

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

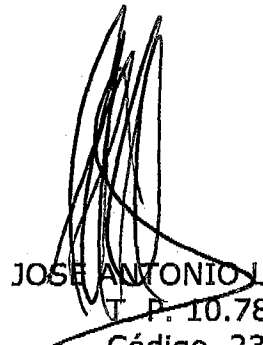
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GLAXO WELLCOME SpA.- Solicitud de Patente de
Invención para "DERIVADOS HETEROCICLICOS".-
Expediente número 00-093.651.

1. Me refiero a mi solicitud de fecha 7 de Diciembre de 2000.
2. Anexos me permito presentar a usted copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud británica número 9929037.1 de 8 de Diciembre de 1999, junto con su traducción simple correspondiente a la totalidad de dicho documento.
3. Anexo me permito presentar a ese Despacho recibo número 18.643, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de invocación de prioridad en el presente caso.
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
T. P. 10.784
Código 231



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00093651 00000002

Folios: 68

Fecha (AMD): 2001-04-03 15:27:24

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 18,643
FECHA : MARZO 22 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2931519	22/03/2001	6,069,120.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Glaxo Group EPA
00.093.651 46
47

La
Oficina de
Patentes

La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

Yo, el abajo firmante, siendo un funcionario en ejercicio debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Acta de Desregulación y Acta de Renuncia por Contrato de 1994, para firmar y otorgar certificados a nombre del Administrador General, por la presente certifico que anexo a la misma está una copia verdadera de los documentos como se presentaron originalmente en conexión con la solicitud de patente identificada en la misma.

De acuerdo con los Reglas de Patentes 1982 (Re-registro de Compañías), si una compañía mencionada en este certificado y cualquier documento adjunto, se ha re-registrado bajo el Acta de Compañías 1980 con el mismo nombre como aquel con el cual se registró inmediatamente antes del re-registro, a excepción de las sustituciones como, o inclusiones como, la última parte del nombre de las palabras "compañía pública limitada" o sus equivalentes en galés, las referencias al nombre de la compañía en este certificado y

17
cualquier documento adjunto deberán ser tratadas como referencias al nombre con el cual se re-registró.

De acuerdo con los reglamentos, las palabras "compañía pública limitada" pueden ser reemplazadas por p.l.c., plc, P.L.C., o PLC.

El re-registro bajo el Acta de Compañías no constituye una nueva entidad legal, sino solamente somete a la compañía a ciertos reglamentos de leyes de compañía adicionales.

(SELLO)

Firma

Fecha 14 de Noviembre de 2000.

Forma de Patentes 1/77

Acta de Patentes 1977
(Reglamento 16)

La
Oficina de
Patentes

1/77

La Oficina de Patentes
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

Solicitud para el otorgamiento de una patente

(Ver las notas en la parte posterior de esta forma.
También se puede obtener un folleto explicativo
en la oficina de patentes para ayudarle a
presentar esta forma)

1. Su referencia **MA/PI3846**

2. Número de solicitud de patente
(Esta parte será llenada por la

oficina de patentes) **9929037.1**

8-DIC-1999

3. Nombre completo, dirección y
código postal del solicitante o
de cada uno de los solicitantes
(Subraye todos los apellidos).

**GLAXO WELLCOME SPA
VIA ALESSANDRO FLEMING 2
37100 VERONA
ITALIA**

7049927001

Número de patentes ADP
(en caso de que lo conozca)

Si el solicitante es una
corporación, proporcione el
país/estado de su corporación

4. Título de la invención

DERIVADOS HETEROCICLICOS

5. Nombre de su agente
(en caso de que exista uno)

**MICHAEL ATKINSON
(VER LA HOJA DE CONTINUACION)**

"Dirección para el servicio"
en el Reino Unido a la cual
se debe enviar la
correspondencia (favor de
incluir el código postal)

GLAXO WELLCOME PLC
GLAXO WELLCOME HOUSE,
BERKELEY AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX
UB6 0NH, GB

Número de patentes ADP
(en caso de que se conozca)

7162629001

6. Si se declara una prioridad
a partir de una o más solicitudes
de patentes anteriores,
proporcione el país y fecha de
presentación de la solicitud o
de cada una de las solicitudes
anteriores y (en caso de que se
conozca) el número de solicitud
o de cada uno de los números de
solicitud

País

Número de solicitud de prioridad (en caso de que se conozca)

Fecha de presentación (día/mes/año)

7. Si esta solicitud está dividida
o se deriva de alguna otra manera
de una solicitud británica anterior,
proporcione el número y la fecha
de presentación de la solicitud
anterior

Número de la solicitud anterior

Fecha de presentación (día/mes/año)

8. ¿Existe una declaración de
invención y de derecho a cesión
de una patente requerida en
apoyo a esta solicitud?
(se contesta "si" en caso de que:

SI

- a) cualquier solicitante nombrado en
la parte 3 no sea un inventor o
- b) existe un inventor que no haya
sido nombrado como un solicitante, o
- c) cuando cualquier solicitante
mencionado es un cuerpo corporativo;

Ver nota (d))

9. Introduzca el número de hojas
para cualquiera de los capítulos
siguientes que se presenten con
esta forma. No incluya las copias
del mismo documento

50

Hojas que siguen a esta forma 1

Descripción 16

Reivindicación(es) 1

Resumen -

Dibujo(s) -

10. Si también se presenta algo de lo siguiente, establezca cuantos por cada artículo

Documentos de Prioridad

Traducción de los documentos de Prioridad

Declaración de invención y derechos de otorgamiento de una patente (forma de patente 7/77)

Solicitud para examen preliminar y búsqueda (forma de patentes 9/77)

Solicitud para examen sustantivo (forma de patentes 10/77)

Cualquier otro documento (por favor especifique)

11. Yo/Nosotros solicitamos el otorgamiento de una patente en base a esta solicitud. (firmado)

Firma **MICHAEL ATKINSON** fecha 8 de Diciembre de 1999
AGENTE PARA LOS SOLICITANTES

12. Nombre y número de teléfono diurno de la persona para establecer contacto en el Reino Unido **Kim Allen**
0181-966 5721

Advertencia

Después de que se ha presentado una solicitud para una patente, el controlador de la Oficina de Patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación de la comunicación de la invención, bajo la Sección 22 del Acta de Patentes de 1977. Usted será informado si es necesario prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 del Acta de Patentes de 1977 impide que se soliciten patentes en el extranjero sin solicitar primero un permiso por escrito a la Oficina de Patentes, a menos que se haya presentado una solicitud por lo menos seis semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y ya sea no se ha proporcionado una publicación o comunicación para la prohibición de la dirección, o no se ha recibido alguna dirección.

a) Notas

Si necesita ayuda para llenar esta forma o si tiene algunas preguntas, favor de hacer contacto con la Oficina de Patentes en 0645 500505.

b) Escribir sus preguntas en letras mayúsculas utilizando tinta negra o usted puede mecanografiarlas.

c) Si no hay espacio suficiente para todos los detalles relevantes en alguna parte de esta forma, por favor continúe en una hoja de papel separada y escriba "ver la hoja de continuación" en la(s) parte(s) relevante(s). Cualquier hoja de continuación debe ser unida a esta forma. Si usted ha contestado "si", la Forma de Patentes 7/77 necesitará ser llenada.

d) Una vez que usted ha llenado la forma, usted deberá recordar firmarla y fecharla.

e) Para los detalles de los derechos y formas de pago, por favor póngase en contacto con la Oficina de Patentes.

Forma de Patentes 1/77

Agentes Adicionales

(Ver Página 1 No. 5)

52
SS

NOMBRE (S)

Alan HESKETH
Michael ATKINSON
Karen CRAWLEY
Christiane Elizabeth FISHER
Peter I. DOLTON
Hugh B. DAWSON
Wendy Anne FILLER
Ruth Elizabeth HACKETT
Audrey HAMMETT
Siân Catherine HOCKLEY
Graham M.H. LANE
Stephanie Anne LEAROYD
Helen Kaye QUILLIN
Michael A. REED
Marion REES
Michael John STOTT
Andrew J. TEUTEN
Rachel M. THORNLEY
Janis Florence VOLCKMAN

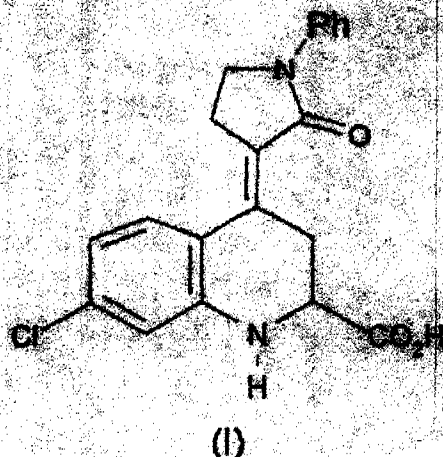
DIRECCION

Glaxo Wellcome plc
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 ONN
Gran Bretaña

Derivados Heterociclicos

La presente invención se refiere a una nueva sal del enantiómero A de ácido carboxílico de 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolina o un solvato del mismo, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que lo contienen y a su uso en la terapia y particularmente a su uso como una medicina para antagonizar los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA.

El compuesto de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico de la fórmula (I) es descrito inter alia en PCT/EP No. 99.03936 la cual se refiere a sales fisiológicamente aceptables del mismo y más particularmente describe un enantiómero del compuesto de la fórmula (I), el cual es referido en la presente como el enantiómero A y una sal de sodio del mismo.



10 El enantiómero A del ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-
fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-
quinolincarboxílico es un antagonista particularmente
potente del complejo del receptor de NMDA y para su uso
en la medicina existe la necesidad de que el compuesto
15 sea preparado en una forma adecuada para la facilidad de
aislamiento en una preparación a gran escala y para la
facilidad de formulación en un producto aceptable para
la administración a pacientes. La sal de sodio del
enantiómero A no cumple convenientemente estos
20 requerimientos.

Se ha encontrado que la sal de meglumina del
enantiómero A se puede preparar y aislar fácilmente
adecuada en una forma pura mediante un proceso que es
adecuado para el uso a gran escala, y la sal se puede
25 utilizar convenientemente en la preparación de las

composiciones farmacéuticas para la administración a los pacientes.

De esta manera, la presente invención proporciona la sal de meglumina del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico de la fórmula (I) o un solvato del mismo (más adelante referido como el compuesto de la invención).

Más particularmente, la invención proporciona la sal de meglumina del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico en una forma cristalina.

El compuesto de la invención es un antagonista de aminoácidos excitadores. Más particularmente, es un antagonista potente en el sitio de enlace de glicina insensible a la estricnina asociado con el complejo del receptor de NMDA. En sí, es un antagonista potente del complejo del receptor de NMDA. Por lo tanto, este compuesto es útil en el tratamiento o prevención del daño neurotóxico o enfermedades neurodegenerativas. De esta manera, el compuesto es útil para el tratamiento de la lesión neurotóxica la cual sigue de la apoplejía cerebral, apoplejía tromboembólica, apoplejía hemorrágica, isquemia cerebral, vasospasmo cerebral, hipoglicemia, amnesia, hipoxia, anoxia, paro cardíaco

por asfixia perinatal. El compuesto de la invención es útil en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas crónicas tales como: enfermedad de Huntington, demencia senil por Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, demencia por múltiples infartos de tipo Acidemia Glutárica, status epilepticus, lesiones contusivas (por ejemplo lesión de la columna vertebral y lesión de la cabeza), infección viral inducida por la neurodegeneración (por ejemplo SIDA, encefalopatías), síndrome de Down, neurodegeneración ocular (por ejemplo glaucoma), epilepsia, esquizofrenia, depresión, migraña o jaqueca, dolores de cabeza o cefalalgias que incluyen dolores de cabeza múltiples y/o dolores de cabeza por tensión, ansiedad, dolor (por ejemplo dolor inflamatorio y dolor neuropático), vejiga neurogénica, emesis, disturbios de vejiga irritable, dependencia a los fármacos, que incluyen síntomas de suspensión del alcohol, cocaína, sofñíferos, nicotina (por ejemplo, cesación del fumar) benzodiazepinas e inhibición de la tolerancia inducida por compuestos sintéticos similares al opio (es decir morfina).

La acción potente y selectiva del compuesto de la invención en el sitio de enlace de glicina insensible a la estricnina presente en el complejo del receptor de NMDA se puede determinar fácilmente utilizando

procedimientos de prueba convencionales. De esta manera, la capacidad para la unión en el sitio de enlace de glicina insensible a la estricnina se determinó utilizando el procedimiento de Kishimoto H y colaboradores, *J Neurochem* 1981, 37, 1015-1024. La selectividad de la acción de los compuestos de la invención para el sitio de glicina insensible a la estricnina se confirmó en estudios en otros receptores de aminoácidos excitadores, conocidos, ionotrópicos. De esta manera, se encontró que el compuesto de la invención muestra poco o nada de afinidad por el receptor de ácido caínico (cainato), el receptor de ácido α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol propiónico o en el sitio de enlace de NMDA.

Se puede encontrar que el compuesto de la invención inhibe las convulsiones inducidas por el NMDA en ratones utilizando el procedimiento de Chiamulera C y colaboradores, *Psychopharmacology* (1990), 102, 551-552.

La actividad neuroprotectora del compuesto de la invención se puede demostrar en la preparación de la oclusión de la arteria cerebral media en los ratones, utilizando el procedimiento descrito por Chiamulera C. y colaboradores, *European Journal of Pharmacology*, 216 (1992) pp. 335-336.

La capacidad del compuesto de la invención para aliviar los síntomas de suspensión de la nicotina después de la cesación del fumar se puede demostrar en pruebas convencionales de recaída inducida por la
5 nicotina utilizando el procedimiento descrito en C. Chiamulera y colaboradores, Arch. Pharmacol., 358, 1998.

La capacidad del compuesto de la invención para inhibir el dolor se puede demostrar en una pantalla analgésica, convencional tal como aquellas descritas por
10 Dubuissou y Dennis, Pain, 1977, 4:161-174; J.J. Bennett y J.K Xue, Pain, 1988, 41, 87-107.

La invención también proporciona el uso del compuesto de la invención para el uso en la terapia y en particular el uso como medicina para antagonizar los
15 efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA.

La invención también proporciona el uso del compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para antagonizar los efectos de los
20 aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA.

De acuerdo con un aspecto adicional, la invención también proporciona un método para antagonizar los efectos de los aminoácidos excitadores en el
25 complejo del receptor de NMDA, que comprende administrar

E2

una cantidad antagonística del compuesto de la invención a un paciente en necesidad del mismo.

Será apreciado por aquellos expertos en la técnica que la referencia en la presente al tratamiento se extiende a productos profilácticos así como también el tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos.

Además será apreciado que la cantidad del compuesto de la invención requerida para el uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la condición que es tratada, la ruta de administración y la edad y la condición del paciente y finalmente estará en la discreción del médico o facultativo que atiende. Sin embargo, las dosificaciones empleadas en general para el tratamiento de un humano adulto típicamente estarán en la gama de 2 a 800 mg por día, dependientes de la ruta de administración.

De esta manera, para la administración parenteral, una dosis diaria estará típicamente en la gama de 20-100 mg, en forma preferente 60-80 mg por día. Para la administración oral, una dosis diaria estará típicamente dentro de la gama de 200-800 mg, por ejemplo 400-600 mg por día.

La dosificación deseada se puede presentar convenientemente en una dosificación individual o como dosificaciones divididas, administradas en intervalos

apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosificaciones por día.

Mientras sea posible que, para el uso en la terapia, un compuesto de la invención pueda ser administrado como el producto químico en estado natural, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica.

De esta manera, la invención además proporciona una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de la invención junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables del mismo y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El(los) portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el recipiente del mismo.

Las composiciones de la invención incluyen aquellas en una forma especialmente formulada para la administración oral, bucal, parenteral, por inhalación o insuflación, por implante o rectal.

Las tabletas y las cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de enlace, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago o goma de almidón o polivinilpirrolidona;

rellenadores, por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de papa o glicolato de almidón de sodio, o agentes humectantes tales como lauril sulfato de sodio. Las tabletas se pueden revestir de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas, orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles, hidrogenadas; agentes emulsificantes, por ejemplo, lecitina, mono-oleato de sorbitan o acacia; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilenglicol o alcohol etílico;

adecuado, por ejemplo, solución estéril, agua libre de pirógenos, antes de su uso.

Para la administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la invención se suministran convencionalmente en la forma de una presentación de rocío en aerosol de paquetes presurizados, con el uso de un impelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros impelentes adecuados, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados, o de un nebulizador. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede determinar al proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida.

De manera alternativa, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos de acuerdo con la invención pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y un portador adecuado tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en la forma de dosificación unitaria en, por ejemplo, cápsulas o cartuchos de por ejemplo, gelatina, o paquetes tipo ampolla de los cuales el polvo puede ser administrado con la ayuda de un inhalador o insuflador.

66-63

solubilizantes tales como surfactantes por ejemplo polisorbatos u otros agentes tales como ciclodextrinas; y conservadores, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido ascórbico. Las composiciones 5 también pueden ser formuladas como supositorios, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como mantequilla de cacao u otros glicéridos.

Para la administración bucal, la composición 10 puede tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional.

La composición de acuerdo con la invención se puede formular para la administración parenteral mediante la inyección o infusión continua. Las 15 formulaciones para la inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria en ampollitas, o en recipientes de dosificaciones múltiples con un conservador adicionado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones 20 en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes para la formulación tales como agentes de suspensión, de estabilización y/o de dispersión. De manera alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo

adecuado, por ejemplo, solución estéril, agua libre de pirógenos, antes de su uso.

Para la administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la invención se suministran convencionalmente en la forma de una presentación de rocío en aerosol de paquetes presurizados, con el uso de un impelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros impelentes adecuados, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados, o de un nebulizador. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede determinar al proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida.

De manera alternativa, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos de acuerdo con la invención pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y un portador adecuado tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en la forma de dosificación unitaria en, por ejemplo, cápsulas o cartuchos de por ejemplo, gelatina, o paquetes tipo ampolla de los cuales el polvo puede ser administrado con la ayuda de un inhalador o insuflador.

La composición de acuerdo con la invención también se puede formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante el implante (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante la inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos, adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener entre 0.1 - 99% del ingrediente activo, convenientemente de 30 - 95% para las tabletas y las cápsulas y 3-50% para las preparaciones líquidas.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de la invención.

De esta manera, en una modalidad un compuesto de la invención se puede preparar mediante el tratamiento de una solución del ácido correspondiente de la fórmula (I) con meglumina en un solvente adecuado tal como un solvente aprótico (es decir, acetona, tetrahidrofurano).

66

La invención además proporciona un método para producir el compuesto de la invención en una forma cristalina mediante la cristalización de una mezcla de agua y alcohol (por ejemplo etanol, IMS (etanol/metanol 5 95/5) o isopropanol.

La meglumina es comercialmente disponible (Aldrich).

A fin de que la invención sea entendida más completamente se da el siguiente ejemplo a manera de 10 ilustración únicamente.

En los compuestos intermedios y el Ejemplo, a menos que se establezca de otra manera:

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato de p.f. Gallenkamp y son no corregidos. Todas 15 las temperaturas se refieren a °C. Los espectros infrarrojos se midieron en un instrumento FT-IR. Los espectros de Resonancia Magnética de Protones (RMN-¹H) se registraron a 500 MHz, los cambios químicos se reportaron en campo descendente de ppm (δ) de Me₄Si, 20 utilizado como patrón interno y son asignados como singuletes (s), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), triplete (t), cuartetos (q) o multipletes (m). La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). Las siguientes 25 abreviaciones se utilizan en el texto: en el ejemplo las

70 67

temperaturas se dan en °C, DBU = 1,8-
diazobiciclo[5,4,0]undec-7-eno.

El patrón de difracción de polvo por rayos X de una forma cristalina del compuesto de la invención se obtuvo al cargar la muestra en el difractómetro (Difractómetro de rayos X Siemens D5005 equipado con goniómetro θ/θ , contador de centelleo y monocromador de grafito. El difractómetro se ajustó con los parámetros instrumentales dados a continuación:

10

Parámetros instrumentales

RADIACIÓN MONOCROMÁTICA: Cu - 1.54056/1.54439

GAMA DE 2θ : 2°-40° 2 θ

VOLTAJE DEL GENERADOR/CORRIENTE: 40kV/50 mA

15

TAMAÑO DEL INTERVALO: 0,02° 2 θ

TIEMPO POR INTERVALO: 4 seg⁻¹

ROTACIÓN: activada

DIVERGENCIA/RANURA ANTIDISPERSIÓN: variable

20

SOPORTE DE LA MUESTRA: cavidad redonda en la placa de poco medio.

El espectro obtenido se analizó utilizando los elementos de programación para la evaluación de datos EVA3.0.

24 68

El enantiómero A se refiere a un enantiómero individual cuya esteoquímica pura no fué caracterizada.

5 Compuesto Intermedio 1

2-(5-cloro-2-yodoanilino)-4-pentenoato de (±)-etilo

A una solución de 2-yodo 4 cloro anilina (9.1 g) en tolueno seco (150 ml) se adicionaron gliosilato de etilo (solución 50% en tolueno, 14.6 ml) y MgSO_4 (2 g) y
10 la suspensión resultante se calentó a reflujo durante la noche. Luego se filtró y se concentró a sequedad bajo alto vacío a 50°C durante 1.5 horas. El aceite color café, resultante se disolvió en diclorometano (150 ml) enfriado a -78°C y se adicionó por medio de una jeringa
15 TiCl_4 (pureza 99.995%, 4 ml). La suspensión se agitó 15 minutos a -78°C , luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de ser enfriada nuevamente a -78°C . Luego se adicionó aliltributilestaño (17 ml) y la reacción se dejó proceder durante 1 hora.
20 La solución color negro se vació en 200 ml de acetato de etilo y se lavó primero con una solución saturada de NH_4Cl (2 x 150 ml), luego con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante la cromatografía en
25 columna (ciclohexano, luego ciclohexano/acetato de etilo

98/2) para dar el compuesto del título (10.4) como un aceite incoloro.

RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7.57 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.25 (dd, 1H) 5.24 (dd, 1H),
5 4.83 (d, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.13 (m, 1H), 2.66 (m, 2H),
1.30 (t, 3H).

Compuesto Intermedio 2

2-(5-Cloro-2-yodoanilino)-4-oxobutanoato de ($\pm$)-etilo

10 Una solución del compuesto intermedio 1 (5.2 g) en diclorometano (150 ml) se enfrió a -78°C y se burbujó ozono a través de ésta hasta que la solución clara llegó a ser color rojo ladrillo. En este punto, el
15 flujo de ozono se interrumpió y la solución se purgó con nitrógeno durante unos cuantos minutos. Se adicionó trifenil fosfina (7.1 g) y la agitación se continuó durante 1.5 horas, sin control de la temperatura. La
20 solución resultante se vació en 200 ml de acetato de etilo y se lavó primero con una solución saturada de NH_4Cl (2 x 150 ml), luego con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante la cromatografía en columna (ciclohexano/acetato de etilo 80/20) para dar el compuesto del título (2.4 g) como un aceite incoloro.

RMN¹ (DMSO) δ (ppm) 9.80 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.28 (t, 3H).

5 Compuesto Intermedio 3

2-(5-Cloro-2-yodoanilino)-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)butanoato de ($\pm$)-e-etilo (4a);

2-(5-cloro-2-yodoanilino)-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)butanoato de ($\pm$)-Z-etilo (4b)

10 A una solución del compuesto intermedio 2 (2.4 g) en acetonitrilo (100 ml) a temperatura ambiente, se adicionaron el compuesto intermedio 3 (3.7 g) y DBU (13 ml) y la agitación se continuó durante la noche a -20°C. La solución cruda se vació en 200 ml de acetato de etilo
15 y se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (2 x 150 ml), luego con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo como una mezcla 4/1 de los compuestos 4a/4b. La purificación mediante la cromatografía en columna
20 (ciclohexano/acetato de etilo 80/20) dió los compuestos del título 4a (2.16 g) y el 4b (0.5 g) como aceites incoloros.

24 71

Compuesto Intermedio 3a

RMN¹ (CDCl₃) δ (ppm) 7.72 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.26 (m, 3H), 3.87 (t, 2H), 2.79 (m, 4H), 1.30 (t, 3H)

Compuesto Intermedio 3b

RMN¹ (CDCl₃) δ (ppm) 7.69 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.2-3.6 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.26 (t, 3H)

Compuesto Intermedio 4

7-Cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidinilideno)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxilato de (±)-etilo

A una solución del compuesto intermedio 3b (370 g) en tolueno (5.2 litros), se adicionaron trietilamina (248 ml), trifenilfosfina (7.4 g) y PdCl₂ (2.52 g). La solución resultante se calentó a 100°C y se agitó durante 2 horas. La suspensión se enfrió a 20-25°C y se adicionó tolueno (2.6 ml).

La mezcla de reacción se lavó con NH₄Cl 8% (3 x 5.2 litros) y agua (5.2 litros). La capa orgánica se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó con tolueno (1 litro); luego se destiló bajo vacío (T=50°C;

P=60mBar) para alcanzar 6.3 litros. Después del enfriamiento a T=20-25°C, se vertió a gotas isooctano (5.2 litros) durante 30 minutos. El producto precipitado se agitó durante 2 horas 30 minutos luego se filtró y se lavó con una mezcla de tolueno/isooctano 1/1 (1.85 litros). El sólido color amarillo se secó al vacío a T=40°C durante 18 horas para obtener el compuesto del título como un sólido color amarillo (210 g).

p.f. 160-162°C

10 RMN¹ (DMSO): 7.72 (m, 2H); 7.39 (m, 2H); 7.20 (d, 2H); 7.15 (m, 2H); 6.96 (dd, 1H); 6.74 (d, 1H); 6.57 (dd, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.21 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.93 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 3.69 (m, 1H); 3.20 (m, 1H). 2.92 (m, 2H); 2.92 (m, 2H); 0.93 (t, 3H).

15

Ejemplo 1

Sal de (-)Meglumina del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico

20 Se suspendieron 16.5 g de Lipase Amano AP12 (lipasa *Apergillus niger*) en 360 ml de amortiguador de citrato 0.1M (pH=3) en un recipiente agitado a 15°C. Se disolvieron 27.5 g del compuesto intermedio 4 en 190 ml de sulfóxido de dimetilo a 20°C y esta solución se
25 adicionó en el recipiente bajo agitación vigorosa.

La mezcla se agitó a 37°C durante 24 horas y se adicionaron 27.5 g de adyuvante del filtro (Dicalite) a la mezcla de reacción la cual luego se enfrió a 20°C. Después de la adición de 275 ml de ácido clorhídrico acuoso 0.2M, la mezcla se enfrió a +6°C y luego se filtró. La torta del filtro se lavó con 140 ml de ácido clorhídrico acuoso 0.2M y 140 ml de agua antes de ser secada. La torta del filtro seca, de este modo obtenida (55 g) se extrajo a 20°C con 660 ml de acetona, luego se filtró completamente lavando con 220 ml de acetona. Al producto filtrado se adicionaron 33 ml de una solución acuosa de meglumina (0.2 g/ml). La suspensión de este modo obtenida se digirió y el sólido se filtró y se lavó con 275 ml de acetona. Después del secado, el compuesto del título crudo se obtuvo como un sólido color amarillo (16.2 g). Luego se disolvieron 4 g de este compuesto crudo en 10 ml de agua mediante el calentamiento a 50°C, luego se adicionaron 110 ml de EtOH. Después de la digestión a 20°C el sólido se filtró y se secó para obtener el compuesto del título purificado como un sólido color amarillo (3.75 g), p.f. 183°C.

El compuesto del título (5 mg) se disolvió en 1 ml de una mezcla de D₂O/DMSO 95/5.

RMN-¹H (D₂O/DMSO 95/5) δ (ppm) 7.44 (2H, d), 7.37 (2H, t), 7.19 (1H, t), 7.16 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.58 (1H,

dd), 3.96 (1H, m), 3.78-3.50 (8H, m), 3.46 (1H, dd),
 3.99 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 3.05 (1H, d), 3.02 (2H,
 m), 2.64 (3H, s).

Los datos de difracción de polvo por rayos X
 5 se reportan en la Tabla 1.

Tabla 1

El patrón de difracción de polvo
 por rayos X del producto del Ejemplo 1 en
 10 términos de espaciamentos 'd' es como sigue

Angulo ($^{\circ}2\theta$)	valor d (Å)
2,123	41,580
2,180	40,490
5,476	16,125
8,223	10,743
10,922	8,094
12,318	7,179
12,536	7,055
13,471	6,568
15,280	5,794
16,418	5,395
17,532	5,054
19,121	4,638
19,583	4,529

38 75

20,120	4,410
20,507	4,327
20,800	4,267
21,596	4,111
21,947	4,047
22,801	3,897
23,151	3,839
23,385	3,801
24,206	3,674
24,874	3,577
25,226	3,527
25,796	3,451
26,513	3,359
27,050	3,294
27,521	3,238
27,854	3,200
28,222	3,159
28,557	3,123
30,234	2,954
31,116	2,872
32,618	2,743
33,305	2,688
33,704	2,657
34,465	2,600

35,088	
35,353	2,537
36,077	2,488
37,000	2,428
37,184	2,416
37,716	2,383
38,378	2,344

Ejemplos de Farmacia

A. Cápsulas/Tabletas

Ingrediente activo	20.0 mg
Almidón 1500	2.5 mg
Celulosa microcristalina	200.0 mg
Croscarmelosa de sodio	6.0 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg

5

El ingrediente activo se mezcla con los otros excipientes. La mezcla se puede utilizar para rellenar cápsulas de gelatina o se puede comprimir para formar tabletas utilizando troqueles apropiados. Las tabletas se pueden revestir utilizando técnicas y revestimientos convencionales.

10

88 77

B. Tabletas

Ingrediente activo	20.0 mg
Lactosa	200.0 mg
Celulosa microcristalina	70.0 mg
Povidona	25.0 mg
Croscarmelosa de sodio	6.0 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg

El ingrediente activo se mezcla con lactosa,
5 celulosa microcristalina y parte del sodio
croscarmeloso. La mezcla se granula con povidona después
de dispersar en un solvente adecuado (es decir agua). El
material gránulo, después del secado y la pulverización,
se mezcla con los excipientes restantes. La mezcla se
10 puede comprimir utilizando troqueles apropiados y las
tabletas se revisten utilizando técnicas y
revestimientos convencionales.

C. Bolos

Ingrediente activo	0.1-32 mg/ml
Trometamol	1.0-5.0 mg/ml
Agua para inyección c.s. para	1 ml

81 78
La formulación se puede empaquetar en
ampolletas de vidrio o frasquitos y jeringas con un
embolo de caucho y una sello exterior de plástico/metal
(frasquitos únicamente).

5

D. Infusión

Ingrediente activo	0.01-3.2 mg/ml
Trometamol	0.2-1.0 mg/ml
Dextrosa para inyección 5%	
c.s. para	100 ml

La formulación se puede empaquetar en
frasquitos de vidrio o bolsas de plástico.

10

La solicitud de la cual forman parte esta
descripción y las reivindicaciones se puede utilizar
como una base para la prioridad con respecto a cualquier
solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de esta
solicitud subsecuente se pueden dirigir a cualquier
15 característica o combinación de características
descritas en la presente. Estas pueden tomar la forma de
reivindicaciones de producto, composición, proceso o uso
y pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación,
una o más de las siguientes reivindicaciones:

20

82
79REIVINDICACIONES

1. La sal de meglumina del enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico.

2. Una forma cristalina del compuesto reclamado en la reivindicación 1.

3. La forma cristalina descrita en el Ejemplo 1.

4. Un procedimiento para la preparación del compuesto reclamado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el cual comprende mezclar el enantiómero A de ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico con meglumina en un solvente adecuado.

5. Un procedimiento para la preparación de una forma cristalina reclamada en la reivindicación 2 o 3, el cual comprende cristalizar la sal de meglumina de una solución de alcohol acuoso.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto reclamado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en mezcla con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

5

7. El uso de un compuesto reclamado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como medicina para antagonizar los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA.

10

8. Un método para el tratamiento de un mamífero inclusive el hombre para las condiciones donde el antagonizar los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA es de beneficio terapéutico, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto reclamado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

20