



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134597-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 16:19:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-180992-00011-0000

Fecha: 2014-06-20 16:19:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 54

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT- FASE NACIONAL

DIVISION EXP. 12 - 180.992

21. EXPEDIENTE No.

22. TITULO **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 4-{4-[(4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)AMINO}CARBONIL)AMINO}-3-FLUOROFENOXI}-N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA. SUS SALES Y SU MONOHIDRATO**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTES **BAYER HEALTHCARE LLC**

DOMICILIO **NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,



No. 14-134597- -00000-0000

Fecha: 2014-06-20 16:19:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

No. 12-180992- -00011-0000

Fecha: 2014-06-20 16:19:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 54**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES**1. Identificación del Trámite**

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitantePersona Natural ☐Persona Jurídica ☒

Nombre o denominación / Nombre o razón social

BAYER HEALTHCARE LLC

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐Pequeña ☐Mediana ☐Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.☐ C.E.☐ NIT☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	555 White Plains Road Tarrytown,	NEW YORK 10591

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:**DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO****19.270.955****43.308 C.S.J.**

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202		BOGOTA D.C.,
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
mde@mdelaw.com	2444938	2444096

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

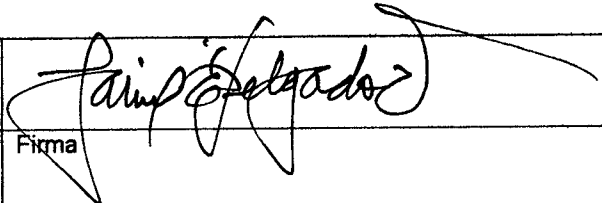
4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	Expediente EXP. 12 - 180.992 _____ _____ De: _____ A: _____	Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No _____ Fecha DD / MM / AA _____

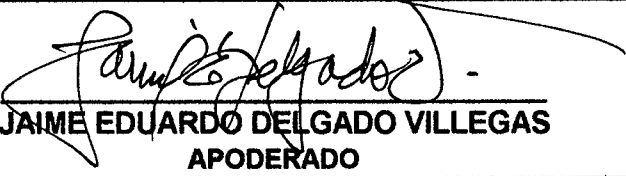
6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	Firma
C.C 19.270.955	Tarjeta Profesional 43.308 C.S.J.

DIVISION EXP. 12 - 180.992**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/EP2011/055508	Fecha 08/04/2011
Publicación Internacional No.		WO2011/128261 A1	Fecha 20/10/2011
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 4-{4-[[[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]AMINO]CARBONIL]AMINO]-3-FLUOROFENOXI}-N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA, SUS SALES Y SU MONOHIDRATO			
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 BAYER HEALTHCARE LLC			[1]
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
555 White Plains Road Tarrytown			
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
NEW YORK 10591			
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		ESTADOS UNIDOS	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. STIEHL,	Juergen	DE	
2. HEILMANN,	Werner	DE	
3. LÖGERS,	Michael	DE	
4. REHSE,	Joachim	DE	
5. GOTTFRIED,	Michael	DE	
6. WICHMANN,	Saskia	DE	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		CIUDAD	DIRECCIÓN
1. ALEMANIA		SPROCKHÖVEL	Rosenstr. 28 45549
2. ALEMANIA		WUPPERTAL	Am Ringofen 21 42327
3. ALEMANIA		WUPPERTAL	Niederradenberg 15 42327
4. ALEMANIA		LEICHLINGEN	Am Kloster 12 42799
5. ALEMANIA		WUPPERTAL	Herzogstr. 44 42103
6. ALEMANIA		BERLIN	Nestorstr. 56 10709
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		No. TELÉFONO	
Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202		2444096	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
BOGOTA D.C.		info@mdelaw.com	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
COLOMBIA			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. OFICINA EUROPEA DE PATENTES		EP	10004022.9
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			2010/04/15

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
 JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS APODERADO			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 30 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 13 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.	

COLOMBIA

The Undersigned Juan Pedro Vallejo López, adult and living in Madrid, Spain, in my position of legal Representative of the company **Bayer HealthCare LLC** domiciled at 36 Columbia Road, Morristown, NJ 07962, USA which was initially incorporated in New Jersey, USA, grant ample an sufficient power of attorney to: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS** and/or **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to grant ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

Sincerely,

ID Card No.

issued in

Notarial Certificate:

The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading Juan Pedro Vallejo López is authentic: that signer is legal representative of

Bayer HealthCare LLC and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of New Jersey, USA. All the foregoing facts are known to the Notary due to his having examined the respective documents to which he, the Notary, attests.

Granted and signed, at Madrid, on January 18, 2012

Notary Public.

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a usted Juan Pedro Vallejo López mayor de edad y residente en Madrid, España, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **Bayer HealthCare LLC**, domiciliado en 36 Columbia Road, Morristown, NJ 07962, USA constituida inicialmente en Nueva Jersey, E.E.U.U., confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, y/o **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarlos con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

Atentamente,

DNI

expedido en

Certificación Notarial:

El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice Juan Pedro Vallejo López es auténtica: que el firmante es representante legal de

Bayer HealthCare LLC que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de Nueva Jersey, E.E.U.U..

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado Madrid, el 18 de Enero de 2012.

Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.

REPUBLICA
NOTARIAI

A0817

NOTARIADO ESPAÑOL

01/8167139

1. País: *España*
El presente documento público
2. Ha sido firmado por **D. Salvador Miras Gómez**
3. Actuando en calidad de *NOTARIO*
4. Se halla sellado / timbrado con *el de su Notaría*

5. En Madrid 6. El **12 . marzo . 2012**
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid.
8. Con el número 22293
9. Sello / timbre: 10. Firma

10. Firma 

San Francisco, CA

Yo, (Nosotros), abajo firmado(s)

I (We), the undersigned,

1. Juergen STIEHL
2. Dr. Werner HEILMANN
3. Dr. Michael LÖGERS
4. Dr. Joachim REHSE
5. Dr. Michael GOTTFRIED
6. Dr. Saskia WICHMANN

domiciliado(s) en

of

1. Rosenstr.28, 45549 Sprockhövel, DE
2. Am Ringofen 21, 42327 Wuppertal, DE
3. Niederradenberg 15, 42327 Wuppertal, DE
4. Am Kloster 12, 42799 Leichlingen, DE
5. Herzogstraße 44, 42103 Wuppertal, DE
6. Nestorstr. 56, 10709 Berlin, DE

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4-
{4-[[{4 -CHLORO-3 -(TRIFLUOROMETHYL)-
PHENYL]AMINO}CARBONYL)AMINO]-3-
FLUOROPHENOXY}-N-METHYLPYRIDINE-
2-CARBOXAMIDE, ITS SALTS AND
MONOHYDRATE
PCT/EP2011/055508

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

1. BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

constituída y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

DE

domiciliada en

domiciled in

1. Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Given and signed this at

1. *A. J. L. M.*
2. *Chas. J. L. M.*
3. *A. J. L. M.*
4. *W. J. L. M.*
5. *Richard J. L. M.*
6. *W. J. L. M.*

4/8

CESIÓN

Nosotros, los suscritos,

1. STIEHL, Juergen
2. HEILMANN, Werner
3. LÖGERS, Michael
4. REHSE, Joachim
5. GOTTFRIED, Michael
6. WICHMANN, Saskia

En:

1. Rosenstr. 28 45549 Sprockhövel (DE) Alemania
2. Am Ringofen 21 42327 Wuppertal (DE) Alemania
3. Niederradenberg 15 42327 Wuppertal (DE) Alemania
4. Am Kloster 12 42799 Leichlingen (DE) Alemania
5. Herzogstrabe. 44 42103 Wuppertal (DE) Alemania
6. Nestorstr. 56 10709 Berlin (DE) Alemania

Declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores del invento:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 4-{4-[[[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]AMINO]CARBONIL]AMINO]-3-FLUOROFENOXI}-N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA
PCT/EP2010/064648

También declaramos que cedemos, sin reservas o limitaciones, a favor de:

1. BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Una corporación constituida y existente de acuerdo con las leyes de:

ALEMANIA

Domiciliada en:

1. Mullesrstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania

Todos los derechos inherentes a dicho inventor y que dicha compañía mencionada tiene capacidad para solicitar, a su nombre, la patente correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado en:

1. (Firmado) (Contraparte para Alemania)
2. (Firmado) (Contraparte para Alemania)
3. (Firmado) (Contraparte para Alemania)

7/9

4. (Firmado) (Contraparte para Alemania)

5. (Firmado) (Contraparte para Alemania)

6.

Yo, (Nosotros), abajo firmado(s)

I (We), the undersigned,

1. Juergen STIEHL
2. Dr. Werner HEILMANN
3. Dr. Michael LÖGERS
4. Dr. Joachim REHSE
5. Dr. Michael GOTTFRIED
6. Dr. Saskia WICHMANN

domiciliado(s) en

of

1. Rosenstr.28, 45549 Sprockhövel, DE
2. Am Ringofen 21, 42327 Wuppertal, DE
3. Niederradenberg 15, 42327 Wuppertal, DE
4. Am Kloster 12, 42799 Leichlingen, DE
5. Herzogstraße 44, 42103 Wuppertal, DE
6. Nestorstr. 56, 10709 Berlin, DE

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4-
{4-[[[4 -CHLORO-3 -(TRIFLUOROMETHYL)-
PHENYL]AMINO}CARBONYL]AMINO]-3-
FLUOROPHENOXY}-N-METHYLPYRIDINE-
2-CARBOXAMIDE, ITS SALTS AND
MONOHYDRATE
PCT/EP2011/055508

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

1. BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

constituída y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

DE

domiciliada en

domiciled in

1. Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

9/11

Dado y firmado hoy
en/in

Given and signed this at *Berlin*

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. *L. H. ...*

12
10

CESIÓN

Nosotros, los suscritos,

1. STIEHL, Juergen
2. HEILMANN, Werner
3. LÖGERS, Michael
4. REHSE, Joachim
5. GOTTFRIED, Michael
6. WICHMANN, Saskia

En:

1. Rosenstr. 28 45549 Sprockhövel (DE) Alemania
2. Am Ringofen 21 42327 Wuppertal (DE) Alemania
3. Niederradenberg 15 42327 Wuppertal (DE) Alemania
4. Am Kloster 12 42799 Leichlingen (DE) Alemania
5. Herzogstrabe. 44 42103 Wuppertal (DE) Alemania
6. Nestorstr. 56 10709 Berlin (DE) Alemania

Declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores del invento:

**PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 4-{4-[(4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)AMINO]CARBONIL}AMINO-3-FLUOROFENOXI}-N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA
PCT/EP2010/064648**

También declaramos que cedemos, sin reservas o limitaciones, a favor de:

1. BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Una corporación constituida y existente de acuerdo con las leyes de:

ALEMANIA

Domiciliada en:

1. Mullesrstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania

Todos los derechos inherentes a dicho inventor y que dicha compañía mencionada tiene capacidad para solicitar, a su nombre, la patente correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado en:

- 1.
- 2.
- 3.

4.

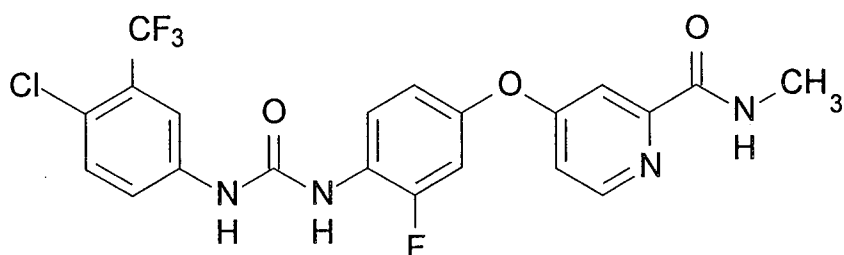
5.

6. (Firmado) (Contraparte para Alemania)

PROCEDIMIENTO

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 4-{4-[[{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]-3-fluorofenoxi}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida, sus sales y su monohidrato.

5 La 4-{4-[[{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]-3-fluorofenoxi}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida se menciona en el documento WO 05/009961 y corresponde al compuesto de fórmula (I):

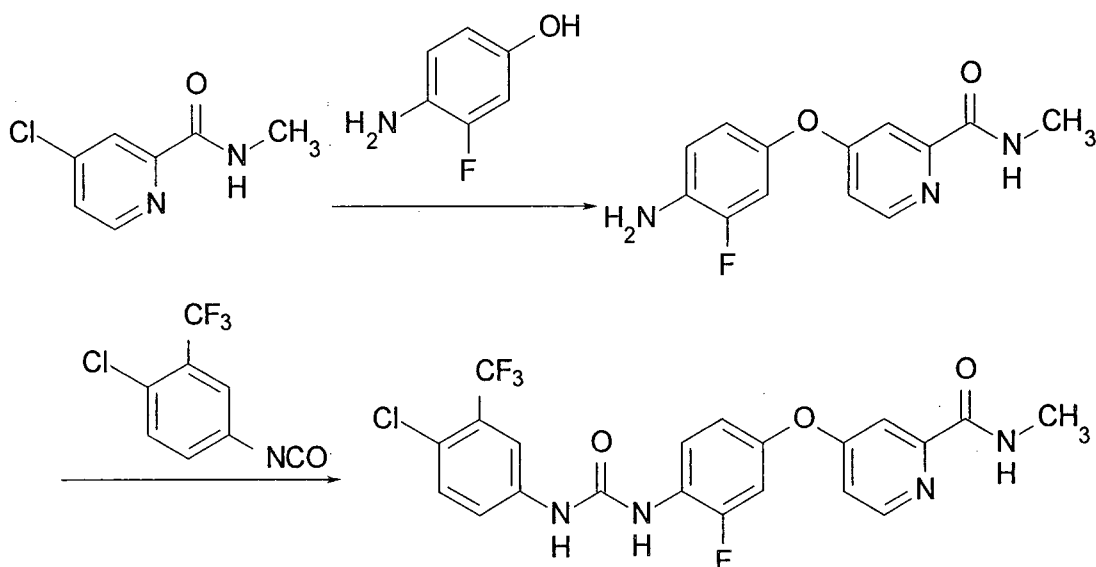


(I)

El monohidrato del compuesto de fórmula (I) se menciona en el
10 documento WO 08/043446. Además las sales del compuesto de fórmula (I),
tales como su clorhidrato, mesilato y fenilsulfonato se mencionan en el
documento WO 05/009961 y se pueden formar tratando el compuesto de
fórmula (I) con el ácido correspondiente. El compuesto de fórmula (I) se
describe para tratar trastornos hiper-proliferativos tales como cánceres,
15 tumores, linfomas, sarcomas y leucemias.

El documento WO 05/009961 describe un procedimiento para la
preparación del compuesto de fórmula (I), que se ilustra en el esquema
siguiente:

2



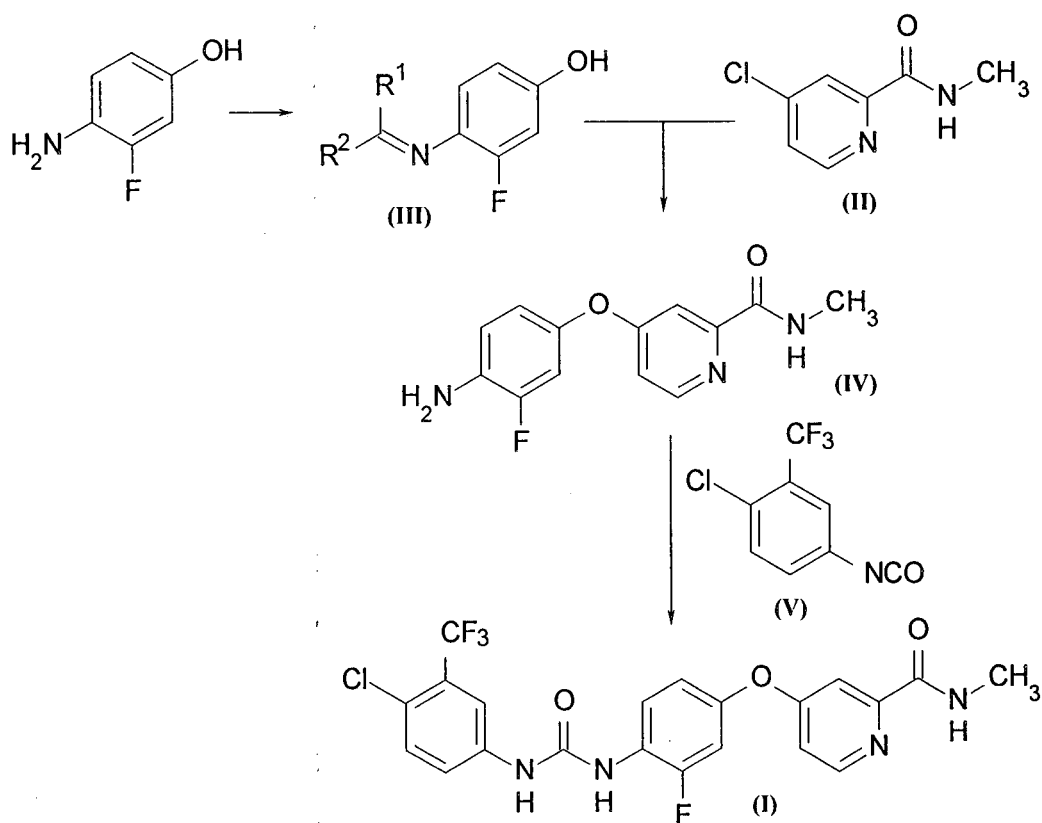
En la primera etapa, se trató 4-amino-3-fluorofenol con *terc*-butóxido de potasio y se añadió 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida en N,N-dimetilacetamida para formar la metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico que después de la extracción se trató finalmente con 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilisocianato en tolueno para formar la metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenilo)ureido]-3-fluorofenoxi}piridin-2-carboxílico, que es el compuesto de fórmula (I).

Aunque los procedimientos dados a conocer por la técnica anterior son eficaces *por sí mismos* para la preparación del compuesto de fórmula (I), su monohidrato, clorhidrato, mesilato y fenilsulfonato, factores tales como pureza, rendimientos de producto, eficacia del procedimiento, seguridad y economía son muy significativos para un procedimiento a escala industrial de un producto farmacéutico.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), sus sales y monohidrato a

escala industrial (intervalo de kilogramo a toneladas métricas) que satisfaga los criterios que se aplican en la producción y proporciona mejoras en la pureza, la compatibilidad medioambiental, empleabilidad industrial, aspectos de seguridad y rendimiento de volumen. Deben considerarse especialmente los aspectos de seguridad y de pureza para la preparación de productos farmacéuticos. Este objetivo se logra con la presente invención.

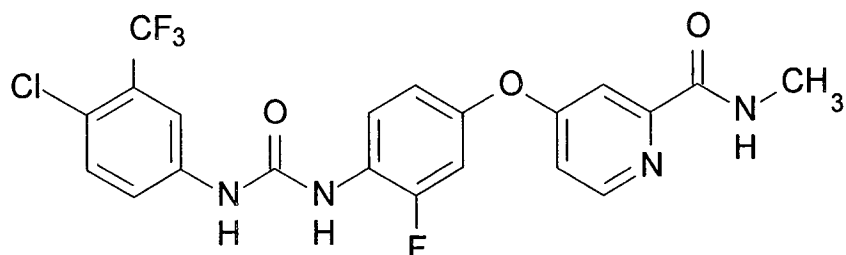
La preparación de la invención del compuesto de fórmula (I) se muestra en el esquema siguiente:



10 Preparación del compuesto de fórmula (I), su monohidrato o sales:

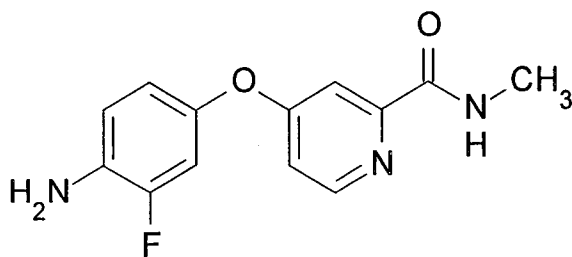
La presente invención comprende un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I)

4



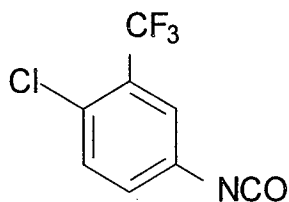
(I),

su sal o monohidrato, tratando el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

que es 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida con un
5 compuesto de fórmula (V)



(V)

que es 4-cloro-3-trifluorometil-fenilisocianato en una mezcla de reacción y
posteriormente el compuesto de fórmula (I) disuelto se trata con un ácido para
formar una sal del compuesto de fórmula (I) que precipita en la solución que
10 contiene el compuesto de fórmula (I) disuelto, opcionalmente, la sal del
compuesto de fórmula (I) se trata después con una solución básica acuosa
para precipitar el monohidrato del compuesto de fórmula (I) y opcionalmente el
monohidrato se seca a presión reducida hasta que se forma el compuesto de
fórmula (I).

15 La sal del compuesto de fórmula (I) se puede preparar tratando el

compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) en una mezcla de reacción y posteriormente el compuesto de fórmula (I) disuelto se trata con un ácido para formar la sal del compuesto de fórmula (I) que precipita en la solución que contiene el compuesto de fórmula (I) disuelto.

- 5 El monohidrato del compuesto de fórmula (I) se puede preparar tratando el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) en una mezcla de reacción y posteriormente el compuesto de fórmula (I) disuelto se trata con un ácido para formar una sal del compuesto de fórmula (I) que precipita en la solución que contiene el compuesto de fórmula (I) disuelto, la sal del
- 10 compuesto de fórmula (I) se trata después con una solución básica acuosa para precipitar el monohidrato del compuesto de fórmula (I), preferentemente a una temperatura de 35 °C a 45 °C, lo más preferentemente de 38 °C a 42 °C.

- El compuesto de fórmula (I) se puede preparar tratando el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) en una mezcla de reacción y
- 15 posteriormente el compuesto de fórmula (I) disuelto se trata con un ácido para formar una sal del compuesto de fórmula (I) que precipita en la solución que contiene el compuesto de fórmula (I) disuelto, la sal del compuesto de fórmula (I) se trata después con una solución básica acuosa para precipitar el monohidrato del compuesto de fórmula (I) y el monohidrato se seca a presión
- 20 reducida hasta que se forma el compuesto de fórmula (I), preferentemente a una temperatura de 85 °C a 120 °C y preferentemente a una presión inferior a 3.000 pascales (30 mbar).

- De acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, la solución que contiene el compuesto de fórmula (I) disuelto y en la que precipita la sal del
- 25 compuesto de fórmula (I) puede ser preferentemente la mezcla de reacción o

puede ser una solución distinta que contenga el compuesto de fórmula (I). La solución distinta se puede preparar después del aislamiento del compuesto de fórmula (I) de la mezcla de reacción por ejemplo por procedimientos de tratamiento estándar según se describen por ejemplo en el documento WO 05/009961 y disolviendo el compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico adecuado.

En una realización preferida del procedimiento, para la preparación del compuesto de fórmula (I), su monohidrato o sal tal como se describe anteriormente, el ácido se genera *in situ* en la solución que contiene el compuesto de fórmula (I) disuelto añadiendo a la mezcla de reacción una sustancia prótica y un precursor de ácido.

En una realización más preferida del procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), su monohidrato o sal, el ácido se genera *in situ* en la mezcla de reacción después de que se forme el compuesto de fórmula (I) añadiendo a la mezcla de reacción un alcohol y un precursor de ácido.

En la realización más preferida del procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), su monohidrato o sal, el ácido se genera *in situ* en la mezcla de reacción después de que se forme el compuesto de fórmula (I), añadiendo a la mezcla de reacción un alcohol y un cloruro de acilo preferentemente cloruro de acetilo.

En el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), su monohidrato o sal, la reacción del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) se efectúa en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo en tetrahidrofurano, a una temperatura por encima de 15 °C y por debajo de 70 °C, preferentemente a una temperatura de 15 °C a 60 °C, más preferentemente de

15 °C a 50 °C, lo más preferentemente a temperatura ambiente. Se da preferencia a cargar inicialmente el compuesto de fórmula (IV) en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo en tetrahidrofurano y mezclar en 30 a 300 minutos, preferentemente en 60 a 150 minutos, lo más preferentemente en 80
5 a 100 minutos, el compuesto de fórmula (V), preferentemente disuelto o suspendido en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo tolueno, que puede ser diferente del primer disolvente orgánico adecuado. Después de la formación del compuesto de fórmula (I), se añade un ácido a la mezcla de reacción. Preferentemente el ácido se genera *in situ* en la mezcla de reacción
10 añadiendo una sustancia prótica, por ejemplo agua y/o un alcohol, preferentemente un alcohol, y un precursor de ácido, preferentemente un cloruro de acilo, en por ejemplo 5 a 60 minutos, preferentemente en 10 a 30 minutos, con el fin de generar el correspondiente ácido *in situ*. Preferentemente, se añade primero la sustancia prótica. La sal del compuesto
15 de fórmula (I) se puede aislar por precipitación.

Con el fin de preparar el monohidrato del compuesto de fórmula (I), se trata adicionalmente la sal del compuesto de fórmula (I) con una solución básica acuosa, preferentemente con una mezcla de un disolvente orgánico y una solución básica acuosa. El monohidrato del compuesto de fórmula (I) se
20 puede aislar por precipitación, preferentemente a una temperatura de 35 °C a 45 °C, lo más preferentemente de 38 °C a 42 °C.

Con el fin de preparar el compuesto de fórmula (I), se seca preferentemente el monohidrato del compuesto de fórmula (I) a una temperatura de 85 °C a 120 °C y a presión reducida, más preferentemente a
25 una presión por debajo de 3.000 pascales (30 mbar).

- Los ácidos adecuados en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), su monohidrato o sal, incluyen pero no se limitan a ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico. Se da preferencia a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido naftalenodisulfónico, más preferentemente a ácido clorhídrico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico o ácido metanosulfónico, lo más preferentemente a ácido clorhídrico.
- Las sales del compuesto de fórmula (I) que son sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero no se limitan a sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico. Se da preferencia a las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido naftalenodisulfónico,

más preferentemente a las sales de ácido clorhídrico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico o ácido metanosulfónico, lo más preferentemente a la sal de ácido clorhídrico.

De acuerdo con la presente invención, los alcoholes son sustancias orgánicas que llevan al menos un grupo hidroxilo. Los alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, n-pentanol, glicerol o una mezcla de los mismos. Preferentemente, metanol, etanol e isopropanol se usan como alcoholes en el presente procedimiento.

Con el fin de preparar el ácido *in situ* los precursores de ácidos adecuados incluyen pero no se limitan a halogenuros de ácidos orgánicos, preferentemente halogenuros de acilo tales como cloruros de acilo y bromuros de acilo, más preferentemente cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo o bromuro de propionilo, lo más preferentemente cloruro de acetilo.

Se da preferencia a un procedimiento descrito anteriormente en el que el ácido se prepara *in situ* sin agua.

Los disolventes orgánicos adecuados en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), su monohidrato o sal, incluyen pero no se limitan a tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, dioxano, éter metil-terc-butílico, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona o mezclas de los disolventes mencionados. Más preferentemente, se usan tetrahidrofurano, tolueno y mezclas de los mismos.

Soluciones básicas acuosas adecuadas en el procedimiento para la preparación del monohidrato del compuesto de fórmula (I) incluyen pero no se limitan a soluciones acuosas de hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de

metales alcalinotérreos, alcóxidos de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinotérreos, aminas orgánicas y amoníaco, preferentemente hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, más preferentemente una solución acuosa de hidróxido de sodio. La solución básica acuosa se puede mezclar con un
5 disolvente orgánico tal como acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, preferentemente con acetona.

De acuerdo con el presente procedimiento, los productos secundarios potenciales, en particular productos secundarios anilínicos tales como los compuestos de partida 4-amino-3-fluorofenol y el compuesto de fórmula (IV), se
10 pueden separar muy eficazmente de la sal del compuesto de fórmula (I), preferentemente la sal de ácido clorhídrico, debido a que las sales de los productos secundarios anilínicos, en particular las sales del compuesto de fórmula (IV), preferentemente la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (IV), no precipitan en las condiciones de acuerdo con el presente
15 procedimiento y permanecen en el filtrado. Además, en el caso de que el ácido se genere *in situ* usando halogenuros de acilo, los correspondientes derivados acilados de los productos secundarios anilínicos, en particular del compuesto de fórmula (IV), se pueden separar fácilmente de la sal del compuesto de fórmula (I), preferentemente de la sal de ácido clorhídrico, debido a que los
20 derivados acilados no precipitan en las condiciones de acuerdo con el presente procedimiento y permanecen en el filtrado. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I), sus sales y su monohidrato, se pueden preparar con una pureza muy alta.

Otra realización de la presente invención es el compuesto de fórmula (I),
25 su monohidrato o sal, con una pureza muy alta que contiene o contaminado

con una o más sustancias anilínicas cada una en una cantidad de igual o menor del 0,05 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,05 %, preferentemente cada una en una cantidad de igual o menor del 0,025 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,025 %, lo más
5 preferentemente cada una en una cantidad de igual o menor del 0,01 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,01 % en peso en base a la cantidad del compuesto de fórmula (I). En otras palabras, la otra realización es una mezcla del compuesto de fórmula (I), su monohidrato o sal con una o más sustancias anilínicas, cada sustancia anilínica en una cantidad de igual o
10 menor del 0,05 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,05 %, preferentemente cada una en una cantidad de igual o menor del 0,025 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,025 %, lo más preferentemente cada una en una cantidad de igual o menor del 0,01 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,01 % en peso en base a la
15 cantidad del compuesto de fórmula (I)

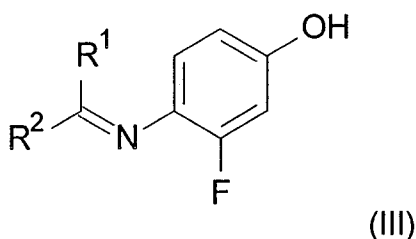
Las sustancias anilínicas incluyen pero no se limitan a 4-amino-3-fluorofenol, 4-cloro-3-trifluorometilanilina, metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico que es el compuesto de fórmula (IV).

Se da preferencia al compuesto de fórmula (I), su monohidrato o sal, que
20 contiene o contaminado con 4-amino-3-fluorofenol y/o metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico cada uno en una cantidad igual o menor que el 0,05 %, lo que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,05 %, preferentemente cada uno en una cantidad igual o menor que el 0,025 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,025 %, lo más
25 preferentemente cada uno en una cantidad igual o menor que el 0,01 %, que

significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,01 % en peso en base a la cantidad del compuesto de fórmula (I). En otras palabras, se da preferencia a una mezcla del compuesto de fórmula (I), su monohidrato o sal con 4-amino-3-fluorofenol y/o metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico, cada sustancia anilínica en una cantidad igual o menor que el 0,05 %
 5 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,05 %, preferentemente cada una en una cantidad igual o menor que el 0,025 %, que significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,025 %, lo más preferentemente cada una en una cantidad igual o menor que el 0,01 %, que
 10 significa desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,01 % en peso en base a la cantidad del compuesto de fórmula (I).

Preparación del compuesto de fórmula (IV):

La presente invención comprende también un procedimiento para la preparación de el compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar el compuesto
 15 de fórmula (III)

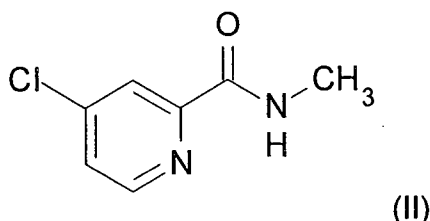


en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo,
 20 hexilo,

o

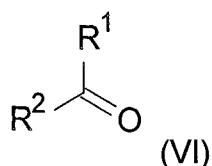
R¹ y R² están unidos y tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que

están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 7 miembros,
con el compuesto de fórmula (II)



que es 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida en presencia de una base, seguido
5 de la adición de un ácido para liberar el compuesto de fórmula (IV).

En una realización preferida del procedimiento para la preparación del
compuesto de fórmula (IV), se usa el compuesto de fórmula (III) en una
solución de un disolvente orgánico adecuado y se forma haciendo reaccionar 4-
amino-3-fluorofenol con el compuesto de fórmula (VI)



10

en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo constituido por
hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo,
terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 3-
hexilo,

15 o

R^1 y R^2 están unidos y tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que
están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 7 miembros.

En una realización preferida adicional del procedimiento para la
preparación del compuesto de fórmula (IV), se usa el compuesto de fórmula (II)
20 en una solución de un disolvente orgánico adecuado, solución que se prepara
por neutralización de la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (II)

con una base, preferentemente con hidróxido de sodio, más preferentemente con una solución acuosa de hidróxido de sodio.

En el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IV), se hace reaccionar 4-amino-3-fluorofenol con el compuesto de fórmula (VI) a una temperatura de 20 °C a temperatura de reflujo, preferentemente de 50 °C a temperatura de reflujo, lo más preferentemente a la temperatura de reflujo del compuesto de fórmula (VI) que se puede usar en exceso y como disolvente. Opcionalmente, se puede añadir otro disolvente diferente adicional tal como tolueno, acetato de etilo, ciclohexano o una mezcla de los mismos. Se pueden retirar los componentes de reacción volátiles por destilación azeotrópica opcionalmente a presión reducida. El compuesto formado de fórmula (III) se puede usar en una solución de un disolvente orgánico adecuado, preferentemente en una solución de 1-metil-2-pirrolidinona y se trata con 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida, usada preferentemente en una solución con un disolvente orgánico adecuado, más preferentemente en una solución de 1-metil-2-pirrolidinona, en presencia de una base. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 50 °C a 150 °C, preferentemente de 80 °C a 120 °C. Después de 1 a 5 h, preferentemente 2 a 4 h, se ajusta la temperatura a 50 °C a 90 °C, preferentemente a 70 °C a 90 °C y se añade un ácido, preferentemente ácido acético en agua. Después de enfriar, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 10 °C y opcionalmente de sembrar con cristales del compuesto de fórmula (IV), se puede aislar el compuesto de fórmula (IV) por precipitación.

Se da preferencia a un compuesto de fórmula (VI) en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo,

iso-butilo, sec-butilo o R^1 y R^2 están unidos y tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 7 miembros. Más preferentemente, el compuesto de fórmula (VI) se selecciona del grupo constituido por 4-metil-2-pentanona, 3-metil-2-butanona, 2-butanona, 5 2-pentanona, 4-heptanona, 2,4-dimetil-3-pentanona y ciclohexanona.

Los disolventes orgánicos adecuados en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IV) incluyen pero no se limitan a 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, sulfolano o mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente, se usan 10 1-metil-2-pirrolidinona y/o dimetilformamida.

En el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IV), las bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinos. Se da preferencia a terc-butoxido de potasio. Preferentemente, se usa terc-butoxido de potasio en una solución, más 15 preferentemente en una solución de tetrahidrofurano.

Con el fin de proporcionar una versión altamente purificada del compuesto de fórmula (II), se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, se trata con un ácido que se genera *in situ* añadiendo una sustancia prótica y un precursor de ácido, se precipita como una sal del compuesto de fórmula (II), 20 preferentemente la sal de ácido clorhídrico del compuesto de fórmula (II) y se neutraliza añadiendo una solución acuosa de una base.

Para ese propósito se disuelve el compuesto inicial 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida en un disolvente orgánico adecuado, preferentemente en tolueno y se trata con un ácido que se genera *in situ* añadiendo una sustancia 25 prótica, por ejemplo agua y/o un alcohol, preferentemente un alcohol y un

precursor de ácido, preferentemente un cloruro de acilo, por ejemplo en 5 a 60 minutos, preferentemente en 10 a 30 minutos, para generar el ácido correspondiente *in situ*. Preferentemente, se añade primero la sustancia prótica. La sal de 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida, preferentemente la sal de ácido clorhídrico de 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida, se puede aislar por precipitación. Se disuelve esta sal purificada de 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida en un disolvente orgánico adecuado, preferentemente en tolueno y se neutraliza añadiendo una solución acuosa de una base, preferentemente una solución acuosa de hidróxido de sodio. Después de la separación de las fases, se concentra opcionalmente la fase orgánica a presión reducida y se añade un disolvente orgánico adecuado, preferentemente 1-metil-2-pirrolidinona, para la preparación de una solución que se puede usar directamente para la preparación del compuesto de fórmula (IV), tal como se describe anteriormente.

Los disolventes orgánicos adecuados en el procedimiento para la preparación de 4-cloro-N-metil-2-piridincarboxamida incluyen pero no se limitan a tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, dioxano, éter metil-terc-butílico, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona o mezclas de los disolventes mencionados. Más preferentemente, se usan tetrahidrofurano, tolueno y mezclas de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, los alcoholes son sustancias orgánicas que llevan al menos un grupo hidroxilo. Los alcoholes incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, n-pentanol, glicerol o una mezcla de los mismos. Preferentemente, se usan metanol, etanol, isopropanol como alcoholes en el

presente procedimiento.

Con el fin de preparar el ácido *in situ*, los precursores adecuados incluyen pero no se limitan a halogenuros de ácidos orgánicos, preferentemente halogenuros de acilo tales como cloruros de acilo y bromuros de acilo, más preferentemente cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, cloruro de propionilo o bromuro de propionilo, lo más preferentemente cloruro de acetilo.

Se da preferencia a una preparación *in situ* del ácido sin agua.

Alternativamente, se pueden preparar el compuesto de fórmula (II) y su sal de ácido clorhídrico tal como se describe en el documento WO 05/009961 o en Bankston y col. (Organic Process Research & Development, 2002, 6, 777-781).

Se puede preparar el compuesto de fórmula (V), que es 4-cloro-3-trifluorometil-fenilisocianato, tal como se describe en el documento WO 00/42012.

15 **Abreviaturas:**

DCI	ionización química directa (en EM)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
IE	ionización por electropulverización (en EM)
h	hora(s)
min	minuto(s)
p.f.	punto de fusión
EM	espectrometría de masas
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear

THF tetrahidrofurano

Ejemplos de trabajo

Se registraron espectros de RMN de ^1H a temperatura ambiente usando espectrómetros de Bruker. Se usó dimetilsulfóxido deuterado como disolvente incluyendo tetrametilsilano como patrón interno (si no se menciona de otro modo).

Se registraron espectros de EM usando espectrómetros de Waters y Applied Biosystems. Está indicada la intensidad de señal relativa (en porcentaje en base al pico base).

La HPLC se llevó a cabo usando HP 1100 de Hewlett Packard. Las condiciones definidas están indicadas en los ejemplos de trabajo respectivos.

Preparación de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida, su clorhidrato y su monohidrato

Etapas 1:

15 Clorhidrato de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida:

Se cargaron 420 g de una solución de 4-cloro-N-metilpiridina-2-carboxamida (preparada de acuerdo con el documento WO2006/034796) en tolueno (aprox. al 30 % p/p) y 48,8 g de etanol en un matraz de reacción. Se añadieron 67,2 g de cloruro de acetilo con agitación en un grado tal que la temperatura de la mezcla de reacción no excediera de 30 °C. Después de 20 agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante 1,5 h se separó el producto por filtración, se lavó con tolueno (212 g) y se secó a presión reducida (30 °C, 8.000 pascales (80 mbar)). De este modo, se obtuvieron 156 g (rendimiento cuantitativo) de clorhidrato de 4-cloro-N-metil-piridina-2-

carboxamida.

P.f.: 173,5-174,5 °C

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,93 (d, 3H), 7,79-7,97 (m, 1H), 8,13-8,26 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,03 (s. a., 1H), 13,16 (s. a., 1H).

5 EM [DCI, NH_3]: $m/e = 171$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (M = base libre).

HPLC: fase estacionaria: Nucleodur Gravity C18 (150 mm de longitud, 3 mm de DI, 3,0 μm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,15 g de hidrogenofosfato de di-amonio + 0,68 ml de ácido o-fosfórico (al 85 % en agua)/1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 254 nm;
10 temperatura del horno: 45 °C, volumen de inyección: 3 μl , flujo: 0,5 ml/min; gradiente lineal: 5% de B $\rightarrow$ 80% de B (20 min.), 10 minutos de tiempo de mantenimiento al 80 % de B; pureza: > 98 % (Tr = 17,9 min.).

Etapas 2:

4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida

15 Procedimiento 2a:

Se cargó un matraz de reacción con agitador con 41,4 g de clorhidrato de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida y 100 g de tolueno como disolvente. Después de la adición de 68,4 g de agua y 19,6 g de una solución de hidróxido de sodio acuoso (45 % p/p), se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos.
20 Se separaron las dos fases y se desechó la fase acuosa. Se concentró la fase orgánica por destilación a vacío y se sustituyó el tolueno por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) proporcionando una solución de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida en 1-metil-2-pirrolidinona.

Se cargó un segundo matraz de reacción con agitador con 26,7 g de 4-
25 amino-3-fluorofenol y 100 g de 4-metil-2-pentanona. Calentando a reflujo y

agitando adicionalmente durante 1 hora se eliminó el agua por destilación azeotrópica. Después se retiró el exceso de 4-metil-2-pentanona por destilación a vacío y se sustituyó por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) preparando una solución que contenía el compuesto de imina de acuerdo con la fórmula (III). A la mezcla
5 de reacción resultante se añadió la solución de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida en 1-metil-2-pirrolidinona. Se calentó la mezcla de reacción hasta aproximadamente 100 °C. Se añadieron gota a gota 123,2 g de t-butoxido de potasio en tetrahidrofurano (20 % p/p) (en aproximadamente 70 minutos) mientras se retiraba el tetrahidrofurano por destilación. Después se agitó la
10 mezcla de reacción durante 3 horas adicionales a 100 °C completando la reacción. Después de ajustar a 80 °C se añadieron 350 ml de tolueno, 392 ml de agua y 8 g de ácido acético. Se agitó la mezcla durante 10 minutos a 80 °C, se enfrió hasta 50 °C y se sembró con cristales de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida. Después de enfriar a 0 °C se agitó la
15 suspensión durante aproximadamente 30 minutos. Se separó el producto por filtración, se lavó con metanol/agua (1:3 v/v, 144 ml) y se secó a presión reducida (30 °C, 8.000 pascales (80 mbar)). De este modo, se obtuvieron 40,7 g (78 % del valor teórico) de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida como cristales marrones.

20 P.f.: 140,5-141,2 °C

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,86 (d, 3H), 5,24-5,35 (s, 2H), 6,80-6,86 (m, 1H), 6,89-6,99 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,75-8,85 (m, 1H).

EM [ES]: $m/e = 262$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 HPLC: fase estacionaria: Agilent Zorbax SB-AQ (150 mm de longitud, 3

mm de DI, 3,5 μ m de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,40 g de hidrogenofosfato de di-potasio + 5,8 ml de ácido o-fosfórico (8,5 % en agua)/1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 268 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 μ l, flujo: 0,8 ml/min; gradiente lineal en
5 dos etapas: 10 % de B $\rightarrow$ 37 % de B (10 min.), 37 % de B $\rightarrow$ 80 % de B (10 min.), 10 minutos de tiempo de mantenimiento al 80 % de B; pureza: > 97 % (Tr = 9,2 min.).

Procedimiento 2b:

Se cargó un matraz de reacción con agitador con 41,4 g de clorhidrato
10 de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida y 100 g de tolueno como disolvente. Después de la adición de 68,4 g de agua y 19,6 g de una solución de hidróxido de sodio acuoso (45 % p/p), se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se separaron las dos fases y se desechó la fase acuosa. Se concentró la fase orgánica por destilación a vacío y se sustituyó tolueno por 1-metil-2-
15 pirrolidinona (70 g) proporcionando una solución de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida en 1-metil-2-pirrolidinona.

Se cargó un segundo matraz de reacción con agitador con 26,7 g de 4-amino-3-fluorofenol y 100 g de 3-metil-2-butanona. Calentando a reflujo y agitando adicionalmente durante 3 horas, se eliminó el agua por destilación
20 azeotrópica. Después, se retiró el exceso de 3-metil-2-butanona por destilación a vacío y se sustituyó por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) preparando una solución que contenía el compuesto de imina de acuerdo con la fórmula (III). A la mezcla de reacción resultante se añadió la solución de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida en 1-metil-2-pirrolidinona. Se calentó la mezcla de reacción hasta
25 aproximadamente 100 °C. Se añadieron gota a gota 123,2 g de t-butoxido de

potasio en tetrahidrofurano (20 % p/p) (en aproximadamente 3 horas) mientras se retiraba el tetrahidrofurano por destilación. Después se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 horas adicionales a 100 °C completando la reacción. Después de ajustar a 80 °C se añadieron 350 ml de tolueno, 392 ml de agua y 8 g de ácido acético. Se agitó la mezcla durante 10 minutos a 80 °C, se enfrió hasta 50 °C y se sembró con cristales de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida. Después de enfriar a 0 °C se agitó la suspensión durante aproximadamente 30 minutos. Se separó el producto por filtración, se lavó con metanol/agua (1:3 v/v, 144 ml) y se secó a presión reducida (30 °C, 8.000 pascales (80 mbar)). De este modo, se obtuvieron 44,4 g (84 % del valor teórico) de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida como cristales marrón claro.

P.f.: 142,2-142,8 °C

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,83 (d, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,71-8,87 (m, 1H).

EM [ES]: $m/e = 262$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC: fase estacionaria: Agilent Zorbax SB-AQ (150 mm de longitud, 3 mm de DI, 3,5 μm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,40 g de hidrogenofosfato de di-potasio + 5,8 ml de ácido o-fosfórico (8,5 % en agua)/1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 268 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 μl , flujo: 0,8 ml/min; gradiente lineal en dos etapas: 10 % de B $\rightarrow$ 37 % de B (10 min.), 37 % de B $\rightarrow$ 80 % de B (10 min.), 10 minutos de tiempo de mantenimiento al 80 % de B; pureza: > 99 % (Tr = 9,1 min.).

Procedimiento 2c:

- Se cargó un matraz de reacción con agitador con 41,4 g de clorhidrato de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida y 100 g de tolueno como disolvente. Después de la adición de 68,4 g de agua y 19,6 g de una solución de hidróxido de sodio acuoso (45 % p/p), se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se separaron las dos fases y se desechó la fase acuosa. Se concentró la fase orgánica por destilación a vacío y se substituyó el tolueno por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) proporcionando una solución de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida en 1-metil-2-pirrolidinona.
- Se cargó un segundo matraz de reacción con agitador con 26,7 g de 4-amino-3-fluorofenol, 73 g de ciclohexano y 20,6 g de ciclohexanona. Calentando a reflujo y agitando adicionalmente durante 3 horas, se eliminó el agua por destilación azeotrópica. Después, se retiraron el disolvente ciclohexano y el exceso de ciclohexanona por destilación a vacío y se substituyeron por 1-metil-2-pirrolidinona (70 g) preparando una solución que contenía el compuesto de imina de acuerdo con la fórmula (III). A la mezcla de reacción resultante se añadió la solución de 4-cloro-N-metil-piridina-2-carboxamida en 1-metil-2-pirrolidinona. Se calentó la mezcla de reacción hasta aproximadamente 100 °C. Se añadieron gota a gota 126 g de t-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (20 % p/p) (en aproximadamente 40 minutos) mientras que se retiraba el tetrahidrofurano por destilación. Después se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas adicionales a 100 °C completando la reacción. Después de ajustar a 80 °C se añadieron 350 ml de tolueno, 392 ml de agua y 8 g de ácido acético. Se agitó la mezcla durante 10 minutos a 80 °C, se enfrió hasta 50 °C y se sembró con cristales de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-

N-metilpiridina-2-carboxamida. Después de enfriar hasta 3 °C, se agitó la suspensión durante aproximadamente 30 minutos. Se separó el producto por filtración, se lavó con metanol/agua (1:3 v/v, 144 ml) y se secó a presión reducida (30 °C, 8.000 pascales (80 mbar)). De este modo, se obtuvieron 40,2 g (76 % del valor teórico) de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida como cristales marrón claro.

P.f.: 141 °C

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,83 (d, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,71-8,87 (m, 1H).

EM [ES]: m/e = 262 [M+H]⁺

HPLC: fase estacionaria: Agilent Zorbax SB-AQ (150 mm de longitud, 3 mm de DI, 3,5 µm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,40 g de hidrogenofosfato de di-potasio + 5,8 ml de ácido o-fosfórico (8,5 % en agua)/1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 268 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 µl, flujo: 0,8 ml/min; gradiente lineal en dos etapas: 10 % de B→37 % de B (10 min.), 37 % de B→80 % de B (10 min.), 10 minutos de tiempo de mantenimiento al 80 % de B; pureza: > 98 % (Tr = 9,1 min.).

20 Etapa 3:

Monohidrato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida

Se cargó un matraz de reacción con agitador con 20,0 g de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida y 180 g de tetrahidrofurano como

disolvente. Se añadió gota a gota una solución de 18,7 g de 4-cloro-3-trifluorometil-fenilisocianato y 21,1 g de tolueno en aproximadamente 90 minutos a temperatura ambiente. Se agitó la solución resultante durante 3 horas hasta completar la reacción. Después de esto, se añadieron 30 g de tetrahidrofurano y 7,8 g de metanol a la mezcla de reacción. A continuación, se añadieron gota a gota 9,0 g de cloruro de acetilo en 15 minutos a la mezcla de reacción. Después de agitar adicionalmente durante aproximadamente 2 horas, se filtró la suspensión y se lavó el sólido con tetrahidrofurano (18,2 g) y acetona (136,4 g). Se añadió el sólido a una mezcla de acetona (268,6 g), agua (55,8 g) y una solución de hidróxido de sodio acuoso (8,2 g, 45 % p/p) a 40 °C. Se agitó la mezcla durante 30 minutos adicionales. Después, se inició la cristalización sembrando con cristales de monohidrato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida. Después de enfriar hasta 20 °C se añadieron 31,6 g de agua. Se enfrió la suspensión hasta aproximadamente 3 °C y se agitó durante 30 minutos. Se separó el producto por filtración; se lavó con una mezcla fría de acetona (106 g) y agua (44 g) y se secó a presión reducida (30 °C, 8.000 pascales (80 mbar)). De este modo, se obtuvieron 31,8 g (83 % del valor teórico) de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida como cristales blancos.

RMN de ^1H (500 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 2,94 (s, 3H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,15-8,20 (m, 1H), 8,46-8,51 (m, 1H).

EM [ES]: $m/e = 483$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC: fase estacionaria: Eclipse XDB-C8 (150 mm de longitud, 2,1 mm

de DI, 3,5 µm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,0 g de sal sódica de ácido hexano-1-sulfónico + 1,0 ml de ácido trifluoroacético/1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 232 nm; temperatura del horno: 43 °C, volumen de inyección: 3 µl, flujo: 0,5 ml/min; gradiente lineal en 3 etapas: 5 %
 5 de B→36 % de B (14,5 min.), 36 % de B→44 % de B (6 min.), 44 % de B→80 % de B (9,5 min.), 10 minutos de tiempo de mantenimiento al 80 % de B; pureza: > 99,5 % (Tr = 25,7 min.), subproductos potenciales relevantes: 4-amino-3-fluorofenol a TRR (tiempo de retención relativo) de 0,10: normalmente < 0,01 % (2,6 min.), 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida
 10 TRR 0,37: normalmente < 0,01 % (9,5 min.); TRR 0,46 (4-(3-fluoro-4-{{2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]amino}fenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): normalmente < 0,15 % (11,7 min.); TRR 0,69 (4-(3-fluoro-4-{{2-fluoro-4-{{2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil}carbamoil]amino}fenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): normalmente < 0,15 % (17,7 min.).

15 HPLC (procedimiento de análisis de trazas para cuantificación de 4-amino-3-fluorofenol): fase estacionaria: X-Bridge Shield C18 (150 mm de longitud, 3,0 mm de DI, 3,5 µm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,5 g de dihidrogenofosfato de potasio + 0,5 g de hidrogenofosfato de dipotasio 1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 228 nm; temperatura del horno:
 20 50 °C, volumen de inyección: 3 µl, flujo: 1,0 ml/min; 5 minutos de tiempo de mantenimiento al 5 % de B, gradiente lineal en 1 etapa: 5 % de B→80 % de B (10 min.), Tr de 4-amino-3-fluorofenol: 1,7 min., cuantificación frente a patrón externo de 4-amino-3-fluorofenol.

HPLC (procedimiento de análisis de trazas para cuantificación de 4-(4-
 25 amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): fase estacionaria: X-

Bridge Shield C18 (150 mm de longitud, 3,0 mm de DI, 3,5 μ m de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,5 g de dihidrogenofosfato de potasio + 0,5 g de hidrogenofosfato de dipotasio 1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 228 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 μ l, flujo: 1,0 ml/min; gradiente lineal en 1 etapa: 8 % de B $\rightarrow$ 80 % de B (15 min.), Tr de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida: 7,0 min., cuantificación frente a patrón externo de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida.

Etapas 4:

10 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida

Se secaron 10,2 g de monohidrato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida a presión reducida (2.100 pascales (21 mbar)) a 90 °C durante 3 horas. De este modo, se obtuvieron 9,8 g de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]-amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridina-2-carboxamida como cristales blancos.

P.f. 187-188 °C

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_4): δ [ppm] = 2,94 (s, 3H), 6,94-7,13 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,45-8,53 (m, 1H).

EM [ES]: m/e = 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC: fase estacionaria: Eclipse XDB-C8 (150 mm de longitud, 2,1 mm de DI, 3,5 μ m de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,0 g de sal sódica de ácido hexano-1-sulfónico + 1,0 ml de ácido trifluoro acético/1 l de agua; fase

- móvil B: acetonitrilo; detección UV a 232 nm; temperatura del horno: 43 °C, volumen de inyección: 3 µl, flujo: 0,5 ml/min; gradiente lineal en 3 etapas: 5 % de B→36 % de B (14,5 min.), 36 % de B→44 % de B (6 min.), 44 % de B→80 % de B (9,5 min.), 10 minutos de tiempo de mantenimiento al 80 % de B;
- 5 pureza: > 99,5 % (Tr = 25,2 min.), subproductos potenciales relevantes: 4-amino-3-fluorofenol a TRR (tiempo de retención relativo) de 0,10: normalmente < 0,01 % (2,5 min.), 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida TRR 0,36: normalmente < 0,01 % (9,1 min.); TRR 0,46 (4-(3-fluoro-4-{{2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]amino}fenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida):
- 10 normalmente < 0,15 % (11,3 min.); TRR 0,69 (4-(3-fluoro-4-{{2-fluoro-4-{{2-(metilcarbamoil)piridin-4-il]oxi}fenil}carbamoilamino}fenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): normalmente < 0,15 % (17,2 min.).

HPLC (procedimiento de análisis de trazas para cuantificación de 4-amino-3-fluorofenol): fase estacionaria: X-Bridge Shield C18 (150 mm de longitud, 3,0 mm de DI, 3,5 µm de tamaño de partícula); fase móvil A: 1,5 g de dihidrogenofosfato de potasio + 0,5 g de hidrogenofosfato de dipotasio 1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 228 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 µl, flujo: 1,0 ml/min; 5 minutos de tiempo de mantenimiento al 5 % de B, gradiente lineal en 1 etapa: 5 % de B→80 % de B

15 (10 min.), Tr de 4-amino-3-fluorofenol: 1,7 min., cuantificación frente a patrón externo de 4-amino-3-fluorofenol.

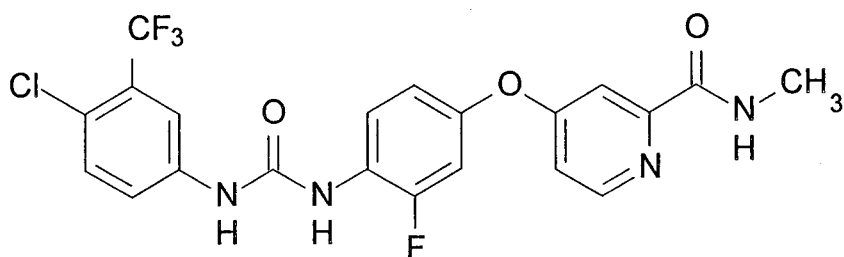
HPLC (procedimiento de análisis de trazas para cuantificación de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida): fase estacionaria: X-Bridge Shield C18 (150 mm de longitud, 3,0 mm de DI, 3,5 µm de tamaño de

25 partícula); fase móvil A: 1,5 g de dihidrogenofosfato de potasio + 0,5 g de

hidrogenofosfato de dipotasio 1 l de agua; fase móvil B: acetonitrilo; detección UV a 228 nm; temperatura del horno: 50 °C, volumen de inyección: 3 µl, flujo: 1,0 ml/min; gradiente lineal en 1 etapa: 8 % de B→80 % de B (15 min.), Tr de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida: 7,0 min.,
5 cuantificación frente a patrón externo de 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)-N-metilpiridina-2-carboxamida.

REIVINDICACIONES

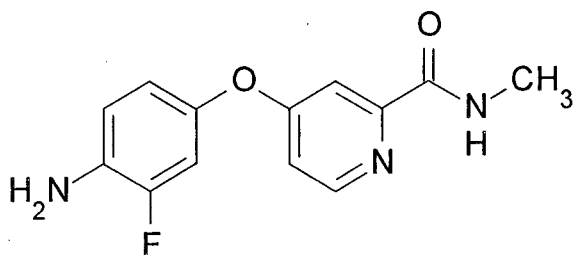
1. Un procedimiento para la preparación del monohidrato del compuesto de fórmula (I)



5

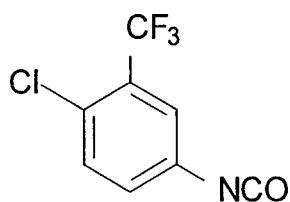
(I),

tratando el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

con el compuesto de fórmula (V)

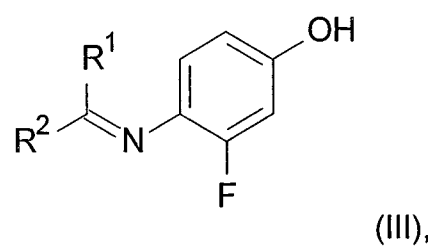


(V)

- 10 en una mezcla de reacción y posteriormente se trata el compuesto de fórmula (I) disuelto con un ácido para formar una sal del compuesto de fórmula (I) que precipita en la solución que contiene el compuesto de fórmula (I) disuelto, y después se trata la sal del compuesto de fórmula (I) con una solución básica acuosa para precipitar el monohidrato del compuesto de fórmula (I).

15

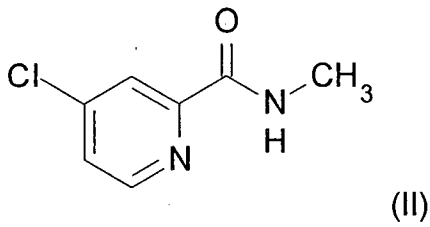
2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el monohidrato del compuesto de fórmula (I) precipita a una temperatura de 35 °C a 45 °C.
- 5 3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2 para la preparación del compuesto de fórmula (I) en el que el monohidrato se seca a presión reducida hasta que se forma el compuesto de fórmula (I).
- 10 4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el ácido se genera *in situ* en la mezcla de reacción después de que se forme el compuesto de fórmula (I) añadiendo a la mezcla de reacción una sustancia prótica y un precursor de ácido.
- 15 5. El procedimiento de la reivindicación 4 en el que el ácido se genera *in situ* en la mezcla de reacción después de que se forme el compuesto de fórmula (I) añadiendo a la mezcla de reacción un alcohol y un cloruro de acilo.
- 20 6. El procedimiento de la reivindicación 5 en el que el alcohol es etanol y el cloruro de acilo es cloruro de acetilo.
7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que el compuesto de fórmula (IV) se prepara haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III)



5 en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-
butilo, sec-butilo, terc-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, *n*-
hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo,

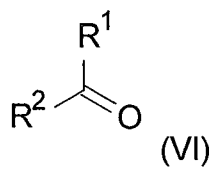
o

R¹ y R² están unidos y tomados conjuntamente con el átomo de carbono
al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 7 miembros,
con el compuesto de fórmula (II)



10 en presencia de una base, seguido por la adición de un ácido para liberar
el compuesto de fórmula (IV).

8. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que el compuesto de fórmula
15 (III) se usa en una solución de un disolvente orgánico adecuado y se
forma haciendo reaccionar 4-amino-3-fluorofenol con el compuesto de
fórmula (VI)



en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo
constituido por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-
butilo, sec-butilo, terc-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, *n*-
hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo,

5 o

R¹ y R² están unidos y tomados conjuntamente con el átomo de carbono
al que están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 7 miembros.

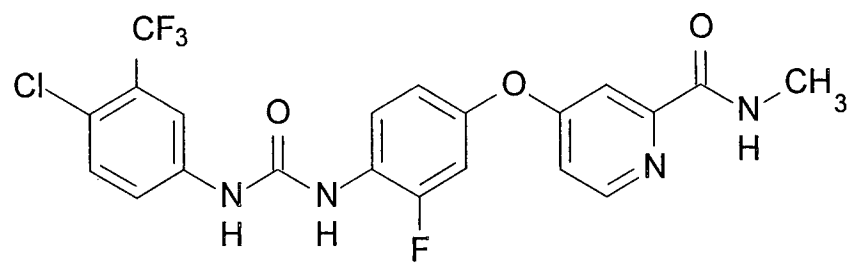
9. El procedimiento de la reivindicación 7 ó 9, en el que el compuesto de
10 fórmula (II) se usa en una solución de un disolvente orgánico adecuado,
solución que se prepara por neutralización de la sal de ácido clorhídrico
del compuesto de fórmula (II) con una base.

10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 en el que el
15 compuesto de fórmula (II) se disuelve en un disolvente orgánico
adecuado, se trata con un ácido que se genera *in situ* añadiendo una
sustancia prótica y un precursor de ácido, se precipita como una sal del
compuesto de fórmula (II) y se neutraliza añadiendo una solución acuosa
de una base.

20

11. El procedimiento de la reivindicación 10 en el que la sustancia prótica es
un alcohol y el precursor de ácido es un cloruro de acilo.

12. El compuesto de fórmula (I)



(I),

5 su monohidrato o sal en una forma de pureza alta en la que el compuesto de fórmula (I), su monohidrato o su sal está contaminado con una o más sustancias anilínicas cada una en una cantidad desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,05 % en peso en base a la cantidad del compuesto de fórmula (I).

10 13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que el compuesto de fórmula (I), su monohidrato o sal está contaminado con 4-amino-3-fluorofenol y/o metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico cada uno en una cantidad desde el 0,0001 % hasta un máximo del 0,05 % en peso en base a la cantidad del compuesto de fórmula (I).

Procedimiento

RESUMEN

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-3-fluorofenoxi}-*N*-metilpiridina-2-carboxamida, sus sales y su monohidrato.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0063267

Bogotá D.C., Junio 13 de 2014 - 14:09:17

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	601660743	13/06/2014	2.772.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. Division exp. 12180992

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-180992- -00011-0000

Fecha: 2014-06-20 16:19:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 50 54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134597- -00000-0000

Fecha: 2014-06-20 16:19:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50 54

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

Junio 13 de 2014 - 14:09:22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0056297

Bogotá D.C., Mayo 28 de 2014 - 14:16:35

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	532921174	28/05/2014	4.772.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
3 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	93.000.00
				\$93.000.00

SON: **NOVENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. Division exp. 12180992

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-180992-00011-0000

Fecha: 2014-06-20 16:19:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 50 54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134597-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 16:19:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50 54

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

Mayo 28 de 2014 - 14:16:37

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICOPATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: **DIVISION EXP. 12 - 180.992** (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **BAYER HEALTHCARE LLC**

(72)Inventor(es): STIEHL, Juergen; HEILMANN, Werner; LOGERS, Michael; REHSE, Joachim; GOTTFRIED, Michael; WICHMANN, Saskia

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

Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		10004022.9		2010/04/15	)	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **15/11/2012**

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

Fecha de presentación de la solicitud: 08/04/2011

No. de solicitud **PCT/EP2011/055508**

(87) Publicación internacional:

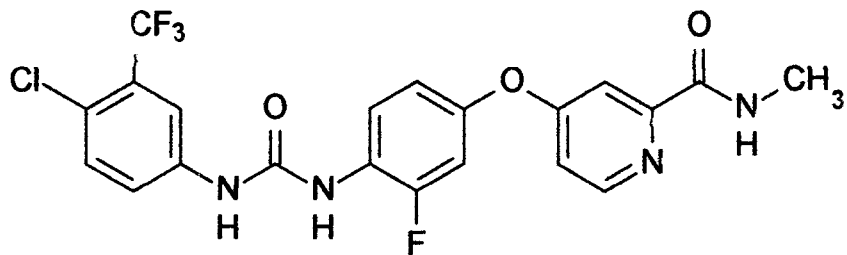
Fecha: **20/10/2011**

No. Publicación: **WO2011/128261 A1**

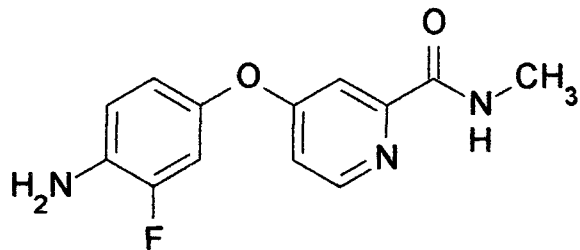
(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 4-{4-[[[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]AMINO]CARBONIL]AMINO]-3-FLUOROFENOXI}-N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA, SUS SALES Y SU MONOHIDRATO

(57) Resumen: Un procedimiento para la preparación del monohidrato del compuesto de fórmula (I), tratando el compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) en una mezcla de reacción y posteriormente se trata el compuesto de fórmula (I) disuelto con un ácido para formar una sal del compuesto de fórmula (I) que precipita en la solución que contiene el compuesto de fórmula (I) disuelto, y después se trata la sal del compuesto de fórmula (I) con una solución básica acuosa para precipitar el monohidrato **CONTINUA AL RESPALDO**

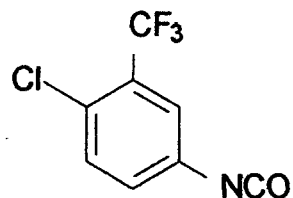
del compuesto de fórmula (I).



(I);



(IV);



(V)

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: **DIVISION EXP. 12 - 180.992**

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante (s) **BAYER HEALTHCARE LLC**

(72) Inventor(es) **STIEHL, Juergen; HEILMANN, Werner; LÖGERS, Michael; REHSE, Joachim; GOTTFRIED, Michael; WICHMANN, Saskia**

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

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		10004022.9		2010/04/15		EP

(85) Fecha inicio fase nacional: **15/11/2012**

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

Fecha de presentación de la solicitud: **08/04/2011**

No. de solicitud **PCT/EP2011/055508**

(87) Publicación internacional

Fecha: **20/10/2011** Fecha (dd/mm/aa)

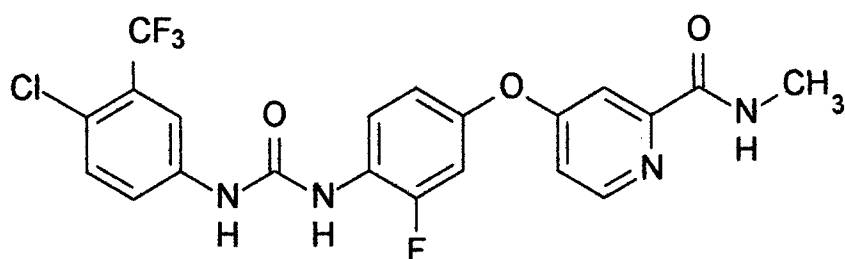
N° publicación: **WO2011/128261 A1**

(54) Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 4-{4-[[[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]AMINO]CARBONIL]AMINO]-3-FLUOROFENOXI}-N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA, SUS SALES Y SU MONOHIDRATO**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT	
(21) N° de solicitud: DIVISION EXP. 12 - 180.992 (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: BAYER HEALTHCARE LLC (71) Solicitante(s) STIEHL, Juergen HEILMANN, Werner LÖGERS, Michael REHSE, Joachim GOTTFRIED, Michael WICHMANN, Saskia	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais 10004022.9 2010/04/15 EP		(72) Inventor(es) JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 15/11/2012 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 28/11/2012 No. de solicitud PCT/EP2011/055508		(87) Publicación Internacional Fecha: 20/10/2011 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO2011/128261 A1	
(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 4-{4-[[[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]AMINO}CARBONIL]AMINO]-3-FLUOROFENOXI}-N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA, SUS SALES Y SU MONOHIDRATO			

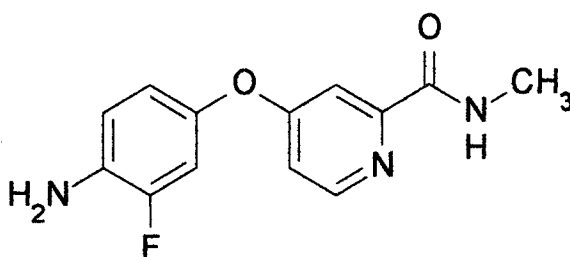
Resumen

Un procedimiento para la preparación del monohidrato del compuesto de fórmula (I)



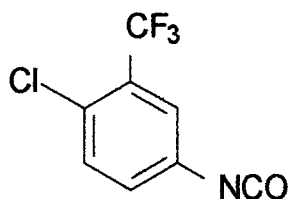
(I),

tratando el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

con el compuesto de fórmula (V)



(V)

en una mezcla de reacción y posteriormente se trata el compuesto de fórmula (I) disuelto con un ácido para formar una sal del compuesto de fórmula (I) que precipita en la solución que contiene el compuesto de fórmula (I) disuelto, y después se trata la sal del compuesto de fórmula (I) con una solución básica acuosa para precipitar el monohidrato del compuesto de fórmula (I).

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-134597- -00000-0000 Fecha: 2014-06-20 16:19:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 58 54
--	--

PATENTE DE INVENCION ☐ MODEL

☐ Indicación que se solicita una ☐ Datos de identificación del sc ☐ Descripción de la invención ☐ Dibujos de ser estos pertinenter ☐ Comprobante de pago de la: Completa ☐ Incompleta ☐	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-180992- -00011-0000 Fecha: 2014-06-20 16:19:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 851 DIVISIONAL Folios: 58 54
---	--

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 ☐	DIVISION EXP. 12-180-992
---	---------------------------------

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 ☐	
--	--