



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0611038-0 B1



(22) Data do Depósito: 24/05/2006

(45) Data de Concessão: 08/02/2022

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAR 4-(1,6-DIIDRO-6-OXO-2-PIRIMIDINIL)AMINO BENZONITRILA E COMPOSTO INTERMEDIÁRIO

(51) Int.Cl.: C07D 239/46; A61P 31/18.

(30) Prioridade Unionista: 26/05/2005 EP 05 104531.8; 31/05/2005 US 60/685,993.

(73) Titular(es): JANSSEN SCIENCES IRELAND UC.

(72) Inventor(es): DIDIER PHILIPPE ROBERT SCHILS; ALFRED ELISABETH STAPPERS.

(86) Pedido PCT: PCT EP2006062606 de 24/05/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/125809 de 30/11/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/11/2007

(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAR 4-(1,6-DIIDRO-6-OXO-2-PIRIMIDINIL)AMINO BENZONITRILA. A presente invenção refere-se a um processo para preparar 4-[(1,6-diidro-6-oxo-2-pirimidinil)-amino]benzonitrila (I) a partir de um éster de ácido 4-oxo-1,6-diidro-pirimidinilcarboxílico (II) ou a partir de um derivado de guanidina que é reagido com um éster de ácido alcóxi-metileno malônico para um éster (II) que é convertido a (I), cuja sequência de reação pode ser um procedimento de um pote.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA PREPARAR 4-(1,6-DIIDRO-6-OXO-2-PIRIMIDINIL)AMINO BENZONITRILA E COMPOSTO INTERMEDIÁRIO"**.

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção refere-se a um processo para preparar 4-[(1,6-diidro-6-oxo-2-pirimidinil)-amino]benzonitrila (I) partindo de um éster de ácido 4-oxo-1,6-diidro-pirimidinilcarboxílico (II) ou partindo de um derivado de guanidina que é reagido com um éster de ácido alcóxi-metileno malônico a um éster (II) que é convertido em (I), cuja a sequência de reação pode ser um procedimento de um pote.

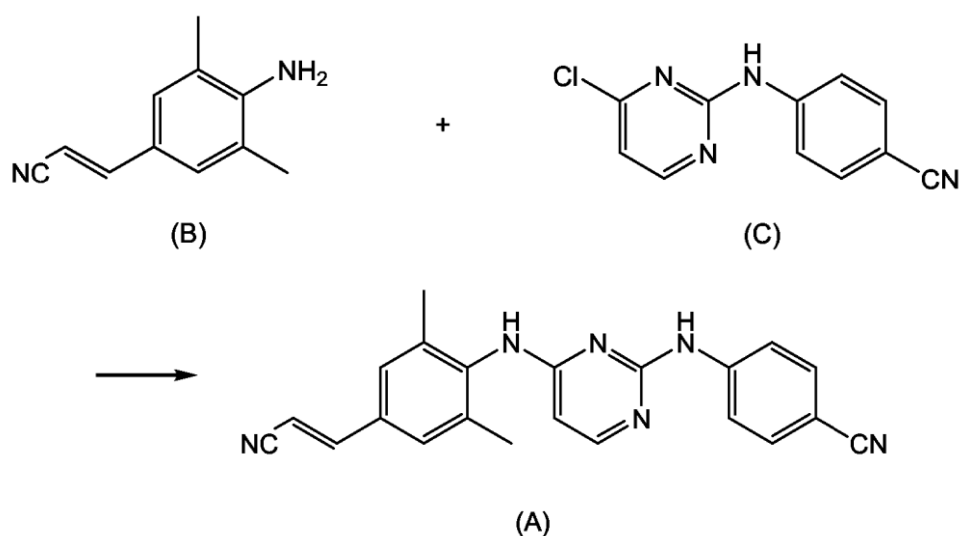
Antecedentes da Invenção

[0002] O vírus que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é geralmente conhecido como um vírus de imunodeficiência humano (HIV). A extensão do HIV foi causada e continua a causar sérios problemas de saúde em todo mundo. Vários fármacos inibidores de HIV foram desenvolvidos, os quais atualmente são empregados para combater o vírus. Estes fármacos têm provado ser eficazes na supressão do vírus, em particular, quando empregados em terapia de combinação. Entretanto, nenhuma terapia é capaz de eliminar completamente o vírus do corpo.

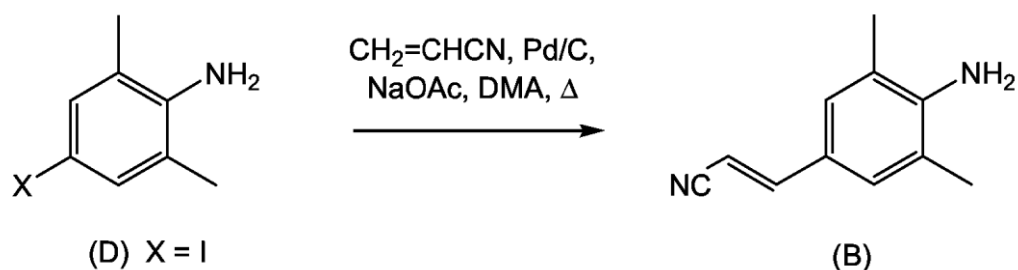
[0003] Várias classes de inibidores de HIV estão presentemente disponíveis e novas classes estão sendo exploradas. Uma tal classe é aquela dos inibidores de transcriptase reversa de não nucleosídeo (NNRTIs). Esta classe compreende vários fármacos que são empregados em terapia anti-HIV enquanto outros NNRTIs estão em vários estágios de desenvolvimento. Um destes é o composto 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrila, da mesma forma conhecido como TMC278. Este composto, suas propriedades bem como vários métodos sintéticos para sua preparação

foram descritos em WO-03/16306. TMC278, que atualmente está em desenvolvimento clínico, não mostra apenas atividade pronunciada contra vírus tipo silvestre, porém, da mesma forma contra muitas variantes mutadas.

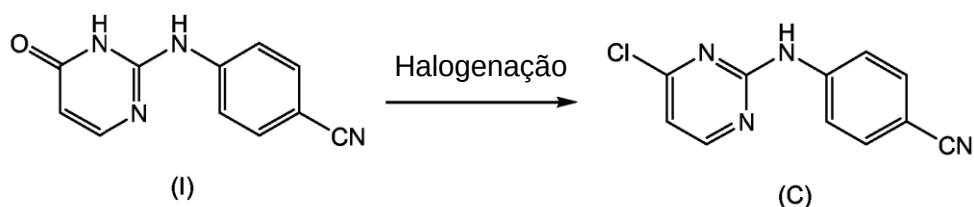
[0004] Conseqüentemente, há uma necessidade de produzir quantidades maiores deste ingrediente ativo com base em processos que fornecem o produto em rendimento alto e com um grau alto de pureza. Uma estratégia de síntese que foi desenvolvida para preparar este composto envolve acoplar (E)-4-amino-3,5-dimetilcinamonitrila (B) com anilinpirimidina (C) para obter TMC278 como esboçado no seguinte esquema de reação, em que o composto de TMC278 é representado pela fórmula (A).



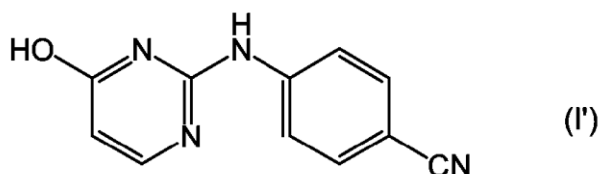
[0005] A preparação do intermediário (B) foi descrita em WO-04/016581 visto que compreendendo acoplar 4-iodo-2,6-dimetilanilina (D) (X = I) com acrilonitrila na presença de paládio em carvão, acetato de sódio como uma base e dimetilacetamida como um solvente.



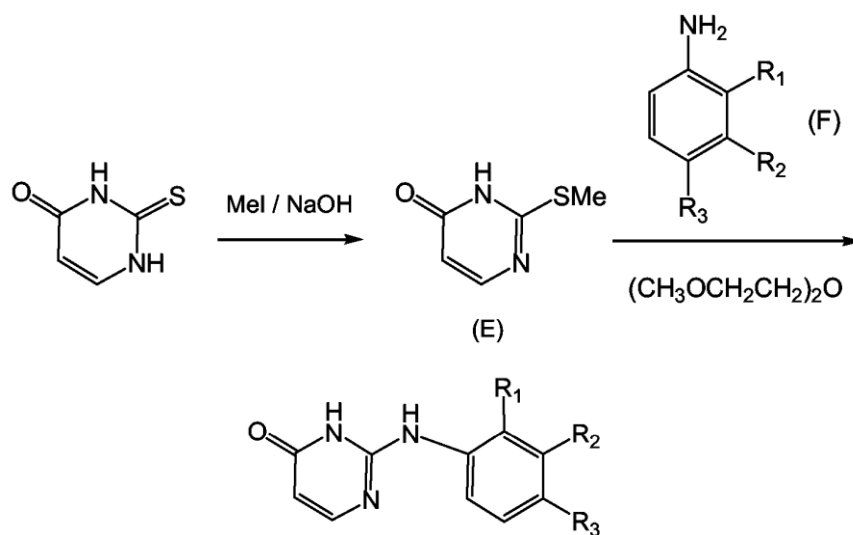
[0006] A preparação do intermediário (C) por um lado foi descrita em WO-03/16306 quando compreendendo uma reação de halogenação de 4-oxo-1,6-diidro-pirimidina (I), em particular com POCl_3 .



[0007] O composto (I), que às vezes é representado por sua forma tautomérica (I'):



pode ser preparado seguindo o procedimento descrito em Synthetic Communications, 27(11), 1943-1949 (1997):



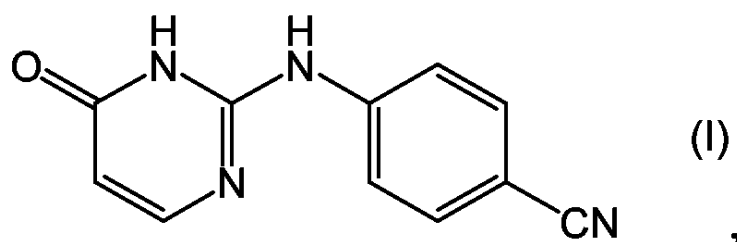
[0008] A reação de (E) com (F) resulta na liberação de mercaptano de metila, um composto tóxico e extremamente odorífero, que pode ser cheirado em concentrações tão baixas quanto 2 ppb. A remoção completa deste mercaptano, portanto, é uma exigência, propondo um desafio de purificação muito difícil. Isto torna este processo não prático para produção em grande escala.

[0009] WO-00/27825 descreve na p.14 a síntese de análogos estruturais do composto (I) suportando um substituinte de Y na posição 5 e um substituinte de Q na posição 6 da porção de pirimidina. O grupo Y nestes análogos estruturais não pode ser hidrogênio e, em particular, pode ser halogênio e nunca pode ser um grupo éster de carboxila quando requerido no processo da presente invenção. Além disso, a síntese descrita nesta referência necessita de uma etapa de descarboxilação, que é essencial no processo da presente invenção.

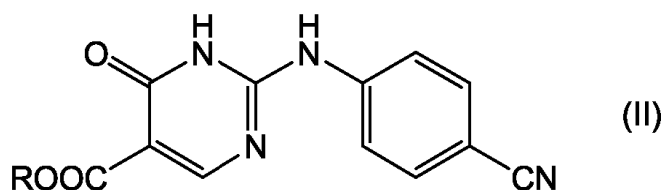
[00010] Embora o processo da técnica anterior anteriormente mencionado por meio de intermediários (E) e (F) possa ser útil para preparar quantidades pequenas do produto desejado da fórmula (I), há uma necessidade quanto a um processo que pode ser graduado para a produção de multiquilograma e quantidades maiores, que é reproduzível, de ser econômico e através da qual o produto final é obtido em rendimento alto e com um grau alto de pureza. Fornecer um tal processo é um objetivo da presente invenção.

Sumário da Invenção

[00011] A presente invenção envolve um processo para preparar um intermediário na síntese de TMC278, em particular envolve um processo para preparar um composto da fórmula:

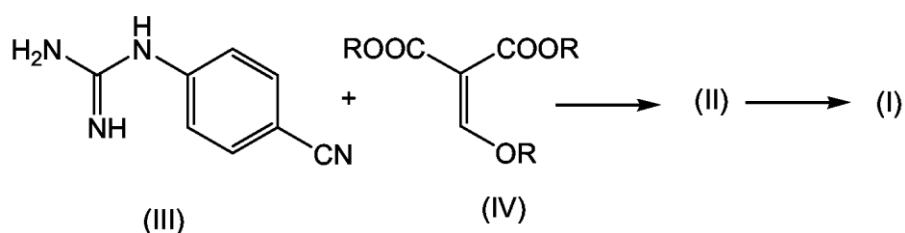


em que o composto da fórmula (I) é preparado por desalcoxicarbonilação de um éster de ácido 4-oxo-1,6-diidro-pirimidinil carboxílico da fórmula (II):



em que R é C₁₋₄alquila.

[00012] Em um outro aspecto, a invenção envolve um processo para preparar o composto da fórmula (I), como especificado acima, em que o composto da fórmula (I) é preparado por condensação de um derivado de guanidina da fórmula (III) com um éster de ácido alcoximetileno malônico da fórmula (IV), desse modo, obtendo um intermediário (II), como especificado acima, que é desalcoxicarboxilado para obter o produto final desejado da fórmula (I), como esboçado no seguinte esquema de reação em que cada R, independentemente dos outros radicais R, representa C₁₋₄ alquila:



[00013] Em uma modalidade, a conversão de (III) em (II) para obter (I) é conduzida em um procedimento de um pote, sem isolamento do intermediário (II).

Descrição Detalhada da Invenção

[00014] TMC278 ocorre em formas estereoisoméricas, mais em particular como formas isoméricas E e Z. A forma preferida de TMC278 é o isômero E, isto é, (E)-4-[[4-[[4-(2-ciano-etenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrila (em seguida denominado E-TMC278). O outro isômero é o isômero Z de TMC278, isto é, (Z)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrila (que é referido como Z-TMC278). Assim que a referência é feita aqui para 'TMC278', a forma E refere-se a, bem como

qualquer mistura de ambas as formas que predominantemente contêm a forma E, por exemplo, pelo menos 80%, em particular pelo menos 90%, mais em particular pelo menos 95%, ou ainda pelo menos 99% da forma E.

[00015] O composto (I) ocorre em duas formas tautoméricas, isto é, aqueles tendo estrutura (I) e (I'). Para o propósito desta descrição e reivindicações, as estruturas (I) e (I') devem ser consideradas como referindo-se à mesma entidade química e ambas (I) e (I') devem ser consideradas como representações equivalentes desta entidade química.

[00016] Quando aqui empregado, cada radical R, independentemente dos outros, representa C₁₋₄alquila. O último define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono tais como metila, etila, 1-propila, 2-propila, 1-butila, 2-butila, 2-metil-1-propila, 2-metil-2-propila. De interesse particular são os radicais de C₁₋₄alquila em que o átomo de carbono ligado ao átomo de oxigênio forma um grupo metileno. C₁₋₄ alquila é preferivelmente uma C₁₋₄alquila linear (isto é, n.C₁₋₄alquila tal como n.propila). Mais preferivelmente, cada R é, independentemente, selecionado a partir de metila e etila. Em uma modalidade, todos os radicais R são metila, em outra modalidade todos os radicais R são etila.

[00017] A conversão de (II) para (I) envolve uma reação de desalcoxicarbonilação com a expulsão de CO₂. Esta reação pode ser realizada sob as condições descritas por Krapcho (vide, por exemplo, Krapcho e outros J. Org. Chem., 43, 138-147 (1978); Krapcho, *Synthesis*, 805-822, 893-914 (1982)).

[00018] Em modalidades preferidas, a reação é conduzida na presença de um sal adequado da fórmula MX em que M é um metal, um amônio ou cátion de amônio substituído, e X é um ânion tendo propriedades nucleofílicas. M, por exemplo, pode ser um íon de metal alcali-

no-terroso ou metal alcalino, por exemplo, um íon de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio. Amônio ou amônio substituído compreende, por exemplo, NH_4^+ , amônio quaternário em que o amônio é substituído com alquila (preferivelmente C_{1-4} alquila) e/ou benzila, por exemplo, tetra n.butilamônio, trimetil benzil amônio, tributil benzilamônio. Grupos X adequados são os ânions de haleto, em particular, cloreto e brometo; ânions de ácido carboxílico, em particular, C_{1-4} alquilcarboxilatos, tal como acetato ou propionato; cianeto. Preferidos são cloreto, brometo, acetato e cianeto, acetato sendo particularmente preferidos. De interesse particular são os sais de metal alcalino dos ânions anteriormente mencionados. Exemplos particulares de sais MX que podem ser empregados são cianeto de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, brometo de sódio, cianeto de potássio, acetato de potássio, cloreto de potássio, brometo de potássio, acetato de tetra n.butilamônio, cianeto de tetra n.butilamônio.

[00019] A conversão de (II) para (I) pode ser conduzida em um solvente inerte de reação adequada, solventes preferidos sendo os solventes apróticos dipolares tais como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), triamida de ácido hexametilfosfórico (HMPT), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrila e similares, incluindo misturas destes. Um solvente particularmente preferido é NMP.

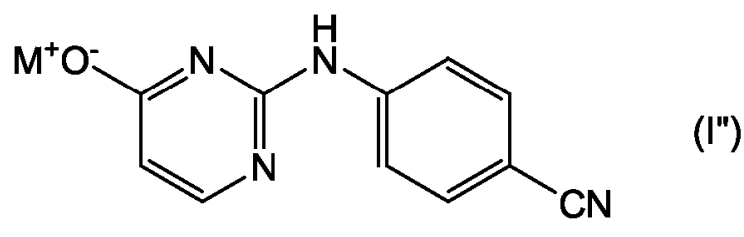
[00020] Em uma maneira preferida de realizar o processo desta invenção, a reação de desalcoxycarbonilação de (II) é realizada em NMP na presença de um sal de acetato, por exemplo, acetato de potássio, em particular, acetato de sódio. Esta maneira particular de realizar uma reação de desalcoxycarboxilação não foi até agora descrita na literatura e mostrou ser muito eficaz .

[00021] A reação de desalcoxycarboxilação pode ser conduzida em temperatura elevada, por exemplo, em uma temperatura na faixa de

cerca de 130°C a temperatura de refluxo da mistura de reação, em particular, na faixa de cerca de 140°C a cerca de 170°C, mais em particular na faixa de cerca de 140°C a cerca de 160°C. Preferivelmente, a reação de desalcoxicarboxilação é conduzida durante um certo período de tempo, tal como de cerca de 24 - 120 horas, ou mais em particular de cerca de 24 - 48 horas, ou mais em particular de cerca de 24 - 36 horas. Em uma modalidade, a reação é conduzida em pressão aumentada, desse modo, permitindo temperaturas ainda mais altas tal como até cerca de 200°C ou por aquecimento em microondas. Isto permite o tempo de reação ser reduzido para períodos de tempo de várias horas, por exemplo, cerca de 2 - 6 horas.

[00022] Em particular, as condições de reação preferidas mencionadas acima, isto é, conduzir a reação em NMP com um sal de acetato tal como acetato de sódio ou potássio, permite o uso de aquecimento em microondas ou o uso de pressão aumentada e temperaturas mais altas como mencionado acima, desse modo, reduzindo o tempo de reação enquanto ainda obtendo o produto final desejado em pureza e rendimento altos.

[00023] No final da desalcoxicarbonilação, um ácido pode ser adicionado à mistura de reação. O ácido, preferivelmente, é adicionado quando a etapa de desalcoxicarbonilação é concluída. O ácido que é adicionado, preferivelmente, um ácido orgânico tal como um ácido alquilcarbônico, em particular, um ácido C₁₋₄alquilcarbônico, por exemplo, ácido acético ou propiônico. Sem estar ligado à teoria, é assumido que a adição de ácido decompõe o sal de pirimidinilóxido da fórmula



em que M é como definido acima, para obter o produto final desejado

da fórmula (I). O ácido, preferivelmente, é adicionado à mistura de reação sendo em temperatura aumentada tal como na faixa de cerca de 100°C a cerca de 150°C, em particular de cerca de 120°C a cerca de 140°C.

[00024] O rendimento pode também ser otimizado administrando-se o produto resultante em um álcool inferior tal como um C₁₋₄álcool, preferivelmente, etanol e aquecendo-se, preferivelmente refluxando-se a mistura de álcool durante um período que pode variar de um acoplamento de minutos a algumas horas, por exemplo, de cerca de 10 minutos a cerca de 3 horas, em particular, de cerca de 30 minutos a cerca de 2 horas.

[00025] O intermediário da fórmula (II) pode ser preparado condensando-se um derivado de guanidina da fórmula (III) com um éster de ácido alcóximetileno malônico da fórmula (IV). Esta reação pode ser conduzida em um solvente adequado, preferivelmente, um solvente aprótico dipolar tais como quaisquer dos solventes mencionados acima em relação à reação de (II) para (I). Um solvente preferido é NMP. Ésteres preferidos da fórmula (IV) são ésteres de dietila e de dimetila de ácido etoximetileno malônico. O derivado de metila, freqüentemente, é referido como (metoximetileno)malonato de dimetila. A reação de (III) com (IV), preferivelmente, é conduzida em temperatura elevada, por exemplo, em uma temperatura que está na faixa de cerca de 7°C a cerca de 130°C, em particular, de cerca de 80°C a cerca de 120°C. A mistura é permitida reagir durante um período de adaptação suficiente para concluir a reação, cujo período de tempo pode variar, por exemplo, de cerca de 30 minutos a cerca de 3 horas, em particular, de cerca de 1 a 2 horas.

[00026] Um aspecto particular desta invenção envolve um processo para preparar o composto da fórmula (I) partindo dos intermediários (III) e (IV) para obter o intermediário (II) e desalcoxycarbonilação sub-

seqüente de (II) para obter o composto (I). Cada uma das etapas deste processo pode ser conduzida no mesmo solvente ou mistura de solvente e empregando-se as mesmas condições de reação como descrito acima para a preparação do produto final (I) partindo de (II) e a reação de (III) com (IV).

[00027] Em uma modalidade, este processo é conduzido em um procedimento de um pote, sem isolamento do intermediário (II). O procedimento de um pote pode ser feito no mesmo solvente. Um solvente particular adequado para este processo de um pote é NMP. Esta variante de processo oferece a possibilidade de sintetizar o composto (I) de uma maneira rápida, simples e direta .

[00028] Em uma modalidade, o sal empregado na desalcoxicarboxilação é adicionado à mistura de reação empregada na condensação de (III) com (IV), isto é, no começo do procedimento de reação. Isto tem a vantagem prática que o sal não tem que ser adicionado ao reator no meio do procedimento de reação, isto é, depois do término da reação de (III) com (IV). Além disso, foi constatado que o sal não interfere na reação de condensação de (III) com (IV). Um sal particular adequado para este processo de um pote é um sal de acetato tal como um acetato de metal alcalino, por exemplo, acetato de sódio.

[00029] Uma característica adicional da presente invenção compreende o fato que os intermediários da fórmula (II) são novos compostos. Portanto, em um outro aspecto, a invenção fornece um composto da fórmula (II) tendo a estrutura química como especificado acima, em que R é como definido acima, bem como os sais de adição de ácido deste. O termo "sais de adição de ácido" quando aqui mencionado é pretendido compreender quaisquer sais estáveis, que os intermediários da fórmula (II) são capazes de formar. Preferidos são os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, que são as formas de sal de adição de ácido não tóxicas. Os sais podem convenientemente

ser obtidos tratando-se a forma de base com tais ácidos apropriados como ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos hidroálicos, por exemplo, clorídricos, bromídricos e similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico e similares; ou ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, propanóico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanóico, 2-oxopropanóico, oxálico, malônico, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidróxi-1,2,3-propano-tricarboxílico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, 4-metilbenzenossulfônico, ciclohexanossulfâmico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino-2-hidroxibenzóico e similares. Reciprocamente, a forma de sal pode ser convertida por tratamento com álcali na forma de base livre. O termo sais de adição é da mesma forma pretendido incluir os hidratos ou solvatos que os compostos da fórmula (I) são capazes de formar, incluindo, por exemplo, os alcoolatos tais como metanolatos ou etanolatos.

[00030] O processo da presente invenção permite graduação para a produção de multiquilograma e quantidades maiores, e é reproduzível e econômico. O produto final desejado é obtido em rendimento alto e com um grau alto de pureza. Outras vantagens que podem ser mencionadas são a disponibilidade de materiais de partida e reagentes que podem estar comercialmente disponíveis ou fáceis de preparar.

[00031] O intermediário da fórmula (I) pode da mesma forma ser empregado na síntese de TMC120, isto é, 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila, que é um outro NNRTI que está atualmente sendo desenvolvido como um microbicida na prevenção de transmissão de infecção por HIV como descrito em WO-03/094920. TMC120, sua síntese e propriedades foram descritas em WO-99/50250. Para preparar TMC120, o composto (I) é convertido para o composto (C) como descrito acima e o último composto (C) é reagido com 2,4,6-trimetilanilina, desse modo, obtendo o composto TMC120. Análogos similares de TMC278 e TMC120 podem ser obti-

dos de uma maneira similar .

[00032] Todas as referências citadas nesta especificação estão incorporadas aqui em sua totalidade.

[00033] Os seguintes exemplos são pretendidos ilustrar a presente invenção e não limitá-la a estes.

Exemplos

Exemplo 1

[00034] Uma mistura de 64 g (0,4 mol) de (4-cianofenil)guanidina, 98,4 g de (1,2 mol) acetato de sódio e 76,6g de (0,44 mol) dimetil(metoximetileno)malonato em 600 ml de N-metilpirrolidinona (NMP) foi aquecida a 100°C e agitada durante 1 hora nessa temperatura. 64,8 ml de água desmineralizada foram adicionados e a mistura de reação foi também aquecida em temperatura de refluxo. Cerca de 100 ml do solvente foi evaporado até que a temperatura da mistura de reação alcançasse a faixa de 155°C a 160°C.

[00035] Subseqüentemente, a mistura de reação foi refluxada durante 30 horas. O todo é permitido resfriar a 20 - 25°C e 25 g de auxiliar de filtração foram adicionados. Depois de agitar a mistura durante 1 hora a 20 - 25°C, o precipitado foi filtrado e lavado com 40 ml de NMP. O solvente foi destilado sob vácuo e o resíduo foi aquecido a 120°C. 300 ml de ácido acético foram adicionados em gotas (durante 15 minutos) ao resíduo aquecido enquanto mantendo a temperatura a 130°C. Depois da adição do ácido acético, a mistura foi aquecida a 150°C e agitada nessa temperatura durante 15 minutos. Subseqüentemente, a mistura foi permitida resfriar a 20 - 25°C. O precipitado formado foi filtrado e lavado com etanol (1 x 200 ml e 1 x 80ml). 400 ml de etanol foram adicionados aos precipitados lavados e esta mistura foi aquecida e refluxada durante 1 hora. Depois de resfriar a 20 - 25°C, o precipitado foi filtrado, lavado com 100 ml de etanol e secado a 50°C sob vácuo durante 16 horas. Rendimento: 65,6 g de 4-[(1,4-diidro-4-oxo-2-

pirimidinil)-amino]benzonitrila.

Exemplo 2

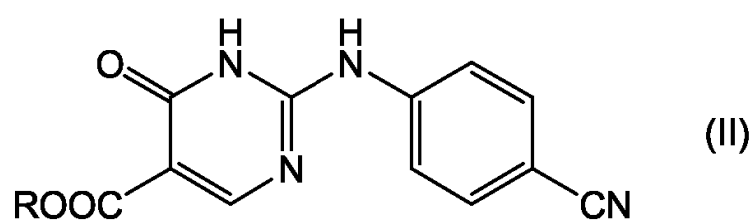
[00036] Uma mistura de 64 g (0,4 mol) de (4-cianofenil)guanidina, 98,4 g (1,2 mol) de acetato de sódio e 76,6g (0,44 mol) de dietil(etoximetileno)malonato em 600 ml de N-metilpirrolidinona (NMP) foi aquecida a 100°C e agitada durante 1 hora nessa temperatura. 81 ml de água desmineralizada foram adicionados e a mistura de reação foi também aquecida em temperatura de refluxo. Cerca de 120 ml do solvente foram evaporados até que temperatura da mistura de reação alcançasse a faixa de 155°C a 160°C. Subseqüentemente, a mistura de reação foi refluxada durante 72 horas. O todo é permitido resfriar a 20 - 25°C e 25 g de ajuda de filtração foram adicionados. Depois de agitar a mistura durante 1 hora a 20 - 25°C, o precipitado foi filtrado e lavado com 50 ml de NMP. O solvente foi destilado sob vácuo e o resíduo foi aquecido a 130°C. 375 ml de ácido acético foram adicionados em gotas (durante 15 minutos) ao resíduo aquecido enquanto mantendo a temperatura a 130°C. Depois da adição do ácido acético, a mistura foi aquecida a 150°C e agitada nessa temperatura durante 15 minutos. Subseqüentemente, a mistura foi permitida resfriar a 20 - 25°C. O precipitado formado foi filtrado e lavado com etanol (1 x 250 ml e 1 x 100 ml). 500 ml de etanol foram adicionados ao precipitado lavado e esta mistura foi aquecida e refluxada durante 1 hora. Depois de resfriar a 20 - 25°C, o precipitado foi filtrado, lavado com 100 ml de etanol e secado a 50°C sob vácuo durante 16 horas. Rendimento: 80,5 g de 4-[(1,4-diidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino]benzonitrila (75,9% de rendimento).

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de queo ácido é um ácido alquilcarbônico.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de queo ácido é um ácido C₁₋₄ alquilcarbônico.

16. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de queo ácido é ácido acético.

17. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula



ou um sal do mesmo, em que R é C₁₋₄ alquila.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que R é metila.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA PREPARAR 4-(1,6-DIIDRO-6-OXO-2-PIRIMIDINIL)AMINO BENZONITRILA E COMPOSTO INTERMEDIÁRIO"**.

A presente invenção refere-se a um processo para preparar 4-[(1,6-diidro-6-oxo-2-pirimidinil)-amino]benzonitrila (I) a partir de um éster de ácido 4-oxo-1,6-diidro-pirimidinilcarboxílico (II) ou a partir de um derivado de guanidina que é reagido com um éster de ácido alcóxi-metileno malônico para um éster (II) que é convertido a (I), cuja sequência de reação pode ser um procedimento de um pote.

PROCURAÇÃO

DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA, PROPRIEDADE INDUSTRIAL LTDA., sociedade de agentes da propriedade industrial, com escritório na Avenida Rodolfo Amoedo, 300, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ, inscrita no CNPJ sob o n.º 33.163.049/0001-14, neste ato representada por seus sócios e Gerentes Executivos **Luiz Henrique Oliveira do Amaral**, brasileiro, casado, advogado OAB/RJ 52.759, agente da propriedade industrial API n.º 140 e CPF/MF n.º 351.499.907-44 e **Carlos Cezar Cordeiro Pires**, brasileiro, solteiro, engenheiro CREA/RJ 82100473-6, agente da propriedade industrial API n.º 282 e CPF/MF n.º 752.030.147-87, ambos domiciliados à Avenida Rodolfo Amoedo, 300 – Barra da Tijuca, Rio de Janeiro – RJ, declara para os devidos fins a **mudança de endereço de sua sede no Rio de Janeiro para Avenida Rodolfo Amoedo, n.º 300, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro – RJ**, mantendo seu endereço em São Paulo na Av. Indianópolis, 739 – Indianópolis, São Paulo – SP, com endereço eletrônico mail@dannemann.com.br, nomeando e constituindo, neste ato, como procuradores da sociedade, com **poderes até 31.12.2021**, para isoladamente representarem a Outorgante perante e o Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI, o Ministério da Economia e seus órgãos, Coordenação de Propriedade Industrial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e órgãos ligados à propriedade industrial do Ministério da Saúde, podendo para tanto assinar quaisquer documentos, requerimentos, petições, enfim, representar a **DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA, PROPRIEDADE INDUSTRIAL LTDA.**, com os poderes e para os fins aludidos nas procurações a ela conferidas por seus clientes e que instruem processos de seus interesses em trâmite nesses órgãos federais, os sócios **Peter Dirk Siemsen**, brasileiro, viúvo, agente da propriedade industrial – API 161, identidade OAB/RJ n.º 9.015 e CPF/MF n.º 000.638.007-72; **Attilio José Ventura Gorini**, brasileiro, casado, agente da propriedade industrial – API 160, identidade OAB/RJ n.º 87.468 e CPF/MF n.º 043.026.157-88; **Elisabeth Siemsen do Amaral**, brasileira, casada, agente da propriedade industrial - API n.º 202, identidade n.º 3.999.974-3 IFP/RJ, CPF/MF n.º 790.899.177-72; **Ivan Bacellar Ahlert**, brasileiro, casado, agente da propriedade industrial - API 204, identidade n.º 04.335.754-0 IFP/RJ e CPF/MF n.º 752.030.737-91; **Joaquim Eugênio Gomes da Silva Goulart Pereira**, brasileiro, casado, agente da propriedade industrial – API 132, identidade OAB/RJ 85.629 e CPF/MF n.º 024.876.747-09; **Peter Eduardo Siemsen**, brasileiro, casado, agente da propriedade industrial – API 288, identidade OAB/RJ n.º 86.985 e CPF/MF n.º 014.669.397-37; **Adriana Diogo de Ipanema Moreira**, brasileira, solteira, agente da propriedade industrial - API 1.578, identidade OAB/RJ 100.416 e CPF/MF 016.798.607-47; **Alvaro Loureiro Oliveira**, brasileiro, solteiro, agente da propriedade industrial – API 168, identidade OAB/RJ n.º 59.439 e CPF/MF n.º 768.220.607-15; **Ana Lúcia de Sousa Borda**, brasileira, casada, agente da propriedade industrial - API 153, identidade OAB/RJ n.º 71.312 e CPF/MF n.º 546.779.637-20; **Ana Sylvia Batista Coelho Alves**, brasileira, solteira, agente da propriedade industrial – API 1.980, identidade OAB/RJ n.º 148.391 e CPF/MF n.º 090.530.197-82; **Bernardo Marinho Fontes Alexandre**, brasileiro, casado, agente da propriedade industrial - API 2.125, identidade OAB/RJ 215.707 e CPF/MF 103.080.037-56; **Bruno Lopes Holfinger**, brasileiro, solteiro, agente da propriedade industrial - API 1.662, identidade OAB/RJ 149.524 e CPF/MF n.º 078741457-39; **Cândida Ribeiro Caffé**, brasileira, casada, agente da propriedade

Procuração DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA, PROPRIEDADE INDUSTRIAL LTDA. para Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI, Ministério da Economia e seus órgãos, Coordenação de Propriedade Industrial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e órgãos ligados à propriedade industrial do Ministério da Saúde.

Página 1 | 3