



No. 14-058169- -00000-0000

Fecha: 2014-03-18 16:18:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

22. TITULO **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 5-(2-{[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI)HEXIL]-AMINO}-1(R)-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA VIA UN NUEVO INTERMEDIO**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTE **ALMIRALL. S.A.**

DOMICILIO **BARCELONA, ESPAÑA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/069475	Fecha 02/10/2012
Publicación Internacional No.		WO2013/050375 A1	Fecha 11/04/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 5-(2-{[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI)HEXIL]-AMINO}-1(R)-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA VIA UN NUEVO INTERMEDIO			
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 TIPO
1	ALMIRALL, S.A.		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Ronda del General Mitre 151 E-08022 No. TELÉFONO	
CIUDAD		BARCELONA CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA		ESPAÑA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. MARCHUETA HEREU, 2. MOYES VALLS,		Iolanda Enrique	ES ES
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. ESPAÑA 2. ESPAÑA			SANT FELIU DE LLOBREGA C/ Laurea Miro 408-410 E-08980 SANT FELIU DE LLOBREGA C/ Laurea Miro 408-410 E-08980
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 No. TELÉFONO 2444096	
CIUDAD		BOGOTA D.C., CORREO ELECTRÓNICO mde@mde.com	
PAÍS		COLOMBIA No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. OFICINA EUROPEA DE PATENTES 2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		EP US	11382316.5 61/561,645 07/10/2011 18/11/2011

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

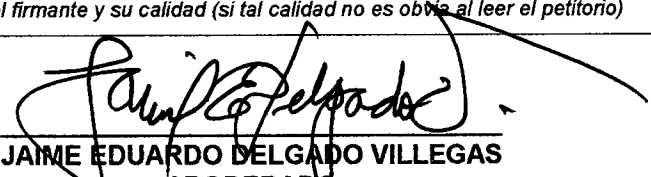
N°

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)



JAI ME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

APODERADO

17

ANEXOS

Documentación Técnica

Solicitud Internacional en castellano

1.

☒ Descripción

N° de folios: 32

2.

☒ Reivindicaciones

N° Reivindicaciones: 22

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.

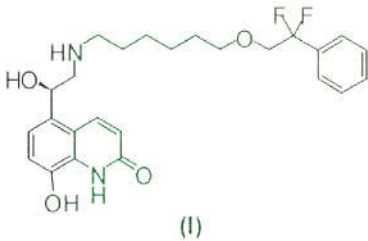
☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

PI02-F06 vr4 (2012-04-19)

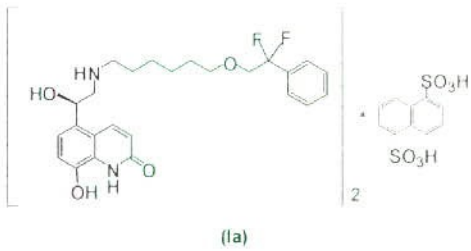
Procedimiento para preparar 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]-amino}-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona via un nuevo intermedio.

La presente invención se refiere a nuevos procedimientos para preparar 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona Compuesto (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención se refiere también a compuestos intermedios y a procedimientos para preparar dichos compuestos intermedios.

5-(2-[[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (Compuesto (I)) así como un procedimiento para su fabricación están descritos en los documentos WO 2006/122788 y WO 2010/102831.



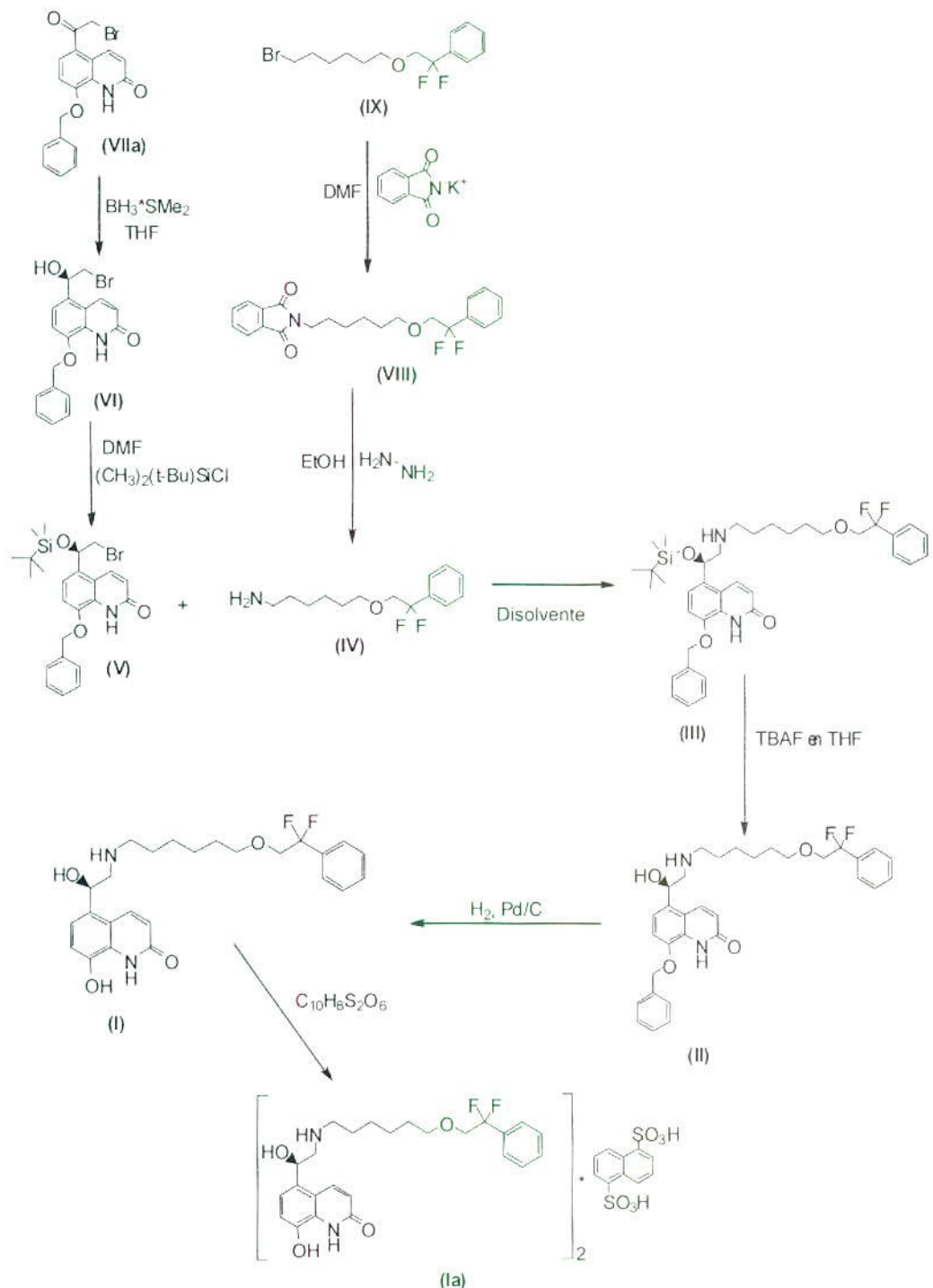
El documento WO 2008/095720 describe un método para preparar el compuesto sal napadisilato de fórmula (Ia).



El documento WO 2010/102831 describe un procedimiento mejorado para preparar compuestos de fórmula (Ia), mediante la selección de disolventes específicos y también mediante la modificación o eliminación de algunas etapas de purificación, reduciéndose de este modo el tiempo de reacción a la vez que se obtiene el producto final con rendimientos más elevados y que se reduce la cantidad de impurezas al mínimo.

El método de síntesis descrito en las anteriores solicitudes de patente se resume en el Esquema 1.

Esquema 1



Por lo tanto, para preparar compuestos de fórmula (Ia), primero se lleva a cabo una reacción de alquilación de un derivado de amina de fórmula (IV) con el derivado de bromhidrina protegida de fórmula (V) para dar intermediarios de fórmula (III), que seguidamente se desprotegen doblemente para dar el compuesto de fórmula (I). El tratamiento del compuesto (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable da la correspondiente sal de fórmula (Ia).

El intermedio de fórmula (IV) se puede obtener haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (VIII) con hidrazina, que es un compuesto reconocidamente muy tóxico, en un disolvente tal como metanol, etanol o tetrahidrofurano y a una temperatura en el intervalo de 50 a 90°C. El intermedio de fórmula (VIII) se puede preparar haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (IX) con ftalimiduro de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo. Estos métodos de síntesis se conocen de hace tiempo y están descritos, por ejemplo, en WO 2006/122788 (Intermedios 8 y 9).

10

El derivado de bromhidrina protegido de fórmula (V) se puede obtener por reducción del derivado de bromocetona de fórmula (VIIa) usando complejo de borano con sulfuro de dimetilo ($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$), y seguidamente protegiendo el resto hidroxilo del intermedio (VI) con un grupo protector adecuado tal como cloruro de terc-butildimetilsililo (TBS). Estos métodos de síntesis se conocen de hace tiempo y están descritos, por ejemplo, en US2004059116 (Ejemplo 9C), WO 2004/011416 (Ejemplo 2) y WO 2004/016578 (Ejemplo 1ii).

15

Se sabe que el complejo de borano-sulfuro de dimetilo da lugar a mejores purezas enantioméricas contrariamente a lo que ocurre con otros reactivos a base de boranos, que se sabe que producen excesos enantioméricos más deficientes. Sin embargo, el complejo de borano-sulfuro de dimetilo, cuando se usa en este tipo de procedimientos, genera una cantidad elevada de subproductos tóxicos y problemáticos para el medio ambiente (sulfuro de dimetilo). Por lo tanto, se recomienda encarecidamente evitar el uso de este tipo de reactivos, especialmente a escala industrial.

20

25

Por otro lado, el proceso de desprotección del intermedio (III) representado en el Esquema 1 se lleva a cabo en dos etapas separadas. La primera etapa de desprotección permite la formación de intermedios de fórmula (II) que se sabe que son compuestos muy activos debido a su actividad beta-adrenérgica muy potente y, por lo tanto, deberán manejarse con un equipo especial.

30

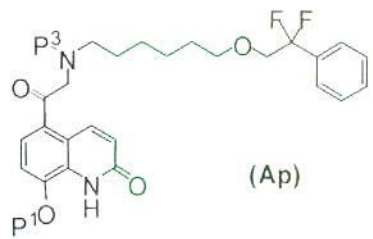
Más aún los procedimientos anteriores implican muchas etapas de síntesis, incluyendo reacciones de protección y desprotección, y la necesidad de muchas etapas de purificación y/o separación de intermedios entre etapas y también el uso de grandes cantidades de disolventes y catalizadores, lo que hace que el procedimiento sea muy complicado y poco adecuado a escala industrial.

35

Por lo tanto, existe la necesidad de mejorar el procedimiento sintético mencionado anteriormente para producir un compuesto (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, en una escala industrial aceptable y mediante un procedimiento sintético más corto y más sencillo. La atención se centra especialmente en el intermedio (V), en particular en el procedimiento de reducción de la bromocetona intermedia (VIIa) que requiere unas condiciones de reacción difíciles de poner en práctica, por lo que es difícil obtener el intermedio (VI) y aislarlo con pureza adecuada. Además de esto, es conveniente evitar la manipulación de intermedios muy potentes, como el intermedio (II), durante el procedimiento, debido a su centro activo que permite que estos intermedios sean compuestos muy activos.

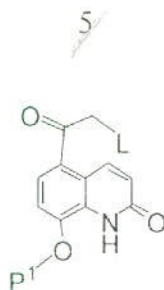
Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos procedimientos sintéticos y productos intermedios adecuados para la producción de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente del mismo, que se puede producir fácilmente de un modo muy simple usando materiales de partida fácilmente obtenibles en la industria y evitando el uso de sustancias que no son inocuas para el medio ambiente.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ap), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,



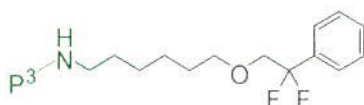
en donde P¹ representa un grupo protector de hidroxilo y P³ representa un grupo protector de amino.

La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ap) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho procedimiento comprende a) hacer reaccionar un intermedio de fórmula (VII)



(VII)

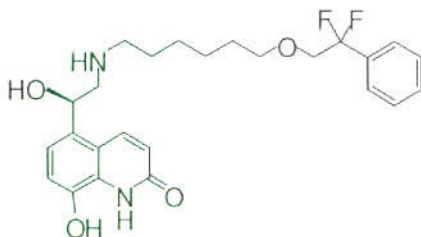
en donde L es un grupo saliente, con un derivado de 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina de fórmula (X),



(X)

en presencia de una base, en donde P¹ y P³ son como se definen en esta memoria.

La invención proporciona además un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente del mismo,



(I)

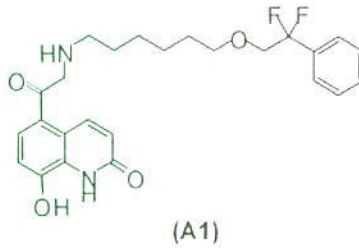
donde dicho procedimiento comprende reducir y desproteger un compuesto de fórmula (Ap), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para dar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona además:

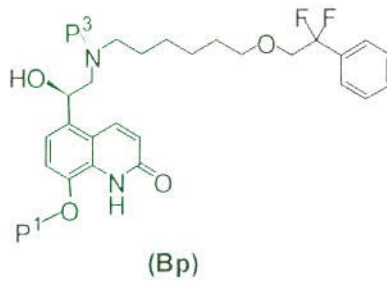
§ un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende (i) preparar un compuesto de fórmula (Ap) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por un procedimiento de la invención, y después (ii) reducir y desproteger el compuesto de fórmula (Ap), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, por un procedimiento de la invención, para dar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

§ un compuesto de fórmula (A1) o una sal farmacéuticamente del mismo;

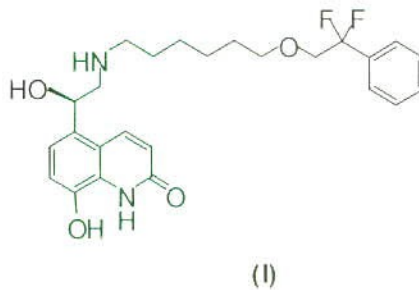


§ un compuesto de fórmula (Bp) o una sal farmacéuticamente del mismo



10 en donde P¹ y P³ se definen como antes;

§ un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-fenilettoxihexil)amino}-1(R)-hidroxietil}-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



15 donde dicho procedimiento comprende, o bien

b2) la reducción del resto aminocetona del compuesto de fórmula (A1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

c1) la separación de los grupos protectores P¹ y P³ del compuesto de fórmula (Bp) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20

7

- § un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (A1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho procedimiento comprende la separación de los grupos protectores P¹ y P³ de un compuesto de fórmula (Ap) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 5 § un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Bp) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho procedimiento comprende la reducción del resto aminocetona de un compuesto de fórmula (Ap) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 A diferencia de los métodos anteriores, el procedimiento de la invención descrito más arriba permite la producción de compuesto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo por un camino muy corto, lo que reduce considerablemente el tiempo de reacción. Además, el compuesto (I) y sus sales se pueden preparar
- 15 fácilmente a partir del nuevo intermedio (Ap) a través de solamente dos etapas sintéticas mientras se mantiene el rendimiento y la pureza del compuesto final en niveles aceptables.
- Dentro del nuevo procedimiento sintético de la presente invención, la reducción de la
- 20 aminocetona se lleva a cabo preferiblemente usando un catalizador basado en rodio o rutenio como se describe más abajo, de modo que se evita, por tanto, el uso del complejo de borano-sulfuro de dimetilo, y así ahora se evitan todos los inconvenientes generados dentro del uso de este reactivo. Por otro lado, también se evita el uso de la hidrazina altamente tóxica.
- 25 A diferencia del procedimiento anterior, el procedimiento de reducción del resto aminocetona se efectúa en una etapa posterior. Este hecho permite que todo el procedimiento sea llevado a cabo de una manera sencilla, por lo que el procedimiento en su conjunto es más eficaz.
- 30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere típicamente a una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero. Tales sales pueden obtenerse a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables.
- 35

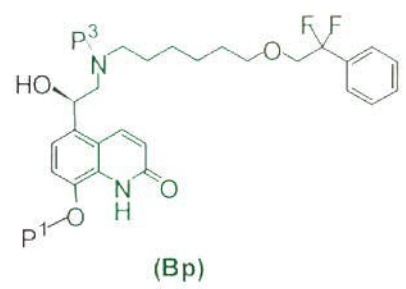
Las sales obtenidas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las de los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, trifluoroacético, mícico, nítrico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), napadisílico (ácido 1,5-naftalenodisulfónico), trifenil acético y similares. Son particularmente preferidas las sales obtenidas a partir de los ácidos fórmico, fumárico, bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico, acético, sulfúrico, metanosulfónico, trifluoroacético, xinafoico, tartárico, maleico, succínico y napadisílico.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas se selecciona de hidrocioruro, napadisilato, sulfato, hidrógeno-sulfato, metanosulfonato y trifluoroacetato, siendo más preferidas hidrocioruro, napadisilato y metanosulfonato, y la más preferida el napadisilato.

Como apreciará el experto medio en química, la conversión del compuesto de fórmula (Ap) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, puede implicar típicamente, o bien (i) reducir el grupo aminocetona y después separar los grupos protectores P¹ y P³, o (ii) separar los grupos protectores P¹ y P³ y después reducir el grupo aminocetona.

Así, en una realización típica el procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, comprende:

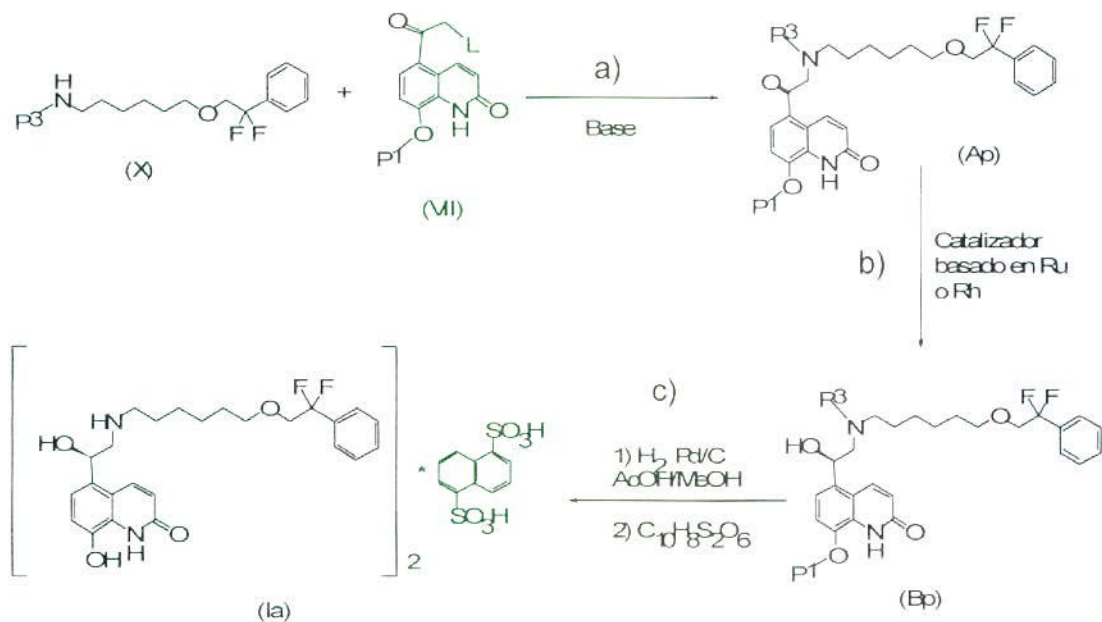
b1) la reducción del resto aminocetona del intermedio de fórmula (Ap) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para dar un intermedio de fórmula (Bp) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde P¹ y P³ son como se definen en esta memoria; y
c1) la separación de los grupos protectores P¹ y P³ del intermedio de fórmula (Bp) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

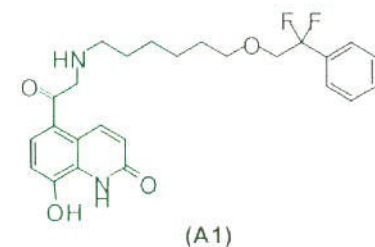
Un ejemplo de dicho procedimiento de la presente invención se puede resumir como se describe en el Esquema 2.

5 Esquema 2



En una realización típica alternativa, el procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, comprende:

c2) la separación de los grupos protectores P^1 y P^3 del intermedio de fórmula (Ap) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para dar un intermedio de fórmula (A1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

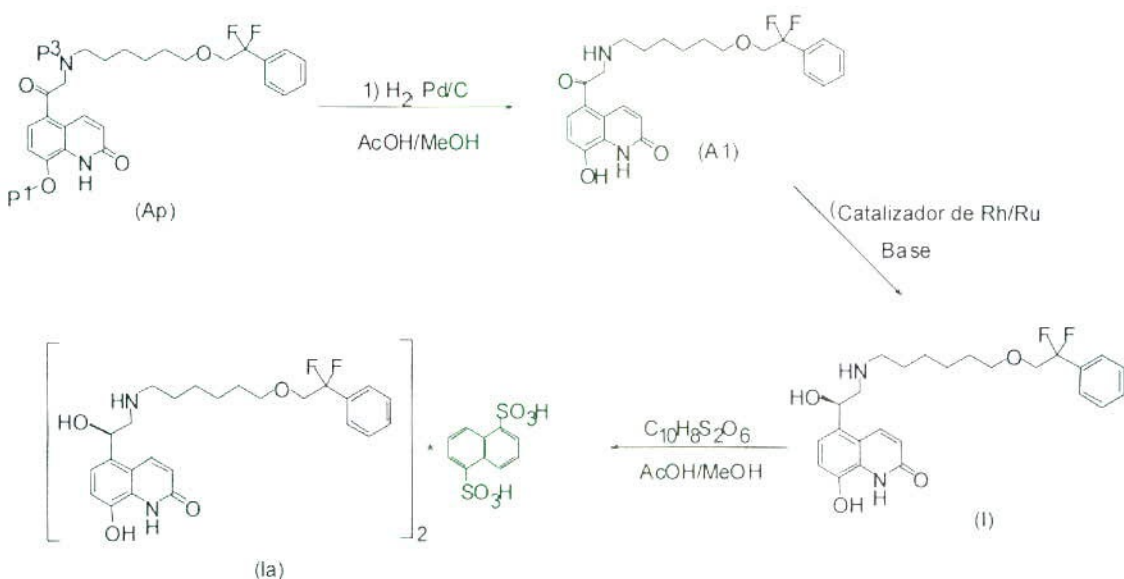


y

b2) la reducción del resto aminocetona del intermedio de fórmula (A1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un ejemplo de dicho procedimiento de la presente invención se puede resumir como se describe en el Esquema 3.

Esquema 3



5 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara a partir del intermedio de fórmula (Ap) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a través del intermedio (Bp).

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (Ap) se usan en forma de base libre, mejor que de sal farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (A1) se usan en forma de base libre, mejor que de sal farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (Bp) se usan en forma de base libre, mejor que de sal farmacéuticamente aceptable. Más preferiblemente todos los compuestos de fórmula (Ap), (Bp) y (A1) se usan en forma de base libre, mejor que de sales farmacéuticamente aceptables.

L es un grupo saliente. Un experto medio en química sería fácilmente capaz de seleccionar grupos salientes apropiados para la posición L. Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen átomos de halógeno, grupos mesilato (-O-S(O)₂-CH₃) y grupos triflato (-OS(O)₂-CF₃).

Preferiblemente, L es un átomo de halógeno. Más preferiblemente, L es un átomo de bromo.

P¹ y P³ son un grupo protector de hidroxilo y un grupo protector de amino, respectivamente. Un experto medio en química puede seleccionar fácilmente grupos

protectores adecuados para las posiciones P^1 y P^3 . Por ejemplo, se describen grupos protectores adecuados en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, New York, 1999, y referencias allí citadas. Los métodos adecuados para retirar dichos grupos protectores son bien conocidos en la técnica, por ejemplo se pueden seguir los procedimientos descritos en T.W. Greene y G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3ª edición, Wiley, New York, 1999.

Ejemplos de grupos P^1 protectores de hidroxilo incluyen, aunque sin estar limitados a ellos, grupos alquilo, tales como metilo, etilo y *tert*-butilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanóilo, tal como acetilo; grupos arilmetilo, tal como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); grupos sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS); y similares. Preferiblemente, P^1 se selecciona de un grupo bencilo y un grupo alilo, más preferiblemente un grupo bencilo.

Ejemplos de grupos P^3 protectores de amino representativos incluyen, aunque sin estar limitados a ellos, formilo; grupos acilo o alilo, por ejemplo grupos alcanóilo, tales como acetilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS); y similares. Preferiblemente, P^3 es un grupo bencilo, un grupo alilo o un grupo *tert*-butildimetilsililo (TBS).

Preferiblemente, P^1 y P^3 son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un grupo bencilo o un grupo alilo, preferiblemente un grupo bencilo. Más preferiblemente P^1 y P^3 representan el mismo grupo protector.

Típicamente, la base usada en la etapa a) se selecciona de trietilamina, diisopropiletilamina o carbonato de potasio, preferiblemente trietilamina.

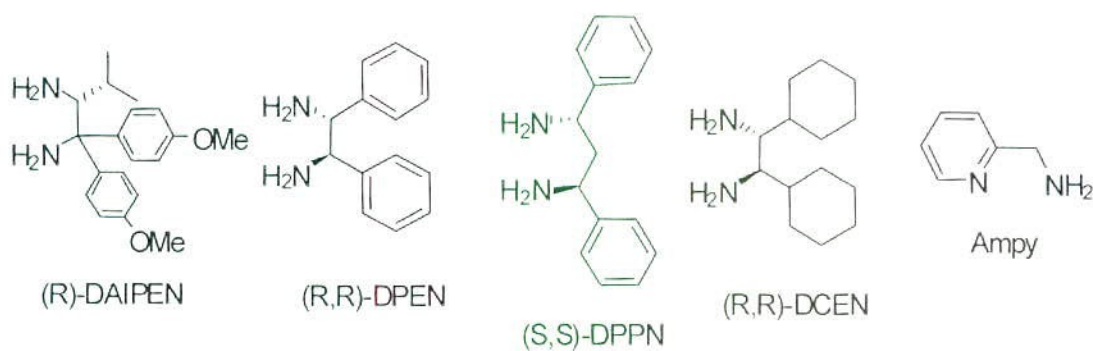
Típicamente, el resto aminocetona se reduce en presencia de un catalizador a base de rodio o rutenio.

Preferiblemente, el resto aminocetona se reduce usando un catalizador a base de rutenio. Se ha encontrado que dentro de este tipo de catalizadores se han obtenido resultados muy excelentes con una conversión muy alta (>95%, ee >99%)

- 5 Ejemplos de tales catalizadores son los catalizadores de rutenio de tipo Noyori tales como [(R)-Tol-Binap RuCl₂ (R)-DAIPEN], [(R)-Binap RuCl₂ (R)-DAIPEN], [(R)-Binap RuCl₂ (R,R)-DPEN], [(R)-Binap RuCl₂ (S,S)-DPPN], [(R)-Tol-Binap RuCl₂ (R,R)-DPEN], [(R)-Xyl-PPhos RuCl₂ (S,S)-DPEN], [(R)-Xyl-PPhos RuCl₂ (S,S)-DPPN], [(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN], [(S)-PPhos RuCl₂ (S,S)-DPEN] y [(R)-PPhos RuCl₂ (R,R)-DCEN].

- Estos catalizadores están en forma de un catalizador complejo de rutenio en donde RuCl₂ forma un complejo con un ligando quiral a base de diamina por un lado y con un ligando a base de un derivado de fosfina sustituida con diarilo por otro lado. Ejemplos de ligandos quirales a base de diamina se muestran en el Esquema 4 siguiente.

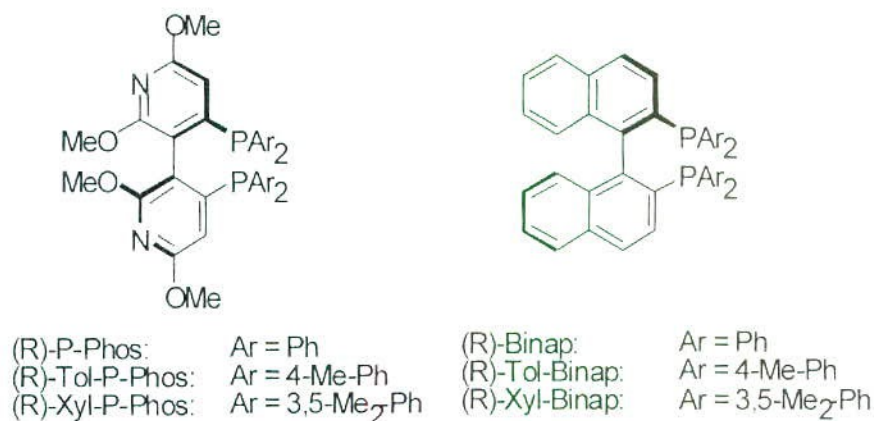
Esquema 4



Ligandos quirales a base de diamina

- 20 Ejemplos de ligandos a base de fosfina sustituida con diarilo se muestran en el Esquema 5 siguiente.

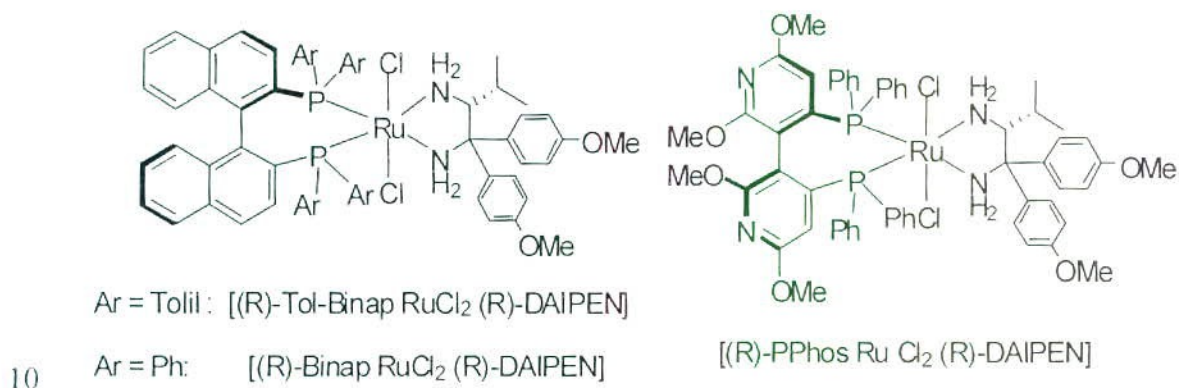
Esquema 5



Ligandos quirales a base de fosfina sustituida con diarilo

Preferiblemente, los catalizadores a base de rutenio de tipo Noyori son complejos que tienen PPhos, Binap o Tol-Binap como ligandos quirales a base de fosfina sustituida con diarilo y DAIPEN, DPEN o DCEN como ligandos quirales a base de diamina. Más preferiblemente, los catalizadores a base de rutenio de tipo Noyori son los representados en el esquema 6 siguiente:

Esquema 6



Típicamente, el resto aminocetona se reduce en presencia de un catalizador a base de rodio o rutenio a una temperatura que va desde la temperatura ambiente hasta 75°C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 65-70°C. Dentro de este último intervalo y usando los catalizadores descritos anteriormente, se obtiene conversión completa y unos valores más altos de exceso enantiomérico (99%, ee>99%).

Típicamente, el resto aminocetona se reduce en presencia de un catalizador a base de rodio o rutenio a una presión que varía desde 3 hasta 30 bar, preferiblemente a una presión de 20-28 bar, más preferiblemente a una presión de aproximadamente 25 bar, lo más preferiblemente a 25 bares.

Típicamente, el resto aminocetona se reduce en presencia de un catalizador a base de rodio o rutenio en presencia de una base. Preferiblemente la base es *tert*-butóxido de potasio (tBuOK). Preferiblemente la base está presente en una cantidad entre 1,5 y 3 equivalentes de intermedio (Ap) o (A1).

Típicamente, el resto aminocetona se reduce en presencia de un catalizador a base de rodio o rutenio en presencia de un disolvente a base de alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol, t-butanol o cualquiera de sus mezclas. Preferiblemente se usan t-butanol y alcohol isopropílico como disolvente.

Preferiblemente, el resto aminocetona se reduce en presencia de un catalizador a base de rodio o rutenio, a una temperatura que va desde la temperatura ambiente hasta 75°C, más preferiblemente 65-70°C, a una presión que varía desde 3 hasta 30 bar, más preferiblemente 25 bar, y en presencia de una base.

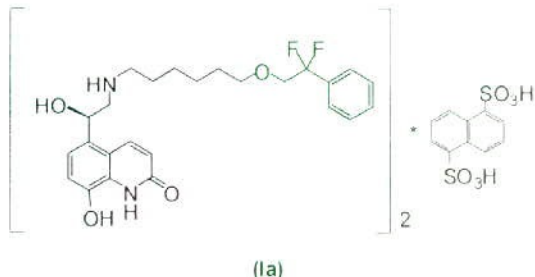
Como apreciará cualquier experto en la técnica, las condiciones de reacción usadas para separar grupos protectores P¹ y P³ dependerá de la naturaleza exacta de los grupos protectores P¹ y P³. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas, por ejemplo consultando la referencia identificada anteriormente. Por ejemplo, si P¹ y P³ representan bencilo, entonces típicamente se eliminarán usando Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno, preferiblemente usando AcOH/MeOH como disolvente.

Si se necesita un intermedio o compuesto en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, entonces éste se puede preparar tratando el intermedio o compuesto con el ácido farmacéuticamente aceptable correspondiente.

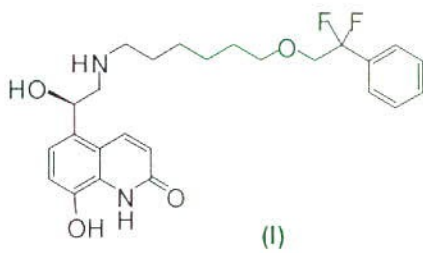
Así, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar d) tratando el compuesto de fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable, para formar la sal farmacéuticamente aceptable.

Típicamente, el ácido farmacéuticamente aceptable usado en la etapa d) se selecciona de ácido naftaleno-1,5-disulfónico y ácido metanosulfónico. Preferiblemente el ácido farmacéuticamente aceptable usado en la etapa d) es el ácido naftaleno-1,5-disulfónico, con lo que se obtiene la sal napadisilato de fórmula (Ia):

15



Alternativamente, la etapa d) típicamente puede omitirse y el compuesto (I) se obtiene en forma de base libre.

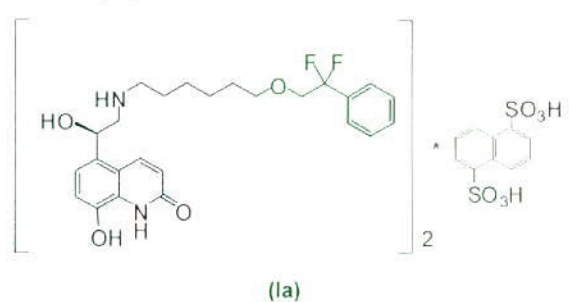


5

En el caso particular en que la sal farmacéuticamente aceptable es napadisilato, esta sal es típicamente la descrita en WO 2008/095720. Preferiblemente la sal napadisilato es una sal heminaapadisilato o una sal mononapadisilato. Una sal mononapadisilato típicamente contiene entre alrededor de 0,8 y 1,2 equivalentes molares de ácido naftaleno-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre, más típicamente alrededor de 1,0 equivalentes molares de ácido naftaleno-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre. Una sal heminaapadisilato típicamente contiene entre alrededor de 0,35 y 0,65 equivalentes molares de ácido naftaleno-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre, más típicamente alrededor de 0,5 equivalentes molares de ácido naftaleno-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre que se representa por la fórmula (Ia)

10

15



En un aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula (Ap) se pueden preparar en forma de una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables tales como hidrocloreuro, napadisilato, sulfato, hidrógeno-sulfato, metanosulfonato y trifluoroacetato.

20

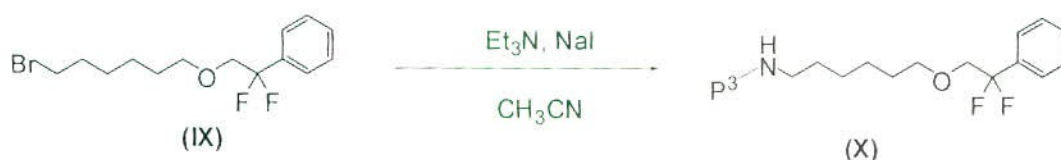
En otro aspecto de la presente invención, el proceso de reducción de la etapa b1) se puede llevar a cabo usando el intermedio (Ap) en forma de una sal farmacéuticamente del mismo, tal como por ejemplo, un napadisilato o un hidrocloreuro. En este caso, el compuesto reducido (Bp) se obtiene en forma de base libre.

5

El compuesto de partida de fórmula (X) se puede obtener por adición de la correspondiente amina al derivado bromado de fórmula (IX) en presencia de una base tal como trietilamina como se representa en el Esquema 7. La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte a una temperatura en el intervalo de 40-50°C.

10

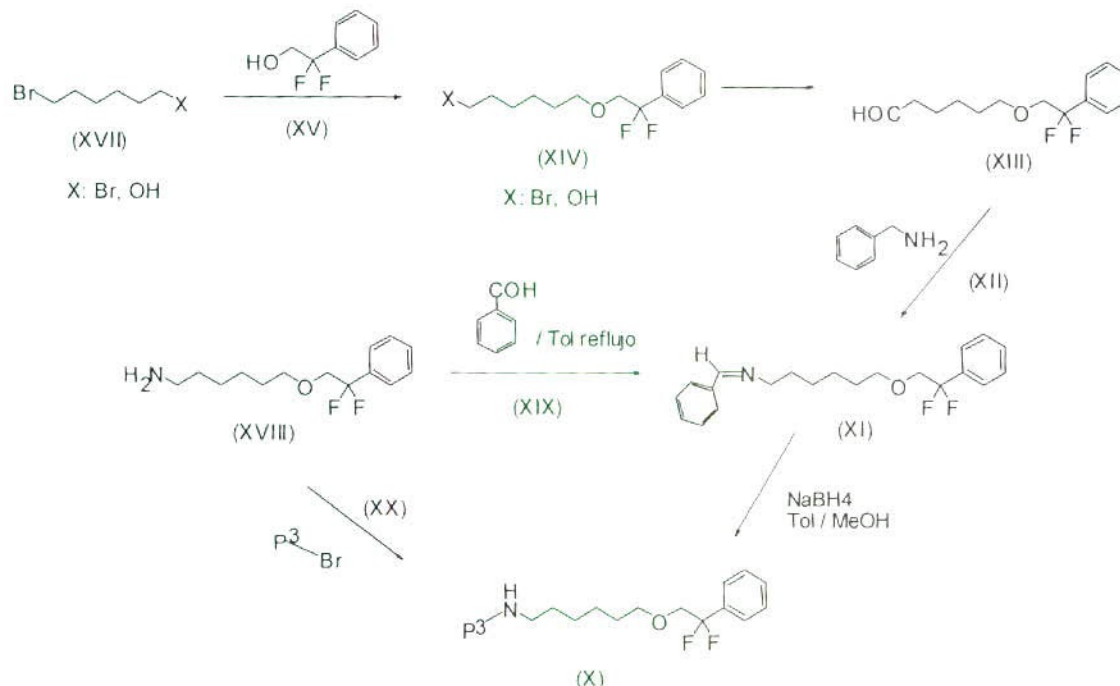
Esquema 7



Alternativamente, el intermedio de fórmula (X) también se puede obtener de acuerdo con el Esquema 8 siguiente.

15

Esquema 8



El intermedio de fórmula (X) se puede obtener a partir del intermedio (XI) en presencia de borohidruro de sodio en una mezcla de tolueno-metanol. El intermedio de fórmula (XI) se puede obtener de forma similar por reacción de bencilamina de fórmula (XII) con el derivado aldehído de fórmula (XIII). Alternativamente, los intermediarios de fórmula (XI) también se pueden obtener haciendo reaccionar el derivado de amina de

20

fórmula (XVIII) con el benzaldehído de fórmula (XIX) en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura en el intervalo de 100°C hasta la temperatura de reflujo.

- 5 El intermedio de fórmula (XIII) se puede obtener haciendo reaccionar el bromo derivado de fórmula (XVII) con intermedios de fórmula (XV) en presencia de una base como NaOH, dando intermedios (XIV) que seguidamente se pueden transformar en intermedios de fórmula (XIII).
- 10 Alternativamente, el derivado de amina protegido de fórmula (X) se puede obtener por reacción de la correspondiente amina de fórmula (XVIII) con un grupo protector adecuado de fórmula (XX) siguiendo un procedimiento de síntesis ya conocido en la técnica.
- 15 Los intermedios de fórmula (X) se pueden obtener opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la sal hidrocloreto. En este caso, esta sal se puede preparar tratando una solución de intermedios de fórmula (X) con HCl concentrado siguiendo métodos sintéticos convencionales ya conocidos en la técnica.

20

Los reactivos y disolventes usados en la presente invención son obtenibles en el mercado, por ejemplo de Aldrich Chemical Company, Inc. o Fluka Chemie GmbH.

- El método de síntesis descrito en la presente invención se ilustrará además mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se dan sólo a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes.
- 25

- Las estructuras de los compuestos preparados se confirmaron por ¹H-NMR y MS. Los espectros de NMR se registraron usando un espectrómetro NMR Varian Gemini-200 que opera a una frecuencia de 200 o 300 MHz. Como referencia se usó tetrametilsilano y las muestras se disolvieron en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) o en cloroformo deuterado (CDCl₃).
- 30

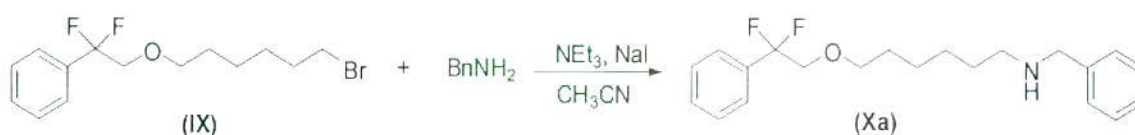
- Su pureza se determinó por HPLC, en un instrumento Alliance 2795 Waters equipado con un detector de haz de diodos (DAD, por sus siglas en inglés) y un detector de masas ZMD o ZQ (ionización por electropulverización). El método de HPLC usó una columna Symmetry C18 (3,5 µm, 21x100 mm) y la fase móvil estaba compuesta por
- 35

dos fases: Fase A: Solución acuosa (ácido fórmico/amoniaco) tamponada a pH: 3. Fase B: mezcla 50:50 de acetonitrilo/metanol con formiato amónico. El gradiente era de 0% a 95% de fase B en 10 minutos.

- 5 Los experimentos de HPLC-MS preparativa se hicieron en un instrumento Gilson equipado con una bomba binaria (bomba de pistones Gilson 321); un desgasificador a vacío (Gilson 864); un inyector-colector de fracciones (manipulador de líquidos Gilson 215); dos módulos de inyección, uno analítico y el otro preparativo (Gilson 819); una válvula (Gilson Valvemate 7000); un divisor 1/1000 (Acurate by LC Packings); una
- 10 bomba de aporte (Gilson 307); un detector de haz de diodos (Gilson 170) y un detector MS (un Thermoquest Finnigan aQa, un espectrómetro de masas cuadrupolar con modos de ionización ES y APCI). El instrumento HPLC-MS se controló con un ordenador personal IBM.

15 Sección experimental

Intermedio (Xa). N-Bencil-6-(2,2-difluorofeniletoxi)hexano-1-amina.



- A una solución de 13,8 ml (0,126 mol) de bencilamina en 60 ml de acetonitrilo se
- 20 añadieron 11,7 ml de trietilamina y 0,64 g (4,2 mmol) de NaI. La mezcla de reacción se calentó a 40°C. A esta solución, se añadió gota a gota el derivado bromado de difluorobencilo de fórmula (IX) (14,49 g, 0,042 mol) seguido de 10 ml of acetonitrilo.

- La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 45 °C durante 5 horas. Una vez terminada la reacción, se separó el disolvente y el residuo oleoso se trató con
- 25 diclorometano (70 ml) y agua (70 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (70 mL). Finalmente los extractos orgánicos se secaron con MgSO_4 y el disolvente se separó a presión reducida.

- El producto bruto así obtenido se disolvió en 5 volúmenes de CH_2Cl_2 (106 ml), y después se añadieron 3 equivalentes de ácido clorhídrico (solución 6M, 31 ml). La
- 30 mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (50 ml x 2) y se secó con (MgSO_4). El disolvente se separó a presión reducida dando el producto del título en forma de sal hidrocloreuro como una espuma blanca.

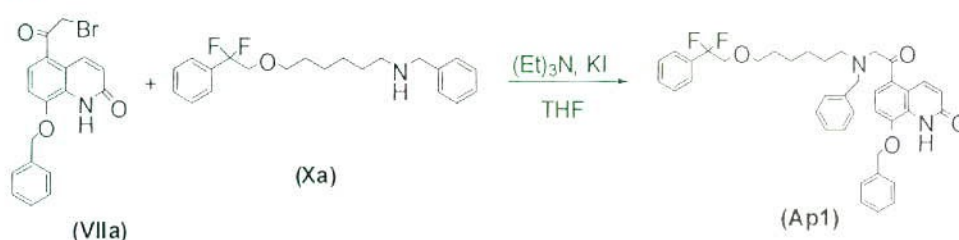
El producto obtenido se trató adicionalmente con 4 volúmenes de dietil éter (Et_2O) y se agitó a temperatura ambiente durante al menos 1 hora. El sólido resultante se filtró, lavó y secó a vacío (se obtuvieron 14,466 g de la sal hidrocioruro).

- 5 Esta sal se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 (72 ml) y se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (115 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua (36 ml), se secó sobre MgSO_4 y la solución final se evaporó a sequedad. Se obtuvo el intermedio del título como base libre (12,681 g; Rendimiento: 81%).

10

Etapa a)

a,1) 5-(2-(Bencil(6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil)amino)acetil)-8-(benciloxi)-quinolin-2(1H)-ona (Ap1). (en donde tanto P^1 como P^3 representan un grupo bencilo)



15

A una solución de 8-(benciloxi)-5-(2-bromoacetil)quinolin-2(1H)-ona (VIIa) en THF (47,89 g, 200 ml) se añadieron 20,6 ml de trietilamina y 2,14 g de KI. Después, se añadieron gota a gota 44,7 g de N-bencil-6-(2,2-difluorofeniletoxi)hexano-1-amina (Xa) en 100 ml de THF a la mezcla anterior durante aproximadamente 5 minutos. El sistema de reacción se purgó y calentó a 60°C bajo atmósfera de argón. Una vez terminada la reacción (2 h aproximadamente), el disolvente se concentró a vacío y el producto bruto resultante se trató con 320 ml de acetato de etilo y 320 ml de agua. La capa orgánica se lavó con 320 ml de solución saturada de NaCl, se secó con MgSO_4 y el disolvente se separó a presión reducida. Se obtuvieron 82,2 g de la base libre (Ap1) bruta en forma de un residuo oleoso (pureza por HPLC: 85% aproximadamente).

20

25

Proceso de purificación de Ap1

El producto bruto oleoso de Ap1 se puede purificar por cromatografía en columna, o por medio de una cristalización de la sal apropiada.

30

Cuando el producto bruto se purifica por cromatografía en columna, se obtiene Ap1, con una pureza de 97-98% por HPLC. El rendimiento global (reacción + purificación) es aproximadamente 70%.

En caso de purificación por recristalización, el proceso se puede llevar a cabo como sigue:

Napadisilato de 5-(2-(bencil(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil)amino)acetil)-8-(benciloxi)-quinolin-2(1H)-ona (Ap1 Napadisilato).

Se disuelven 82,2 g de (**Ap1**) bruto en metanol (822 ml) y se añade el ácido naftaleno-1,5-disulfónico tetrahidratado (23,19 g), y la solución se calienta a reflujo. Se separa el disolvente, dando lugar a 98,2 g de la sal. Este producto se mantiene a 55-60°C durante 2 h aproximadamente en una mezcla de terc-butil metil éter (786 ml) y metanol (491 ml). La mezcla se enfría a 0°C, se filtra y el sólido obtenido se lava con más disolvente (TBME / MeOH (1,6:1)). Después de secar, se obtienen 73,2 g de producto (pureza por HPLC: 98,2%). El rendimiento global, incluida la preparación de (**Ap1**) bruto, y la cristalización del napadisilato, es 72%.

Una vez purificado en forma de napadisilato, el intermedio **Ap1** se puede obtener como base libre por el método siguiente:

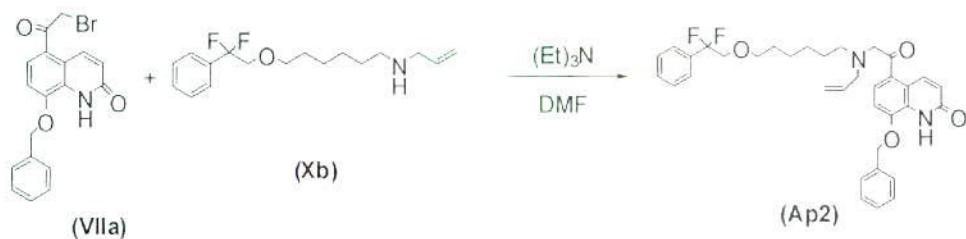
Ap1 Napadisilato (73,2 g) se carga en un reactor con CH₂Cl₂ (740 ml) y se agita a temperatura ambiente con una solución acuosa 1 M de NaOH (470 ml). Después de la disolución del producto, se separan las capas. La capa orgánica se lava de nuevo con más agua (750 ml). Después de separar el disolvente del extracto orgánico, se obtiene **Ap1** en forma de un residuo con rendimiento casi cuantitativo (rendimiento 100% aproximadamente).

Hidrocloruro de 5-(2-(bencil(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil)amino)acetil)-8-(benciloxi)-quinolin-2(1H)-ona (Ap1 HCl).

Se disuelven 60,2 g de producto (**Ap1**) en 740 ml de CH₂Cl₂. Después, a la solución resultante, se añaden 8,4 ml de HCl concentrado del 37%. El disolvente se separa a presión reducida dando el correspondiente (**Ap1**) HCl como una espuma blanca.

Etapas a)

a,2.) 5-(2-(Alil(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil)amino)acetil)-8-(benciloxi)-quinolin-2(1H)-ona.(Ap2) (P¹ representa un grupo bencilo mientras que P³ representa un grupo alilo).

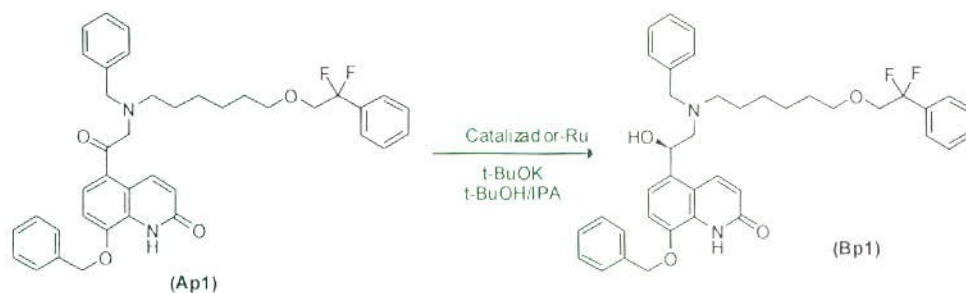


A una solución de 8-(benciloxi)-5-(2-bromoacetil)quinolin-2(1H)-ona (**VIIa**) en DMF (7,46 g, 12 ml) se añadieron 3,3 ml de trietilamina. Después, a la mezcla anterior, se añadieron gota a gota 8,938 g de *N*-alil-6-(2,2-difluorofeniletoxi)hexano-1-amina (**Xb**) en 8 ml de DMF. El sistema de reacción se purgó y calentó a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez terminada la reacción (3 h aproximadamente), la mezcla de reacción se trató con 33 ml de acetato de etilo y 33 ml de agua. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. Se obtuvieron 14,677 g de base libre (**Ap2**) bruta en forma de un residuo oleoso.

Este residuo oleoso se purificó por cromatografía de desarrollo rápido. Se obtiene **Ap2**, con una pureza de 94,4% por HPLC. El rendimiento global (reacción + purificación) es 63%.

Etap a b) (R)-5-(2-(bencil(6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil)amino)-1-hidroxietil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona. (Bp1)

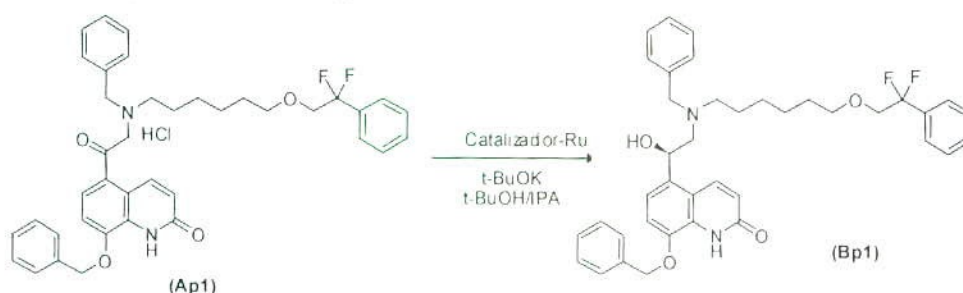
Ejemplo 1: Etap a b) usando Ap1 (base) como reactivo



En un reactor de acero inoxidable de 1000 ml de capacidad y equipado con un agitador de varillas se pusieron 115 mg de (R)-tol-BINAP RuCl₂ DAIPEN. Se disolvieron 57,96 g (**Ap1**) en 341 ml de isopropanol calentando suavemente. La solución caliente se puso en el reactor. El reactor se cerró herméticamente y se purgó tres veces con N₂. Después, el reactor se purgó cinco veces con N₂ mientras se agitaba. Después el reactor se cargó con 137 ml de t-BuOK 1M en *t*-butanol. El reactor se purgó de nuevo tres veces con N₂ sin agitar y después se purgó cinco veces con N₂ mientras se agitaba. Después el reactor se purgó con H₂ cinco veces mientras se agitaba y se presurizó hasta 4 bares. El reactor se calentó a 65 °C (temperatura

interna). Una vez alcanzada la temperatura, el reactor se presurizó adicionalmente a 25 bares y se dejó agitando durante 12 horas mientras se vigilaba el consumo de hidrógeno. Después de 12 horas, el reactor se enfrió, se soltó la presión y se purgó con N₂. Después, el reactor se abrió y la mezcla se filtró sobre 200g de sílice usando 1 L adicional de isopropanol como lavado. Después, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio para dar un aceite marrón de (R)-8-(benciloxi)-5-(2-((terc-butildimetil-silil)(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil)amino)-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (**Bp1**) (56 g, 97% de rendimiento). Las muestras se analizaron por HPLC. (Impurezas totales por HPLC: 6%; e.e.: 99%)

Ejemplo 2: Etapa b) usando Ap1 HCl como reactivo

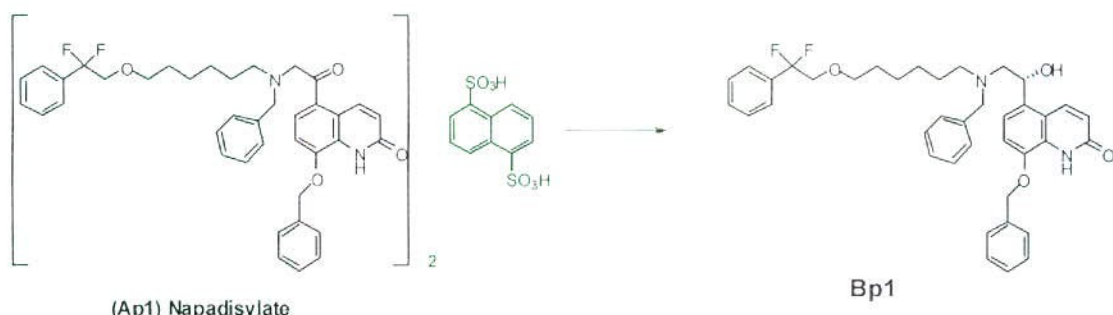


En un reactor de acero inoxidable de 1000 ml de capacidad, equipado con un agitador de varillas, se pusieron 84,7 mg de (R)-tol-BINAP RuCl₂ DAIPEN, 49,1 g (**Ap1 HCl**) y 304 ml de isopropanol. El reactor se cerró herméticamente y se purgó tres veces con N₂. Después, el reactor se purgó cinco veces con N₂ mientras se agitaba. Después el reactor se cargó con 183 ml de t-BuOK 1M en t-Butanol. El reactor se purgó de nuevo tres veces con N₂ sin agitar y después se purgó cinco veces con N₂ mientras se agitaba. Después el reactor se purgó con H₂ cinco veces mientras se agitaba y se presurizó hasta 4 bares. El reactor se calentó a 65 °C (temperatura interna). Una vez que se alcanzó la temperatura, el reactor se presurizó adicionalmente a 25 bares y se vigiló el consumo de hidrógeno. Una vez terminada la reacción, el reactor se enfrió, se liberó la presión y se purgó con N₂. Después, el reactor se abrió y la mezcla se filtró sobre 160g de sílice usando 1 L adicional de isopropanol como lavado. Después, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio para dar un aceite marrón de (R)-8-(benciloxi)-5-(2-((terc-butildimetil-silil)(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil)amino)-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (**Bp1**) (45,45 g, 97% de rendimiento). Las muestras se analizaron por HPLC. (Impurezas totales por HPLC: 9%; e.e.: 97%).

Ejemplo 3: Etapa b) usando sal napadisilato de (Ap1) como reactivo

5

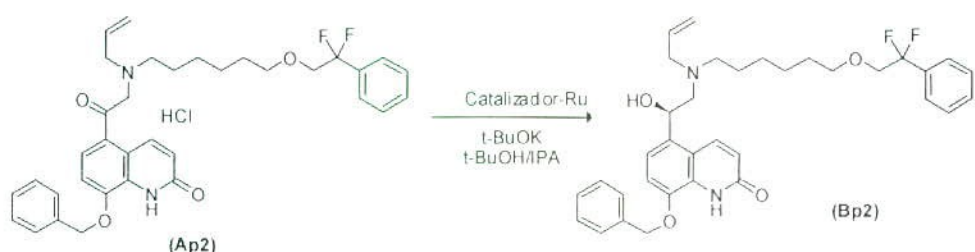
23



En un reactor equipado con un agitador de varillas se pusieron 8 mg de (R)-tol-BINAP RuCl₂ DAIPEN, 6,1 g de **Ap1 napadisilato** y 25 mL de isopropanol. El reactor se purgó con nitrógeno 5 veces sin agitación y 5 veces con agitación. Se añadieron 28 mL de t-BuOK 1 M en t-BuOH. El reactor se purgó de nuevo con nitrógeno cinco veces sin agitación y cinco veces con agitación. Después el reactor se presurizó a 4 bares de hidrógeno y se calentó a 65 °C (temperatura interna). Una vez alcanzada la temperatura, el reactor se presurizó adicionalmente a 25 bares de hidrógeno y se dejó agitando durante 23 horas mientras se vigilaba el consumo de hidrógeno. Después de 23 horas, el reactor se enfrió, se soltó la presión y se purgó con N₂. La solución se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para dar un aceite marrón (3,65g, 73% de rendimiento).

Etap a b) (R)-5-(2-(alil(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil)amino)-1-hidroxietil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona. (Bp2)

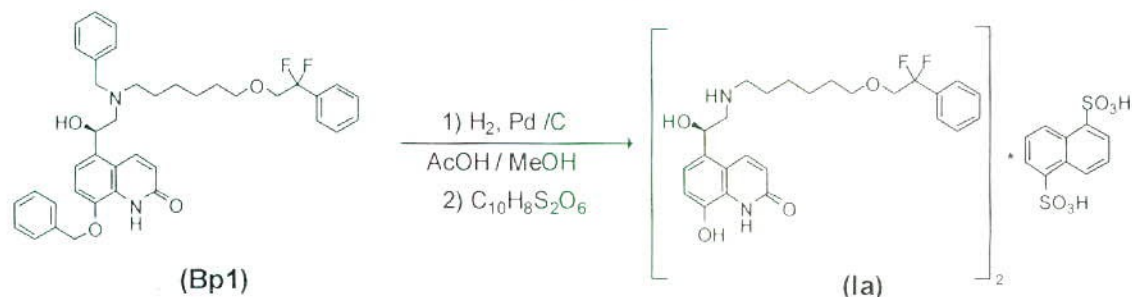
Etap a b) usando Ap2 HCl como reactivo



En un autoclave Parr de 50 ml de capacidad, se cargaron 8,6 mg de (R)-tol-BINAP RuCl₂ DAIPEN, 470 mg **Ap2.HCl** y 5 ml de isopropanol. El autoclave se cerró y su atmósfera se hizo inerte con nitrógeno. Después se añadieron 1,61 ml de t-BuOK 1M en t-BuOH y la mezcla se purgó varias veces con hidrógeno. La mezcla se calentó a 45°C y se presurizó con hidrógeno a 25 bares, manteniendo estas condiciones durante 16 horas. Después del tratamiento habitual, el producto bruto se aisló y analizó (pureza por HPLC 94%; e.e.: 95,5%).

Etapa c)

5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, sal napadisilato (compuesto **la**)



El intermedio de fórmula (**Bp1**) (30,1 g) se disolvió en 150 ml de metanol y 150 ml de ácido acético, y se añadieron 4,80 g de Pd/C al 10%, 50% de agua. Después de varias purgas de nitrógeno, la mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica y a una temperatura de 20-30 °C durante 8 horas. Después, el catalizador se separó por filtración y se lavó con 120 ml de metanol. Después de eso, se añadieron más metanol (30 ml) y ácido acético (150 ml) al filtrado líquido.

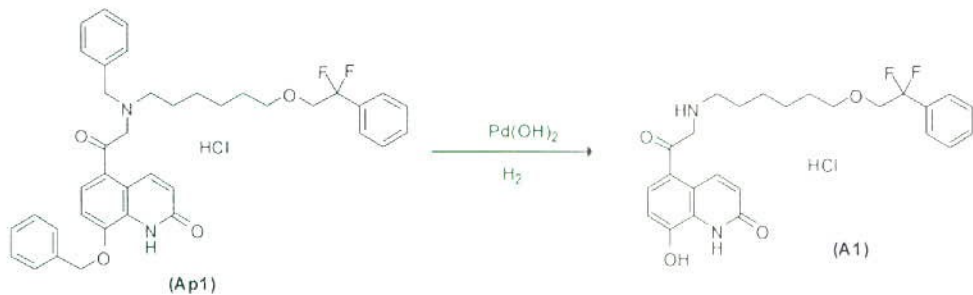
A la solución anterior, se añadió una solución de 12,0 g de ácido 1,5-naftalenodisulfónico tetrahidratado en 30 ml de metanol y 30 ml de ácido acético. La mezcla se calentó hasta la temperatura de reflujo durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y lavó con más metanol. Finalmente, la torta húmeda se suspendió de nuevo en metanol (870 ml) y se calentó hasta la temperatura de reflujo durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró y se lavó con más metanol. Después de secar el producto a 50°C en vacío, se obtuvieron 18,8 g de compuesto (**la**) (rendimiento 66,3%).

El análisis de este producto indica un nivel de impurezas por HPLC de 1,03% y 0,6% de enantiómero S.

A partir del intermedio **VIIa**, el rendimiento global de 5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, sal napadisilato (**la**) se calcula que es alrededor de 50 %, obteniéndose el producto con la pureza adecuada (imp. por HPLC = 1,03%, e.e. > 99%).

El ejemplo siguiente describe el procedimiento sintético para preparar el intermedio A1 (en donde tanto P¹ como P³ son un átomo de hidrógeno)

5-(2-(6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexilamino)acetil)-8-(hidroxiquinolin-2(1H)-ona, Hidrocloruro. (A1 HCl)



En un reactor de acero inoxidable de 1000 ml de capacidad y equipado con un agitador de varillas, se pusieron 17,978 g de **Ap1.HCl** y 180 ml de metanol. Bajo una atmósfera de argón, se cargaron 1,79 g de hidróxido de paladio. Después de purgar varias veces con hidrógeno, la mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Una vez finalizada la reacción (aproximadamente 40 minutos), se purgó el hidrógeno con argón y se separó el catalizador por filtración. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en una mezcla caliente de 150 ml de acetonitrilo y 50 ml de metanol. Cuando se enfrió a 0°C, cristalizó **A1 HCl**. El sólido se separó por filtración, se lavó y se secó, dando 6,29 g (pureza por HPLC: 99,2%).

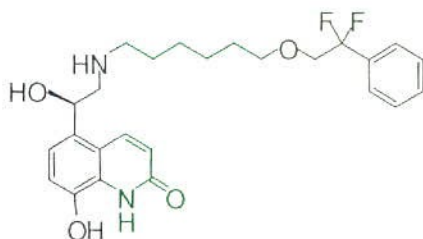
Tabla 1: Resultados comparativos

Etapas	De acuerdo con WO 2006/122788	De acuerdo con WO 2010/102831	De acuerdo con la presente invención
VIIa a Ia	6-8%	45%	46 %
Impurezas del producto final (Ia)	5,8%	1,5%	1,0 %

Como se puede observar en la tabla, el nuevo procedimiento de acuerdo con la presente invención permite obtener el compuesto (**Ia**) con rendimientos dentro de márgenes similares, usando sólo 3 etapas de reacción, en comparación con los procedimientos previos descritos en la técnica. Además, el nivel de impurezas del compuesto (**Ia**) es menor que en el caso del producto obtenido mediante procedimientos previos. Esto se consigue utilizando un nuevo compuesto intermedio (**Ap**), simplificando así las etapas de reacción y evitando el uso y la manipulación de otras sustancias que se sabe que son muy tóxicas y altamente potentes.

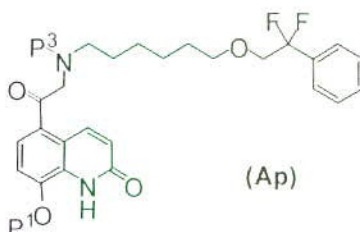
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletioxi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I) o una
5 sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

donde dicho procedimiento comprende reducir y desproteger un compuesto de fórmula (Ap), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

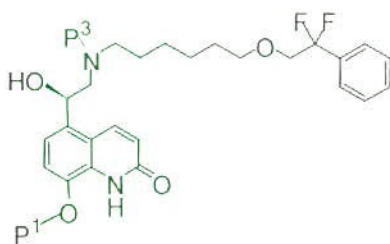


(Ap)

- 10 en donde P¹ representa un grupo protector de hidroxilo y P³ representa un grupo protector de amino, para dar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo., en donde el resto aminocetona se reduce en presencia de un catalizador a base de rodio o rutenio

- 15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende:

b1) la reducción del resto aminocetona del compuesto de fórmula (Ap) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para dar un compuesto de fórmula (Bp) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

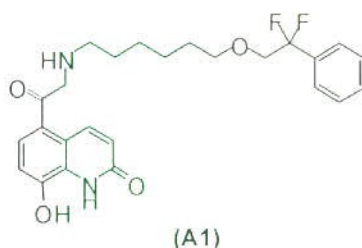


(Bp)

c1) la separación de los grupos protectores P^1 y P^3 del compuesto de fórmula (Bp) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

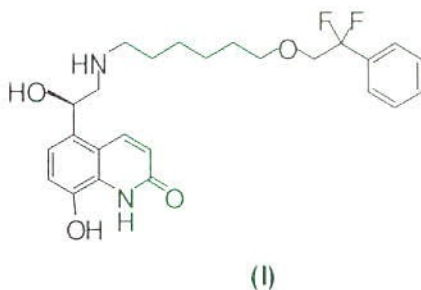
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 que comprende:

c2) la separación de los grupos protectores P^1 y P^3 del compuesto de fórmula (Ap) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para dar un compuesto de fórmula (A1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



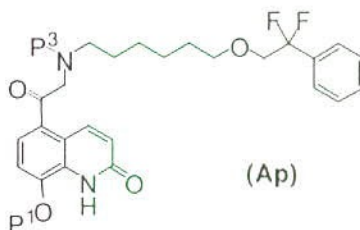
b2) la reducción del resto aminocetona del compuesto de fórmula (A1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletioxi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

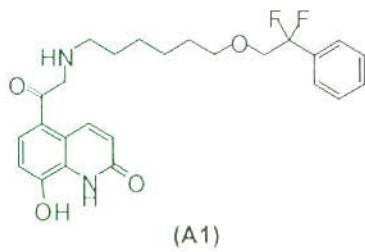


donde dicho procedimiento comprende:

c2) la separación de los grupos de protectores P^1 y P^3 del compuesto de fórmula (Ap), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde P¹ representa un grupo protector de hidroxi y P³ representa un grupo protector de amino, para dar un compuesto de fórmula (A1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5 y

b2) la reducción del resto aminocetona del compuesto de fórmula (A1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en donde el resto aminocetona se reduce en presencia de un catalizador a base de rodio o rutenio.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5, en donde el resto aminocetona se reduce en presencia de un catalizador a base de rutenio.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en donde el catalizador a base de rutenio se selecciona de:

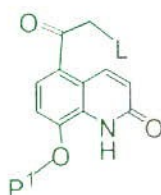


20 en donde los grupos Ar son iguales y se seleccionan de grupo fenilo y grupo toliilo.

8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 7, en donde el resto aminocetona se reduce a una temperatura que va desde la temperatura ambiente hasta 75°C, a una presión que varía desde 3 hasta 30 bar y en presencia de una base.

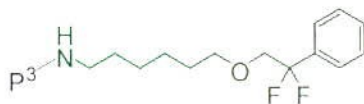
25

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en donde el resto aminocetona se reduce a una temperatura en el intervalo de 65-70°C, preferiblemente a una presión de 25 bar.
- 5 10. Un procedimiento según la reivindicación 8 o 9 en donde la base es terc-butóxido de potasio.
11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los grupos protectores P^1 y P^3 son los mismos o diferentes y cada uno de ellos representa un grupo bencilo o un grupo alilo, preferiblemente un grupo bencilo.
- 10 12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde ambos grupos protectores P^1 y P^3 representan el mismo grupo protector.
- 15 13. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los grupos protectores P^1 y P^3 se separan en una sola etapa.
14. Un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I) o una
- 20 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende
- (i) preparar un compuesto de fórmula (Ap) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 11 o 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante a) hacer reaccionar un intermedio de fórmula (VII)



(VII)

- 25 en donde L es un grupo saliente, con un derivado de 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina de fórmula (X),



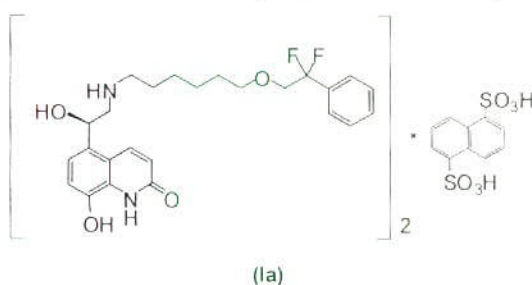
(X)

- 30 en presencia de una base, en donde P^1 y P^3 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 11 o 12, y después

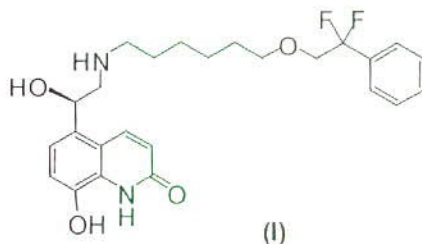
(ii) reducir y desproteger el compuesto de fórmula (Ap), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por un procedimiento como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para dar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

15. Un procedimiento según la reivindicación 14, en donde el grupo saliente L es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo.
16. Un procedimiento según la reivindicación 14 o 15, en donde la base se selecciona de trietilamina, diisopropiletilamina o carbonato de potasio, preferiblemente trietilamina.
17. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende además subsiguientemente d) tratar el compuesto de fórmula (I) así obtenido con un ácido farmacéuticamente aceptable, para formar la correspondiente sal farmacéuticamente aceptable.
18. Un procedimiento según la reivindicación 17, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable usado en la etapa d) es el ácido naftaleno-1,5-disulfónico y la sal farmacéuticamente aceptable es la sal napadisilato de fórmula (Ia):
- 20



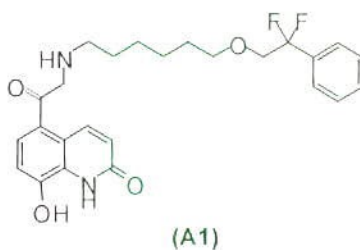
19. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el compuesto (I) se obtiene en forma de base libre.



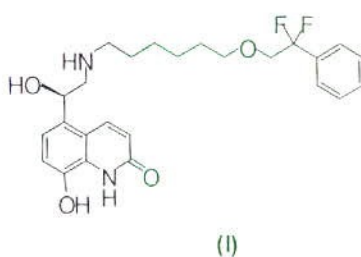
25

20. Un compuesto de fórmula (A1) o una sal farmacéuticamente del mismo.

31



21. Un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletioxi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



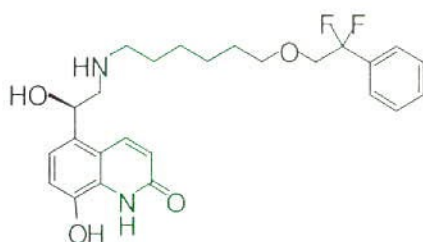
- donde dicho procedimiento comprende, la reducción del resto aminocetona del compuesto de fórmula (A1) como se define en la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones como las que se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10.

22. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (A1) como se define en la reivindicación 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho procedimiento comprende la separación de los grupos protectores P^1 y P^3 de un compuesto de fórmula (Ap) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 11 o 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en condiciones como las que se definen en la reivindicación 4 o 13.

RESUMEN

Procedimiento para preparar 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]-amino]-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona.

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]-amino]-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona de fórmula (I) o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,



(I)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

(51) Clasificación Internacional: _____

(71) Solicitante(s): **ALMIRALL, S.A.**

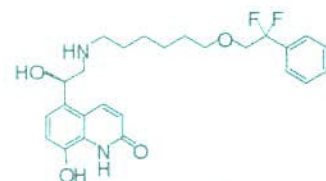
(72) Inventor(es): **MARCHUETA HEREU, Iolanda; MOYES VALLS, Enrique**

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

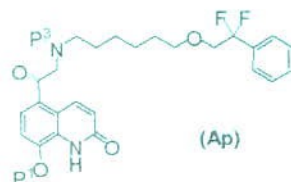
Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	País
		11382316.5		07/10/2011		EP
		61/561,645		18/11/2011		US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **07/05/2014**
 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
 Fecha de presentación de la solicitud: **02/10/2012**
 No. de solicitud **PCT/EP2012/069475**

(87) Publicación internacional:
 Fecha: **11/04/2013**
 No. Publicación:
WO2013/050375 A1



(I)



(Ap)

(54) Título: **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 5-(2-[[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI)HEXIL]-AMINO]-1(R)-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA VIA UN NUEVO INTERMEDIO**

(57) Resumen: Un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletóxi)hexil]amino]-1(R)-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho procedimiento comprende reducir y desproteger un compuesto de fórmula (Ap), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde P1 representa un grupo protector de hidroxilo y P3 representa un grupo protector de amino, para dar un compuesto de fórmula (I)

CONTINUA AL RESPALDO

35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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)

ALMIRALL, S.A.

(72) Inventor(es)

MARCHUETA HEREU, Iolanda; MOYES VALLS, Enrique

(74) Apoderado:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

11382316.5

07/10/2011

EP

61/561,645

18/11/2011

US

(85) Fecha inicio fase nacional: **07/05/2014**

(87)

Publicación internacional

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

Fecha: **11/04/2013** Fecha (dd/mm/aa)

Fecha de presentación de la solicitud: **02/10/2012**

No. de solicitud **PCT/EP2012/069475**

N° publicación: **WO2013/050375 A1**

(54) Título:

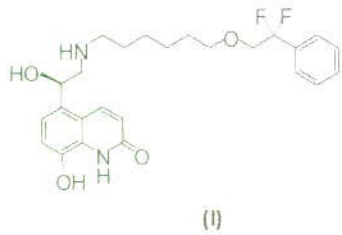
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 5-(2-{[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI)HEXIL]-AMINO}-1(R)-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA VIA UN NUEVO INTERMEDIO

3A

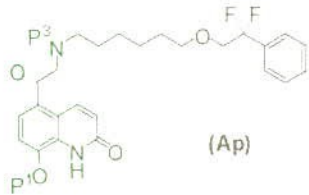
Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
SUPERINTENDENCIA		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
		EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN	
		SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) ALMIRALL, S.A.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	11382316.5	07/10/2011	EP
	61/561,645	18/11/2011	US
		(72) Inventor(es)	MARCHUETA HEREU, Iolanda MOYES VALLS, Enrique
		(74) Apoderado:	JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:	07/05/2014	(87) Publicación
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Internacional
Fecha de presentación de la solicitud:		02/10/2012	Fecha (dd/mm/aa)
No. De solicitud		PCT/EP2012/069475	11/04/2013
		N° publicación:	WO2013/050375 A1
(54)	Titulo: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 5-(2-[[6-(2,2-DIFLUORO-2-FENILETOXI)HEXIL]-AMINO}-1(R)-HIDROXIETIL)-8-HIDROXIQUINOLIN-2(1H)-ONA VIA UN NUEVO INTERMEDIO		

Resumen:

Un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde dicho procedimiento comprende reducir y desproteger un compuesto de fórmula (Ap), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde P¹ representa un grupo protector de hidroxí y P³ representa un grupo protector de amino, para dar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo., en donde el resto aminocetona se reduce en presencia de un catalizador a base de rodio o rutenio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0022738

Bogotá D.C., Febrero 27 de 2014 - 15:10:01

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	619161126	27/02/2014	7.204.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PC1/EP2012/069475

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-058169- -00000-0000

Fecha 2014-03-18 16:18:59 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 40

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

Febrero 27 de 2014 - 15:10:04

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0029979

Bogotá D.C., Marzo 18 de 2014 - 12:45:30

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
RECIBO DE CA	999999999	13355	05/02/2014		93.000.00
RECIBO DE CA	999999999	13356	05/02/2014		93.000.00
RECIBO DE CA	999999999	22732	27/02/2014		93.000.00
RECIBO DE CA	999999999	22733	27/02/2014		93.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

12 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00

372.000.00

\$372.000.00

SON: **TRESCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. Pct/IGP2012/069775

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-058169- -00000-0000

Fecha: 2014-03-18 16:18:59 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 40

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

Marzo 18 de 2014 - 12:45:31

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 14-058169- -00000-0000

Fecha 2014-03-18 16:18:59 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios. 40

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐