) 7,56 (dd, $J=10,91$, 1,86 Hz, 1 H) 9,04 (s a, 1 H) ppm

5 Pureza óptica: >99,5% ee

Ejemplo 10b: N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[(2*R*)-2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida (*R*)-14



Una solución de (*R*)-13 (120 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) y
 10 ácido clorhídrico (10%, 2 ml) se agitó a la temperatura ambiente hasta que una
 TLC (gel de sílice, acetato de etilo) indicó la conversión completa (2h). Se
 agregaron acetato de etilo (2,5 ml) y una solución acuosa saturada de
 bicarbonato de sodio (2,5 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo
 (2,0 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 2 ml), se
 15 secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta dar un sólido. El sólido se
 purificó por cromatografía (gel de sílice= 1. acetato de etilo, 2. acetato de
 etilo/metanol 10:1).

Rendimiento: 61 mg 54,4%

R_f : 0,12 (gel de sílice, acetato de etilo)

20 MS (DCI): m/z 590,1 [$M+NH_4$] $^+$ (40), 573,0 [$M+H$] $^+$ (28), 395,0 (76), 372,9 (18),
 269,0 (100), 247,0 (25), 130,0 (20), 114,0 (16)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0,88-1,04 (m, 4 H) 1,79 (dd, *J*=14,98, 9,41 Hz, 1 H) 2,32 (dd, *J*=14,92, 2,38 Hz, 1 H) 3,21 - 3,37 (m, 2 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 4,50 (d, *J*=5,32 Hz, 1 H) 4,57 (t, *J*=5,53 Hz, 1 H) 6,49 (td, *J*=8,85, 4,55 Hz, 1 H) 7,03 (dd, *J*=12,62, 7,24 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=9,29 Hz, 1 H)
 5 7,45 (s a, 1 H) 7,56 (dd, *J*=10,91, 1,86 Hz, 1 H) 9,04 (s a, 1 H) ppm

Pureza óptica: >99,9% ee

Se obtuvo **(R)-14** a partir de **(R)-10-Br**

A una mezcla de 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina [ref. 2, Ejemplo 50, Paso B] (0,8 g, 2,0 mmol) en piridina (0,68 ml) y
 10 sulfolano (1,3 ml) se le agregó **(R)-10-Br** (0,7 g, 2,4 mmol). Esto se agitó a 23°C durante 18 horas hasta conseguir una conversión completa a **(R)-13**. La mezcla de reacción se agitó con ácido clorhídrico (10%, 6 ml) durante 1,5 hora. Esta mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (30 ml), la fase orgánica se lavó dos veces con agua (30 ml, 2x 15 ml), se secó sobre sulfato
 15 de magnesio y se concentró hasta dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo).

Rendimiento: 1,1 g, 90,5%

R_f: 0,12 (gel de sílice, acetato de etilo)

MS (DCI): *m/z* 590,1 [M+NH₄]⁺(40), 573,0 [M+H]⁺(28), 395,0 (76), 372,9 (18),
 20 269,0 (100), 247,0 (25), 130,0 (20), 114,0 (16)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0,88-1,04 (m, 4 H) 1,79 (dd, *J*=14,98, 9,41 Hz, 1 H) 2,32 (dd, *J*=14,92, 2,38 Hz, 1 H) 3,21 - 3,37 (m, 2 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 4,50 (d, *J*=5,32 Hz, 1 H) 4,57 (t, *J*=5,53 Hz, 1 H) 6,49 (td, *J*=8,85, 4,55 Hz, 1 H) 7,03 (dd, *J*=12,62, 7,24 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=9,29 Hz, 1 H)
 25 7,45 (s a, 1 H) 7,56 (dd, *J*=10,91, 1,86 Hz, 1 H) 9,04 (s a, 1 H) ppm

05

Pureza óptica: >99,6% ee

La pureza enantiomérica de **14** se determinó por HPLC quiral (CHIRALPAK AD-H, 5 μ m, longitud de columna 25 cm, diámetro interno 4,6 mm; temperatura del horno de la columna 35°C; eluyente n-heptano/isopropanol 8:2 v/v; caudal 1,5 ml/min; longitud de onda de detección 300nm; tiempo de retención **(S)-14** aproximadamente 10 min, **(R)-14** aproximadamente 16 min.

Referencias:

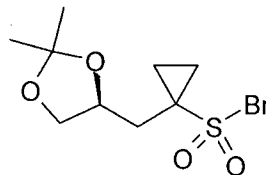
- [1] C. Iverson, G. Larson, C. Lai, L.-T. Yeh, C. Dadson, P. Weingarten, T. Appleby, T. Vo, A. Maderna, J.-M. Vernier; R. Hamatake, J.N. Miner, B. Quart, Cancer Res. **2009**, 69, 6839-6847
- [2] Solicitud de Patente de los EE.UU. Publicada como 2008/0058340
- [3] Solicitud de patente PCT publicada como WO 2010/145197 A1
- [4] S. Fujita, Synthesis **1982**, 423
- 15 [5] G. Blotny, Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 1499-1501
- [6] J. Huang, T.S. Widlanski, Tetrahedron Lett. **1992**, 33, 2657-2660
- [7] Solicitud de patente PCT publicada como WO 2011/009541 A1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:

Bromuro de 1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (S)-

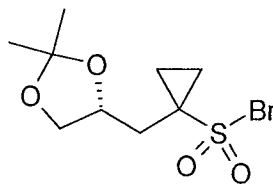
5 10-Br:



(S)-10-Br;

Bromuro de 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metil]ciclopropanosulfonilo

(R)-10-Br:

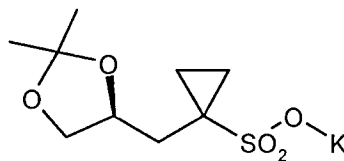


10

(R)-10-Br;

1-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de potasio (S)-

7':



(S)-7'

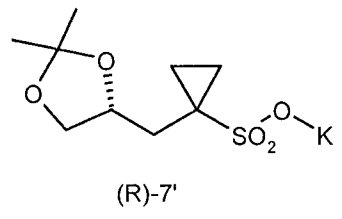
;

15 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de potasio (R)-

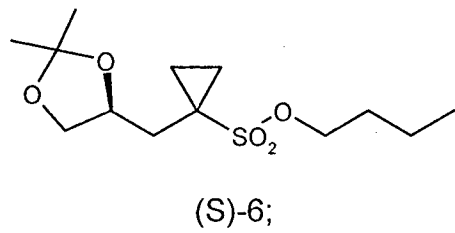
7':

97

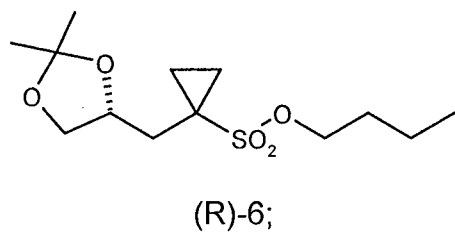
94



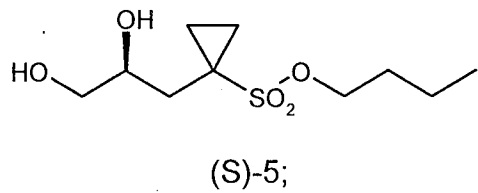
1-[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-6:



5 1-[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-6:

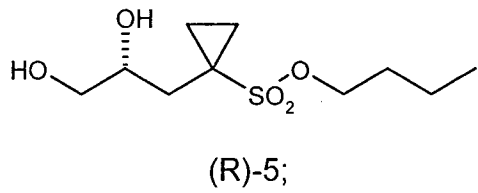


1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-5:



10

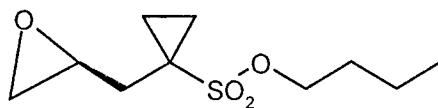
1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-5:



1-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-4:

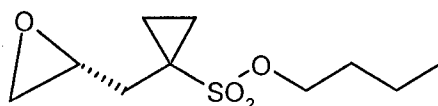
98

95



(S)-4;

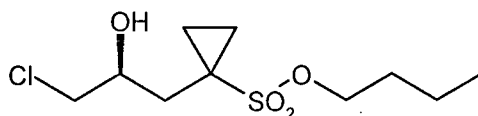
1-[(2R)-oxiran-2-ylmethyl]cyclopropanesulfonate of butyl (R)-4:



(R)-4;

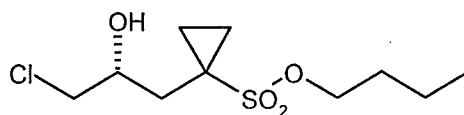
5

1-[(2S)-3-chloro-2-hydroxypropyl]cyclopropanesulfonate of butyl (S)-3:



(S)-3;

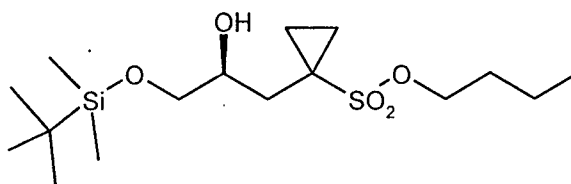
1-[(2R)-3-chloro-2-hydroxypropyl]cyclopropanesulfonate of butyl (R)-3:



(R)-3;

10

1-[(2S)-3-{[terc-butyl(dimetil)silil]oxi}-2-hidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-9a:

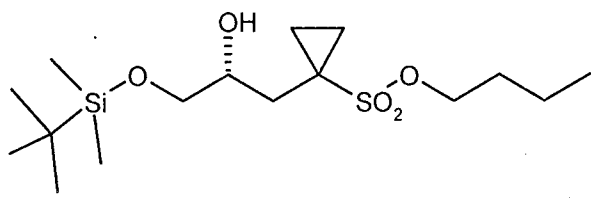


(S)-9a;

15

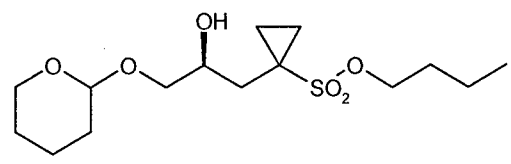
1-[(2R)-3-{[terc-butyl(dimetil)silil]oxi}-2-hidroxiopropil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-9a:

96



(R)-9a;

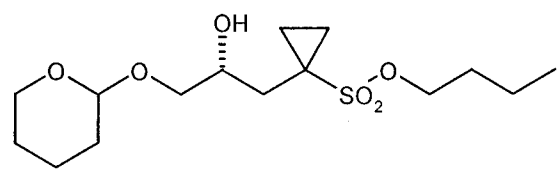
1-[(2S)-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-9b:



5

(S)-9b;

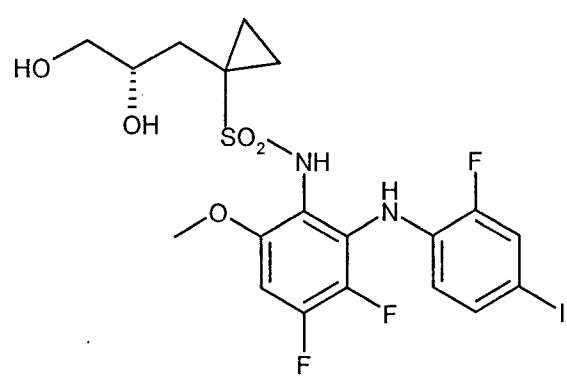
1-[(2R)-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]ciclopropanosulfonato de butilo (R)-9b:



10

(R)-9b.

2. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (S)-14:

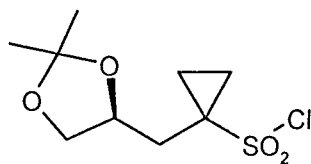


(S)-14;

que comprende:

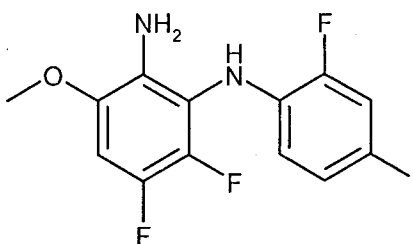
i) el siguiente paso J:

donde un compuesto de la fórmula (S)-10:



(S)-10

5 se deja reaccionar con un compuesto de la fórmula (12):

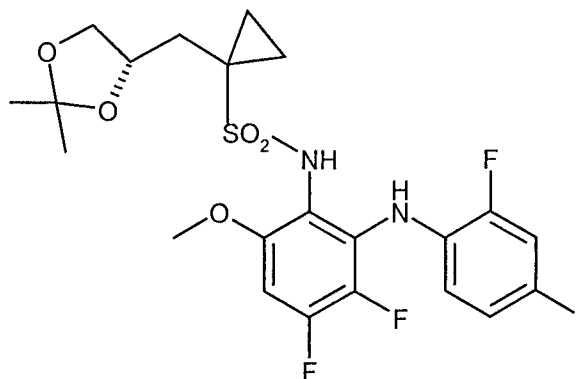


(12)

en presencia de un bromuro, tal como por ejemplo bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio, opcionalmente en presencia de una base, tal como por ejemplo piridina, opcionalmente en un disolvente, tal como por

10 ejemplo sulfolano,

para proporcionar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un compuesto de la fórmula (S)-13:



((S)-13)

y, luego,

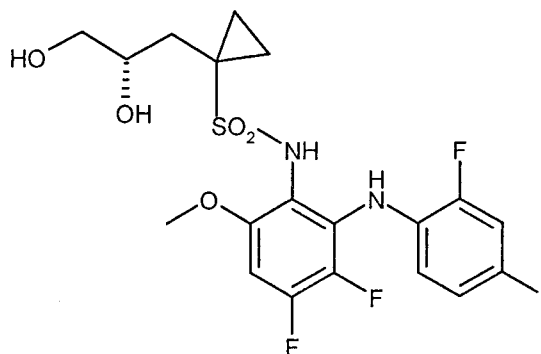
ii) el siguiente paso K:

donde se agrega un ácido mineral acuoso, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto de la

5 fórmula (S)-13,

para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-14.

3. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (S)-14:



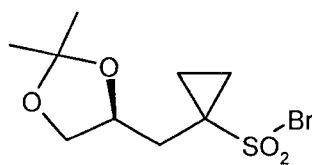
10

(S)-14;

que comprende:

i) el siguiente paso J:

donde un compuesto de la fórmula (S)-10-Br:

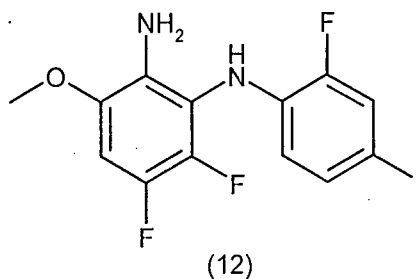


(S)-10-Br

15 se deja reaccionar con un compuesto de la fórmula (12):

102

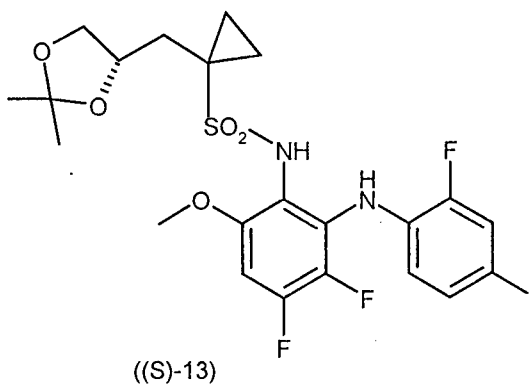
99



(12)

opcionalmente en presencia de una base, tal como por ejemplo piridina,
opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo sulfolano,
para proporcionar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un

5 compuesto de la fórmula (S)-13:



((S)-13)

;

y, luego,

ii) el siguiente paso K:

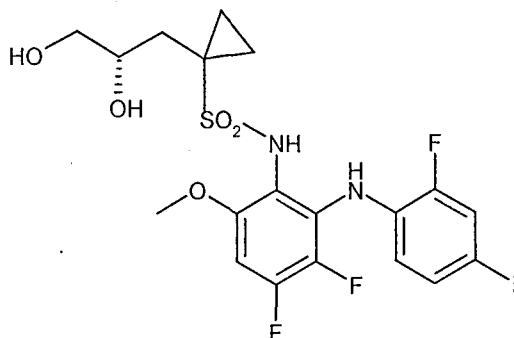
donde se agrega un ácido mineral acuoso, tal como por ejemplo ácido
10 clorhídrico, a dicha mezcla de reacción que contiene un compuesto de la
fórmula (S)-13,

para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-14.

4. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (S)-14:

107

100

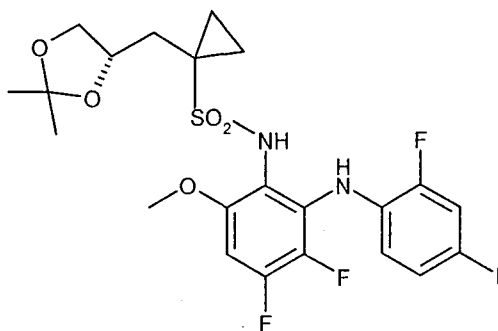


(S)-14;

que comprende el siguiente paso K:

donde se agrega un ácido mineral acuoso, tal como por ejemplo ácido

5 clorhídrico, a un compuesto de la fórmula (S)-13:



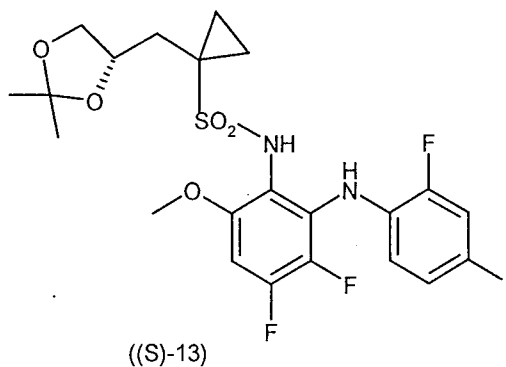
((S)-13)

;

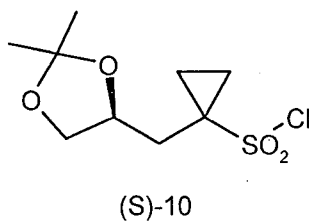
para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-14.

5. El método de la reivindicación 4, en el que dicho compuesto de la
10 fórmula (S)-13:

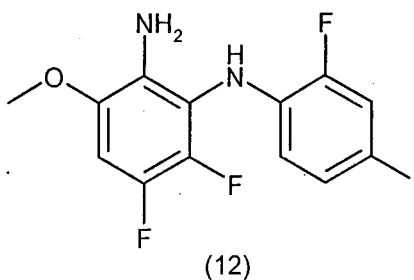
101



se prepara mediante el siguiente paso J:
donde un compuesto de la fórmula (S)-10:



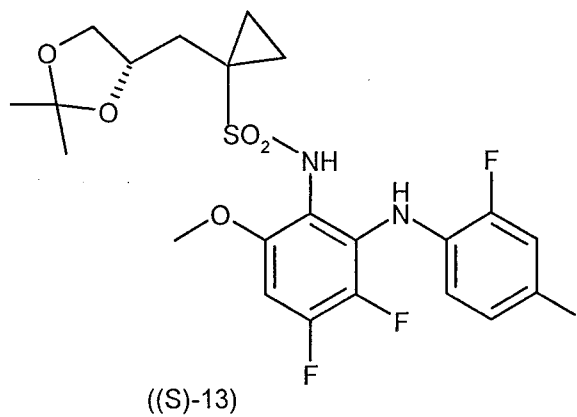
5 se deja reaccionar con un compuesto de la fórmula (12):



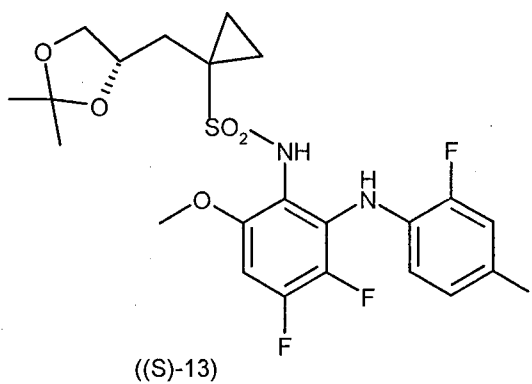
en presencia de un bromuro, tal como por ejemplo bromuro de tetra-n-butilamonio o bromuro de litio, opcionalmente en presencia de una base, tal como por ejemplo piridina, opcionalmente en un disolvente, como por ejemplo sulfolano,
10 para dar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un compuesto de la fórmula (S)-13:

5

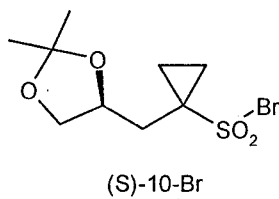
102



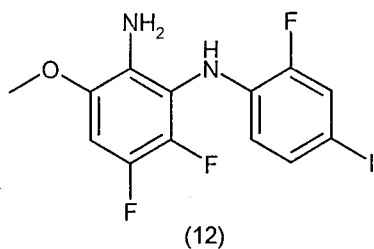
6. El método de la reivindicación 4, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-13:



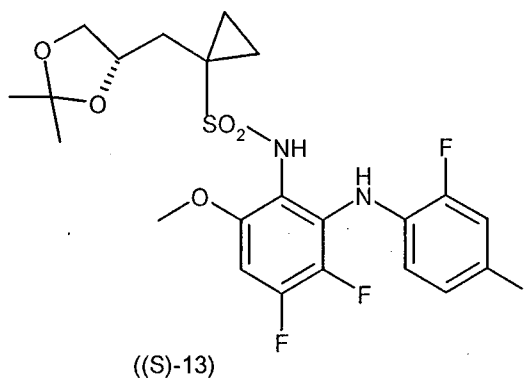
5 se prepara mediante el siguiente paso J:
donde un compuesto de la fórmula (S)-10-Br:



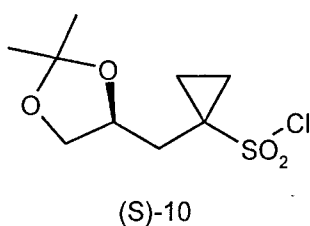
se deja reaccionar con un compuesto de la fórmula (12):



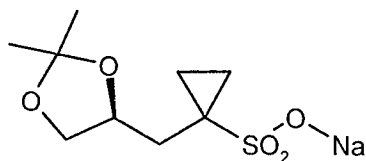
- opcionalmente en presencia de una base, tal como por ejemplo piridina,
opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo sulfolano,
para dar de esa manera una mezcla de reacción que contiene un compuesto
- 5 de la fórmula (S)-13:



7. El método de acuerdo con la reivindicación 2 o 5, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-10:



- 10 se prepara dejando que un compuesto de la fórmula (S)-7:

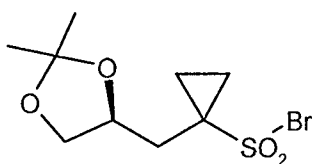


(S)-7

reaccione con un agente de cloración, tal como por ejemplo $P(O)Cl_3$, PCl_3 o $SOCl_2$, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo piridina, para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-10.

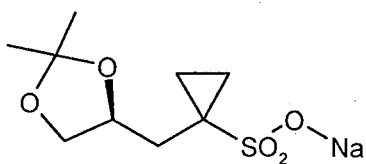
5

8. El método de acuerdo con la reivindicación 3 o 6, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-10-Br:



(S)-10-Br

se prepara dejando que un compuesto de la fórmula (S)-7:



(S)-7

10

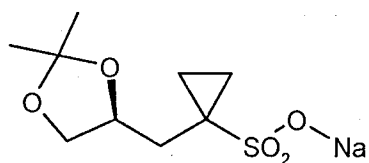
reaccione con un agente de bromación, tal como por ejemplo $P(O)Br_3$, PBr_3 o $SOBr_2$, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo piridina, para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-10-Br.

15

9. El método de la reivindicación 7 u 8, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-7:

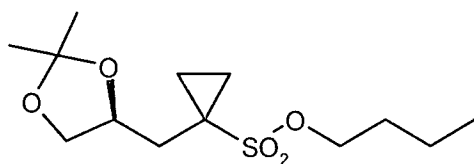
187

105



(S)-7

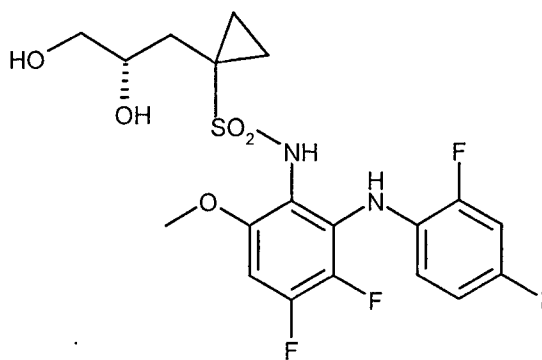
se prepara dejando que un compuesto de la fórmula (S)-6:



(S)-6

reaccione con un alcóxido de sodio, tal como por ejemplo metóxido de sodio,
5 opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo metanol,
para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-7.

10. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (S)-14:

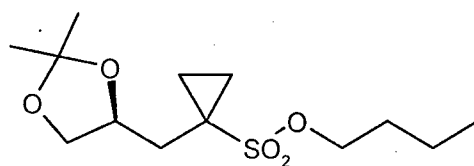


(S)-14;

10

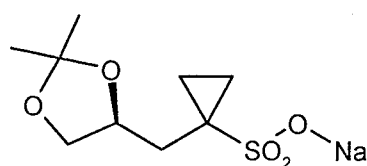
que comprende el siguiente paso D:

donde un compuesto de la fórmula (S)-6:



(S)-6

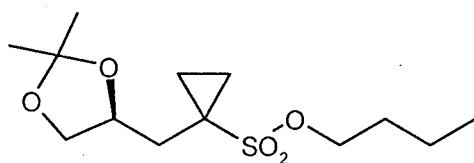
se deja reaccionar con un alcóxido de sodio, tal como por ejemplo metóxido de sodio, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo metanol, para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-7:



(S)-7

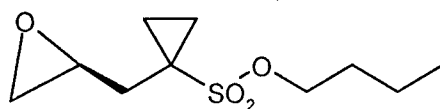
5

11. El método de la reivindicación 9 o 10, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-6:



(S)-6

se prepara dejando que un compuesto de la fórmula (S)-4:



(S)-4

10

reaccione ya sea con:

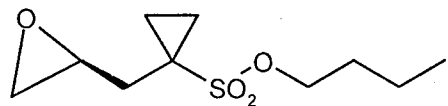
a) trifluoruro de boro, opcionalmente en forma de un complejo, tal como por ejemplo un complejo de eterato de trifluoruro de boro, tal por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano, o por ejemplo un complejo de

trifluoruro de boro y dietiléter, opcionalmente en un disolvente tal como por ejemplo acetona, o

b) hidrato del ácido fosfomolibdico, opcionalmente en un disolvente tal como por ejemplo acetona,

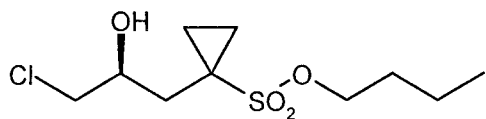
5 para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-6.

12. El método de la reivindicación 11, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-4:



(S)-4

10 se prepara dejando que un compuesto de la fórmula (S)-3:

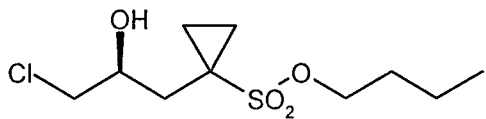


(S)-3;

reaccione con una base, tal como por ejemplo hidróxido de sodio, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo agua,

15 para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-4.

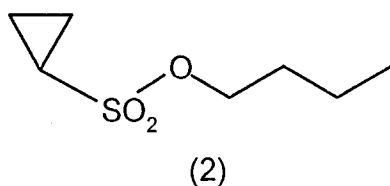
13. El método de la reivindicación 12, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-3:



(S)-3;

se prepara:

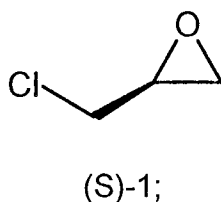
a) dejando que un compuesto de la fórmula 2:



5 reaccione con una base, tal como por ejemplo n-butil litio, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo tetrahidrofurano,

b) agregando un compuesto de la fórmula (S)-1 y trifluoruro de boro, opcionalmente en forma de un complejo, tal como por ejemplo un complejo eterato de trifluoruro de boro, tal como un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano, o por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y dietiléter; y

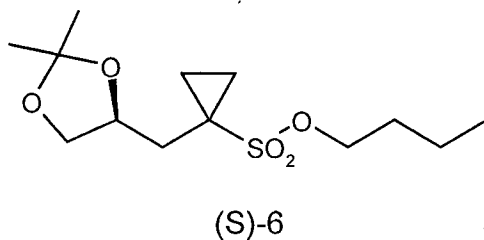
10 c) dejando que el compuesto desprotonado de la fórmula 2 que se forma de esa manera reaccione con un compuesto de la fórmula (S)-1:



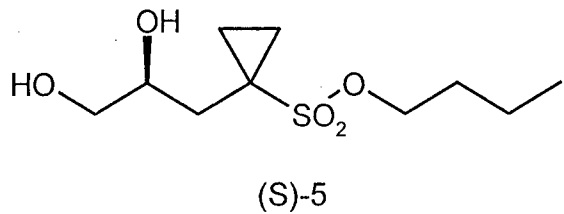
para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-3.

15

14. El método de la reivindicación 9 o 10, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-6:

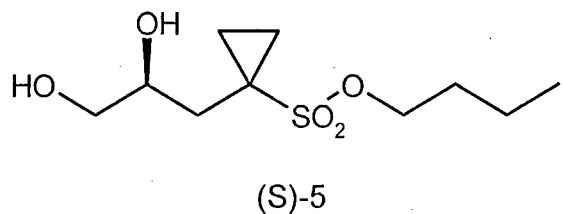


se prepara dejando que un compuesto de la fórmula (S)-5:

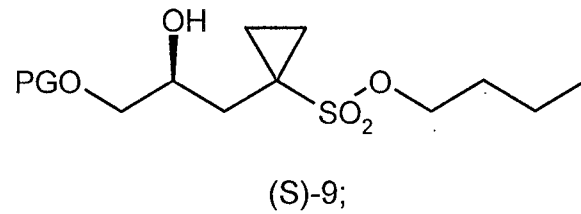


reaccione con 2,2-dimetoxipropano, opcionalmente en un disolvente, tal como
5 por ejemplo tetrahidrofurano y opcionalmente en presencia de un catalizador,
tal como por ejemplo p-toluensulfonato de piridinio,
para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-6.

15. El método de la reivindicación 14, en el que dicho compuesto de la
10 fórmula (S)-5:



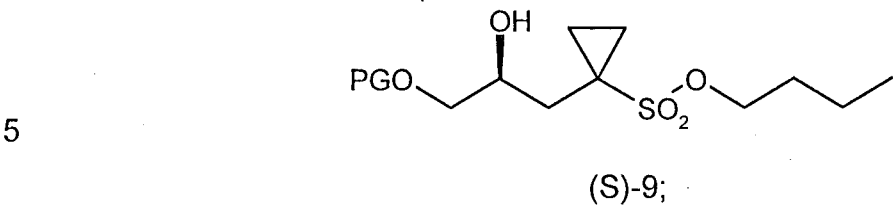
se prepara dejando que un compuesto de la fórmula (S)-9:



15 donde PG representa un grupo protector, tal como por ejemplo un grupo t-
butildimetilsililo (compuesto (S)-9a) o un grupo tetrahidropiranilo (compuesto
(S)-9b),
reaccione con un ácido, tal como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido p-
20 toluensulfónico, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo metanol,

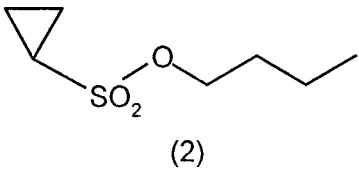
para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-5.

16. El método de la reivindicación 15, en el que dicho compuesto de la fórmula (S)-9:



donde PG representa un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (S)-9a) o un grupo tetrahidropiraniilo (compuesto (S)-9b),
se prepara:

10 a) dejando que un compuesto de la fórmula 2:



reaccione con una base, tal como por ejemplo n-butil litio, opcionalmente en un disolvente, tal como por ejemplo tetrahidrofurano,

b) agregando un compuesto de la fórmula (S)-8 y trifluoruro de boro, opcionalmente en forma de un complejo, tal como por ejemplo un complejo de eterato de trifluoruro de boro, tal como un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano, o por ejemplo un complejo de trifluoruro de boro y dietiléter; y
15 c) dejando que el compuesto desprotonado de la fórmula 2 que se forma de esa manera reaccione con un compuesto de la fórmula (S)-8:

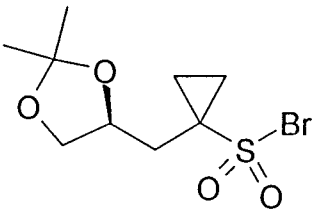


(S)-8,

donde PG representa un grupo t-butildimetilsililo (compuesto (S)-8a) o un grupo tetrahidropiraniilo (compuesto (S)-8b), respectivamente, para dar de esa manera un compuesto de la fórmula (S)-9.

5

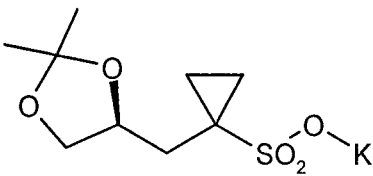
17. Uso de un compuesto seleccionado entre:
bromuro de 1-[[*(4S)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonilo (S)-10-Br:



10

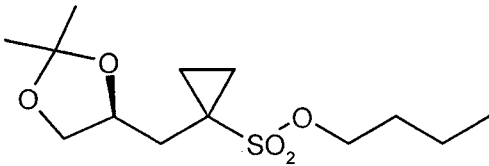
(S)-10-Br;

1-[[*(4S)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de potasio (S)-7':



(S)-7'

1-[[*(4S)*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-6:



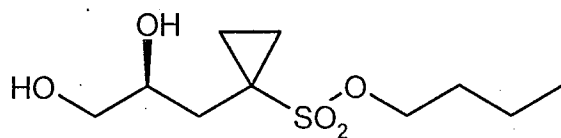
15

(S)-6;

1-[(*2S*)-2,3-dihidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-5:

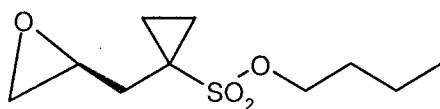
6

112



(S)-5;

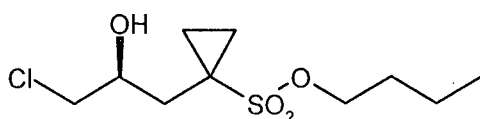
1-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-4:



(S)-4;

5

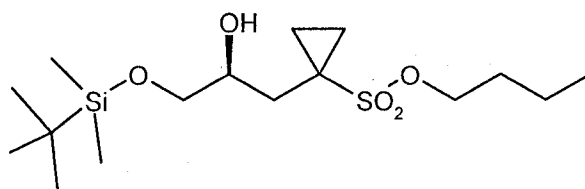
1-[(2S)-3-cloro-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de butilo (S)-3:



(S)-3;

1-[(2S)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-hidroxipropil]ciclopropanosulfonato de

10 butilo (S)-9a:

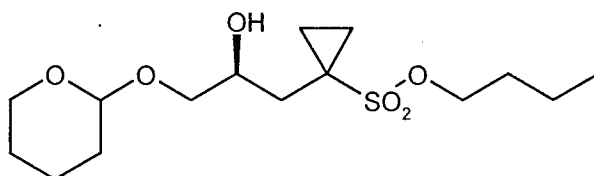


(S)-9a;

y

1-[(2S)-2-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]ciclopropanosulfonato de

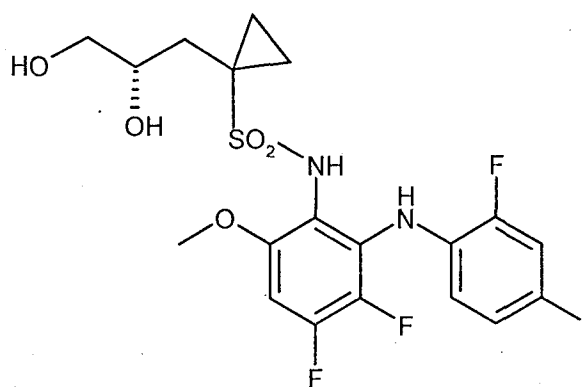
15 butilo (S)-9b:



113

(S)-9b;

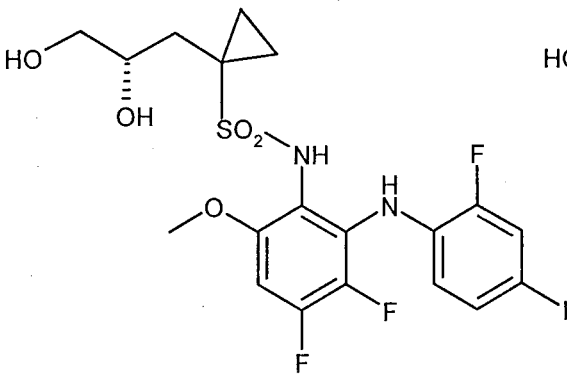
para preparar un compuesto de la fórmula (S)-14:



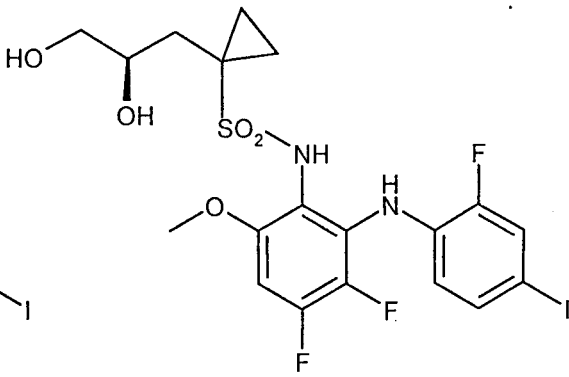
(S)-14.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un novedoso método enantioselectivo para preparar enantiómeros (S)- y (R)- de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-5-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-
5 propil]ciclopropanosulfonamida, a compuestos intermediarios novedosos, y al uso de dichos compuestos intermediarios novedosos para la preparación de dichos enantiómeros (S)- y (R)- de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida:



(S)-14
BAY 86-9766
RDEA-119



(R)-14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 113653

Bogotá D.C., Noviembre 08 de 2013 - 14:12:55

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181288166	08/11/2013	5.845.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. Pc7 / EP0012 / 059717

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-274287- -00000-0000

Fecha: 2013-11-21 16:34:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 8 de 2013 - 14:12:57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 119083

Bogotá D.C., Noviembre 21 de 2013 - 12:57:41

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

RE

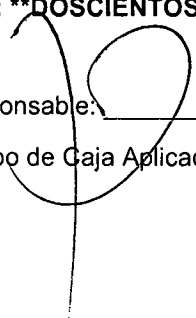
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	201224236	21/11/2013	5.375.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	213969011	21/11/2013	820.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
7 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	210.000.00
			<u>\$210.000.00</u>

SON: **DOSCIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PCT/EP2012/059717

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-274287- -00000-0000

Fecha: 2013-11-21 16:34:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 21 de 2013 - 12:57:43

120

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**

(72) Inventor(es): **FEY, Peter; MAYER, Agathe, Christine**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	11167806.6	27/05/2011	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **27/12/2013**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

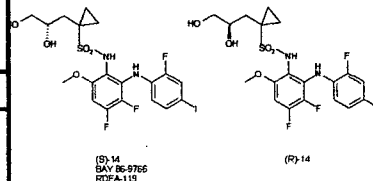
Fecha de presentación de la solicitud: **24/05/2012**

No. de solicitud **PCT/EP2012/059717**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **06/12/2012**

No. Publicación: **WO2012/163799 A1**



(54) Título **SÍNTESIS QUIRAL DE N-{3,4-DIFLUORO-2-[(2-FLUORO-4-YODOFENIL)AMINO]-6-METOXIFENIL}-1-[2,3-DIHIDROXI-PROPIl]CICLOPROPANOSULFONAMIDAS**

(57) Resumen: Método enantioselectivo para preparar enantiómeros (S)- y (R)- de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-5-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida, a compuestos intermediarios novedosos, y al uso de dichos compuestos intermediarios novedosos para la preparación de dichos enantiómeros (S)- y (R)- de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida:

CONTINUA AL RESPALDO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCIOB X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s) **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**

(72) Inventor(es) **FEY, Peter; MAYER, Agathe, Christine**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		11167806.6		27/05/2011		EP

(85) Fecha inicio fase nacional: **27/12/2013**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **24/05/2012**

No. de solicitud **PCT/EP2012/059717**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **06/12/2012** Fecha (dd/mm/aa)

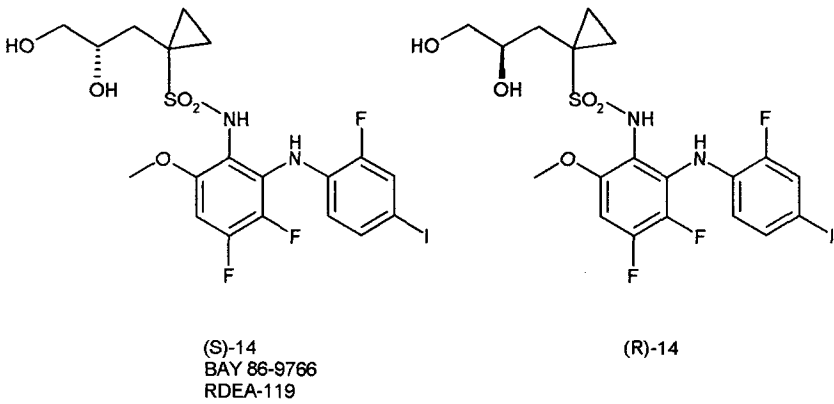
N° publicación: **WO2012/163799 A1**

(54) Título: **SÍNTESIS QUIRAL DE N-{3,4-DIFLUORO-2-[(2-FLUORO-4-YODOFENIL)AMINO]-6-METOXIFENIL}-1-[2,3-DIHIDROXI-PROPI]CICLOPROPANOSULFONAMIDAS**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 11167806.6	(32) Fecha 27/05/2011	(33) País EP
		(72) Inventor(es) FEY, Peter MAYER, Agathe, Christine	
		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27/12/2013		(87) Publicación Internacional Fecha 06/12/2012 N° publicación: WO2012/163799 A1	
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 24/05/2012 No. De solicitud PCT/EP2012/059717			
(54) Título: SÍNTESIS QUIRAL DE N-{3,4-DIFLUORO-2-[(2-FLUORO-4-YODOFENIL)AMINO]-6-METOXIFENIL}-1-[2,3-DIHIDROXI-PROPIl]CICLOPROPANOSULFONAMIDAS			

Resumen:

La presente invención se refiere a un novedoso método enantioselectivo para preparar enantiómeros (S)- y (R)- de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-5-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida, a compuestos intermediarios novedosos, y al uso de dichos compuestos intermediarios novedosos para la preparación de dichos enantiómeros (S)- y (R)- de N-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil}-1-[2,3-dihidroxi-propil]ciclopropanosulfonamida:





No. 13-274287- -00000-0000

Fecha: 2013-11-21 16:34:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILII

☐

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 ☐