



01 729

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRAZENECA AB y CENTAUR PHARMACEUTICALS, INC. ✓
sociedades existentes y organizadas de conformidad con las leyes de Suecia y
del Estado de California, Estados Unidos de América ✓
Nº. de Identificación _____
Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA ✓
País de Domicilio Suecia y Estados Unidos de América
Departamento o Estado _____
Dirección S-151 85 Södertälje, Suecia y 484 Oakmead Parkway, Sunnyvale, CA 94085,
Estados Unidos de América
Ciudad Södertälje y Sunnyvale Teléfono 46 8 55326000

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA ✓
Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, Colombia
Ciudad Bogotá D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) (1) Jörgen Blixt, (2) Henry Kruk, (3) John McGinley, (4) Sergei Pouhov y (5)
John Vajda
Identificación (1) AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje, Suecia; (2), (5) Centaur
Pharmaceuticals Inc., 1220 Memorex Drive, Santa Clara, California
Dirección CA 95050, Estados Unidos de América; (3) IrishAbroad.com, 40 First Street,
San Francisco, CA 94105, Estados Unidos de América; y (4) 37699 Carriage
Circle Common, Fremont, CA 94536, Estados Unidos de América
Ciudad Södertälje, California, San Francisco, Fremont Teléfono 46 8 55326000

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención (PROCESO NUEVO) Proceso novedoso para la
preparación de α (2,4-DISULFONIL) - N - TERBUTIL
NITRONO folio 48.

PRIORIDAD REIVINDICADA... SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☒ UNIONISTA ☐
D.486

(33) País SE (32) Fecha 10-01-00 (31) No. Solicitud 0000055-4 ✓

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

10 JUL. 2001

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61 K 31/12.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revela un proceso para la preparación de diácidos de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona y sus sales farmacéuticamente aceptables mediante la reacción del correspondiente disulfofenil aldehído con acetato de N-ter-butilhidroxilamonio.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. | ☐ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: <u>SI</u> | |
| Copia de la primera solicitud SE 0000055-4 de fecha 10-01-00 | ☒ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | ☐ |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple No. LLC-137-2000 de fecha 19-12-00 de Gabriel Rueda Chadid | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 01000729 00000000 Folios: 43
Fecha (ORD): 2001-01-05 15:20:11
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 454
FECHA : ENERO 5 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VR. PAGO
LLERENA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3109932	1,654,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	1,654,000.00
	TOTAL :	\$ 1,654,000.00

CON: SEISCIENTOS OCHO 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

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

PROCESO NUEVO

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revela un proceso para la preparación de diácidos de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona y sus sales farmacéuticamente aceptables mediante la reacción del correspondiente disulfofenil aldehído con acetato de N-ter-butilhidroxilamonio.

PROCESO NUEVO

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona y sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos han sido anteriormente revelados por ser útiles como medicamentos. Tales compuestos son llamados alternativamente derivados N-óxido de ácido 4-[(ter-butilimino)metil]benceno-1-3-disulfónico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La patente U.S. 5,488,145 revela la α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona, sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas relacionadas. La patente U.S. 5,475,032 revela el uso de tales composiciones en el tratamiento de la apoplejía y condiciones de pérdida progresiva de las funciones del sistema nervioso central. La patente U.S. 5,508,305 revela el uso de tales composiciones para aminorar los efectos colaterales causado por el daño oxidativo resultante del tratamiento de la enfermedad neoplásica. Revelaciones similares también se hacen en WO 95/17876. La patente U.S. 5,780,510 revela el uso de los mismos compuestos en el tratamiento de la concusión.

Hay varios métodos para la síntesis de nitronas. El método más frecuentemente empleado envuelve la reacción por condensación usualmente no catalizada de un derivado de hidroxilamina con un aldehído o cetona (J.S. Roberts en D.H.R. Barton y W.D. Ollie, Comprehensive Organic Chemistry, Volumen 2, pp. 500-504, Pergamon Press, 1979; R.D. Hinton y E.G. Janzen, J. Org. Chem., 1992, 57, pp. 2646-2651). La utilidad de esta reacción es empeorada por su susceptibilidad al impedimento estérico, bajas tasas de reacción y, en ciertos casos, debido a la relativa inaccesibilidad y/o inestabilidad del material inicial de hidroxilamina. Los últimos problemas pueden superarse mediante la generación in situ de la hidroxilamina requerida mediante la reducción de un compuesto más fácilmente disponible tal como el correspondiente nitroderivado. Esta metodología general es

empleada en las patentes descritas anteriormente en donde la preparación de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona es descrita por comprender la reacción de ácido 4-formil-1,3-bencenosulfónico con N-ter-butilhidroxilamina en metanol en reflujo por aproximadamente 18 horas.

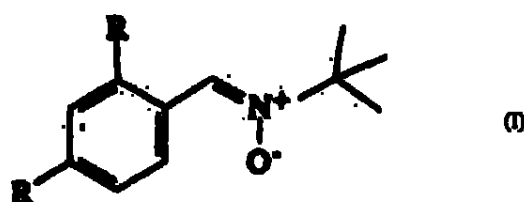
α -(2-sulfofenil)-N-ter-butilnitrona ha sido preparada mediante la reacción de la sal de sodio del ácido 2-formilbencenosulfónico con N-ter-butilhidroxilamina en etanol en reflujo por 2 días (E.G. Janzen y R.V. Shetty, Tetrahedron Letters, 1979, páginas 3229 a 3232).

Una modificación de este tipo de metodología para la manufactura de α -fenil-N-metilnitrona ha sido descrita en la patente francesa 1,437,188 a E.I. DuPont de Nemours and Co.

Nosotros revelamos ahora un proceso nuevo que posee ventajas significativas para la preparación de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona y sus sales resultantes y es también particularmente apropiado para la producción en gran escala.

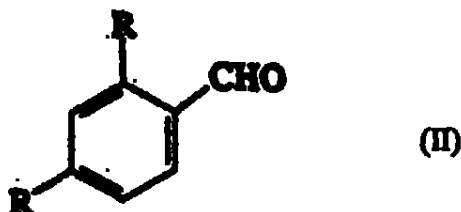
Revelaciones de la invención

En un aspecto, esta invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)



en donde cada R representa independientemente SO_3H o una sal del mismo.

Este proceso comprende la reacción de un aldehído de fórmula general (II)



en donde R es como se definió arriba,
con acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III)



En un segundo aspecto, esta invención provee un método para preparar y recuperar un compuesto de fórmula general (I). En el primer paso de este proceso, el compuesto es preparado como se acaba de describir. En pasos subsecuentes, el compuesto es aislado.

Descripción detallada de la invención

Productos y materiales iniciales

En este proceso, un aldehído de fórmula general (II) es reaccionado con acetato de N-ter-butilhidroxilamonio para formar un compuesto α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona de fórmula general (I). Los compuestos de fórmulas generales (I) y (II) pueden ser ácidos o pueden ser sales.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden formarse mediante la reacción del ácido libre (en donde R representa SO_3H), u otra sal del mismo, con dos o más equivalentes de una base apropiada, utilizando métodos que son bien conocidos en la técnica.

Las sales de compuestos de fórmula (I) y (II) a que nos referimos arriba, serán normalmente aquellas formadas con cationes farmacéuticamente aceptables. El catión puede ser un material monovalente tal como el sodio, potasio, litio, amonio, alquilamonio o dietanolamonio. Alternativamente, puede ser un catión polivalente tal como el calcio, magnesio, aluminio o zinc. También puede ser una sal mixta formada con un catión polivalente tal como el calcio o el magnesio en combinación con un anión farmacéuticamente aceptable tal como haluro (por ejemplo cloruro), fosfato, sulfato, acetato, citrato o tartrato.

Las dos Rs en esas fórmulas son usualmente las mismas. Sin embargo, pueden ser seleccionadas independientemente de las posibilidades que se acaban de enumerar.

Se prefiere que las dos Rs en las fórmulas (I) y (II) de arriba sean las mismas y que cada una represente SO_3Na^+ .

El acetato de N-ter-Butilhidroxilamonio es revelado en la solicitud de patente PCT co-pendiente WO 00/02848.

Los aldehidos de fórmula general (II) o bien estan disponibles comercialmente, o bien se preparan de materiales disponibles comercialmente utilizando métodos bien conocidos en la técnica. La sal disodio del ácido 4-formil-1,3-bencenodisulfónico comercial (II; $\text{R}=\text{SO}_3\text{Na}^+$) contiene típicamente cantidades pequeñas pero significativas de derivados del alcohol bencílico y ácido benzoico correspondientes y cloruro de sodio como impurezas. Es preferible, pero no esencial, que tal material sea purificado antes de emplearlo en el proceso de la presente invención. La sal disodio del ácido 4-Formil-1,3-bencenodisulfónico (II; $\text{R}=\text{SO}_3\text{Na}^+$) está típicamente asociado con cantidades variables de agua. La proporción de dicha agua generalmente no es crítica para el proceso de la presente invención, pero generalmente puede tenerse en cuenta al determinar la composición total de la mezcla de de reacción que forma el compuesto (I).

El Proceso

El primer paso es la condensación del acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III) con el aldehido (II). Esta reacción se conduce típicamente en forma de lote con agitación. Puede, si se desea, llevarse a cabo continuamente en un sistema de flujo de reacción.

En este proceso se prefiere que en general aproximadamente 1.25 a 2.5 equivalentes de acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III) sean usados por cada equivalente del aldehido (II). Es particularmente preferido que aproximadamente 1.6 a 2.0 equivalentes de acetato de N-terbutilhidroxilamonio (III) sean usados.

La condensación de la presente invención se lleva a cabo en solución, utilizando un solvente inerte apropiado en el cual los materiales iniciales sean suficientemente solubles. Se prefiere que un solvente orgánico polar apropiado como un alcohol, o mezcla de alcoholes sea utilizado como solvente. Es particularmente preferido que el solvente sea

metanol. Se prefiere aún más que la mezcla de reacción contenga un porcentaje apropiado de agua, generalmente menos del 10% en volumen, tal como aproximadamente entre el 2% al 10% en volumen. Es particularmente preferido que el solvente contenga aproximadamente 5% en volumen de agua. Se ha encontrado que la presencia de una cantidad apropiada de agua provee ventajas significativas, particularmente en lo que tiene que ver con la inhibición de la conversión del aldehído (II) en el indeseable subproducto acetal (IV)



mediante la reacción con el solvente $R'OH$.

La presencia de una cantidad apropiada de agua en el solvente también aumenta la solubilidad del material inicial de la sal disodio del ácido 4-formil-1,3-bencenodisulfónico (II; $R=SO_3Na$) y, por lo tanto, mejora significativamente la cinética del proceso y permite la utilización de un sistema más concentrado.

La proporción del solvente de reacción se mantiene típicamente en aproximadamente 2 a 8 mL de solvente por gramo de producto nitrona o mayor, con proporciones de aproximadamente 2 a 6 y siendo especialmente preferido 3 a 4 mL/g.

La condensación se conduce a una temperatura que va desde temperatura ambiente hasta aproximadamente $150^{\circ}C$, lográndose buenos resultados a temperaturas desde aproximadamente ambiente hasta cerca de $125^{\circ}C$, siendo preferidas temperaturas de aproximadamente $40^{\circ}C$ hasta aproximadamente $100^{\circ}C$.

La reacción de condensación es relativamente fácil y esencialmente se completa típicamente en desde aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 5 horas, siendo el tiempo de reacción típico de 30 a 90 minutos. En la práctica, el grado de reacción se monitorea analíticamente y la reacción se continua hasta que se logra el grado de reacción apropiado.

El aislamiento del producto de la fórmula (I) formado en la condensación antes referida puede lograrse utilizando técnicas estándar que son bien conocidas en la técnica. Es particularmente ventajoso que el producto sea aislado utilizando una técnica apropiada de cristalización. De este modo, en un aislamiento típico, al completarse la reacción del aldehído (II) con el acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III), la mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente y luego filtrada para remover cualquier material insoluble. El filtrado es luego ajustado a una temperatura que puede variar entre 0°C hasta la temperatura de reflujo del solvente, pero que está preferiblemente entre 35 a 50°C, y la cristalización se induce mediante la adición de un agente de cristalización apropiado tal como el isopropanol o acetato de etilo. La temperatura óptima de precipitación puede variar dependiendo de la escala de la reacción, ya sea que la suspensión sea agitada o se deje reposar, y en el tamaño deseado de partículas del producto sólido.

El agente de cristalización es típicamente un líquido orgánico miscible con el solvente de la reacción pero en el cual el producto nitrona sea menos soluble. El agente es también generalmente un material volátil, tal como un material que contenga 5 o menos átomos de carbono. El producto sólido se aísla mediante filtración y secado. El empleo de isopropanol, como agente de cristalización, es particularmente preferido.

Alternativamente, la cristalización puede inducirse mediante la adición de un agente apropiado tal como el isopropanol o el acetato de etilo, sin haber calentado previamente el filtrado. Nuevamente el empleo de isopropanol es particularmente preferido.

El contenido de agua de la sal disodio de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona obtenida utilizando el proceso de la presente invención depende de la naturaleza de la metodología utilizada para el aislamiento del producto y el proceso final de secado que se utilice. Así, secado extensivo a temperaturas elevadas y bajo presión reducida producirá esencialmente material anhidro. Tal material es, sin embargo, significativamente higroscópico, formando eventualmente un trihidrato. El secado del trihidrato regenera la forma anhidra. La forma de trihidrato se obtiene directamente mediante la cristalización de sal disodio de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona desde agua caliente, o haciendo pasar

aire húmedo sobre el sólido. La adición de hasta aproximadamente 5% en volumen de agua al agente de cristalización puede llevar al producto hasta la forma hidratada y disminuir la cantidad de líquidos orgánicos ocluidos en el producto cristalino y puede reducir los niveles de impurezas tales como el nivel de aldehído no reaccionado.

Esta invención se ilustra, pero de ninguna manera se limita, mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Sal disodio de α -(2,4-Disulfofenil)-N-ter-butilnitrona (escala de 10g)

Sal disodio del ácido 4-Formil-1,3-bencenodisulfónico (10.0g, 27.6 mmol, 85.6% p/p), acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (6.1 g, 37.5 mmol, 1.4 equiv., 91.6% p/p), agua (2 g) y metanol (38 g) se adicionaron a un balón de tres bocas de 100 mL a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla se agitó y el balón se bajó luego a un baño de aceite mantenido a 72°C. Luego de 2.3 horas, un análisis HPLC (% área) mostró que quedaba <0.3 área% de sal disodio de ácido 4-formil-1,3-bencenodisulfónico. El filtrado claro se enfrió a 20°C y se filtró. La solución clara fue transferida a un balón de 250 mL, calentada hasta el reflujo, y luego se añadió isopropanol (70 g) por gotco. El crecimiento de cristales comenzó cuando el isopropanol (40 g) había sido añadido. El baño caliente se reemplazó con un baño de agua fría y la suspensión se enfrió a 11°C. Luego de 30 minutos el producto se aisló por filtración y se secó al vacío, dando un sólido blanco (11.2 g). Este material se secó a 50°C en un horno de vacío durante la noche. El peso del aislado seco fue de 8.55 g (78.8%).

La pureza cromatográfica (área% HPLC) mostró más del 99% de sal disodio de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona.

Ejemplo 2

Sal disodio de α -(2,4-Disulfofenil)-N-ter-butilnitrona (escala 100 g)

Sal disodio del ácido 4-Formil-1,3-bencenodisulfónico (100.0 g, 0.31 mol, 96.3% p/p), acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (66.8 g, 0.43 mol, 1.4 equiv., 97% p/p), agua (10

g) y metanol (337 mL) se añadieron a un balón encamisado de tres bocas de 1 L a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y calentó a 72°C. Luego de 3 horas, el análisis HPLC mostró que <0.2 área% de sal disodio de ácido 4-formil-1,3-benceno disulfónico estaba presente. La mezcla de reacción fue enfriada y filtrada. El filtrado se transfirió a un aparato de reflujo de 2 L y se calentó a 80°C. Cuando la mezcla llegó al reflujo, se añadió isopropanol (765 mL) por goteo y el reflujo se continuó por 0.5 h más. La suspensión resultante se enfrió por debajo de 11°C. El sólido blanco se filtró y secó en un horno al vacío por 24 h a 50°C. Rendimiento 83.0 g (72.8%).

Pureza cromatográfica (área% HPLC) mostró más de 99% de sal disodio de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona.

Ejemplo 3

Sal disodio de α -(2,4-Disulfofenil)-N-ter-butilnitrona (escala de 500 g)

Sal disodio de ácido 4-Formil-1,3-bencenodisulfónico (500.0 g, 1.4 mol, 87.0% p/p), acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (336.0 g, 2.18 mol, 1.5 equiv., 97.0% p/p), agua (20 g) y metanol (1700 mL) se añadieron a un balón encamisado de tres bocas de 5 L acondicionada con un agitador sobrepuesto y un baño de calentamiento recirculante, a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y el balón se calentó a 72°C. Luego de 3.0 h, la solución se filtró. El filtrado se calentó entonces a 80°C y se reflujo por 1 hora. El solvente (760 mL) se removió posteriormente mediante destilación a presión atmosférica. Se añadió luego isopropanol (2200 mL) y se enfrió la suspensión a <11°C, se filtró y secó en horno de vacío por 96 horas para generar el producto como un sólido blanco.

Pureza cromatográfica (área% HPLC) mostró más de 99% de sal disodio de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona.

Ejemplo 4

Sal disodio de α -(2,4-Disulfofenil)-N-ter-butilnitrona (escala de 750 g)

Sal disodio de ácido 4-Formil-1,3-bencenodisulfónico (750.0 g, 2.32 mol, 85.6% p/p), acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (501.0 g, 3.26 mol, 1.4 equiv., 91.6% p/p), agua (150 g) y metanol (2530 mL) se añadieron a un balón encamisado de tres bocas de 5L a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y calentó a 72°C. Luego de 3.2 h, el análisis HPLC mostró que permanecían <0.2 área% de sal disodio del ácido de 4-formil-1,3-bencenodisulfónico. El producto de reacción se filtró luego a través de un filtro de línea. El filtrado se transfirió a un aparato de destilación y la solución se calentó posteriormente a 80°C. Entonces se añadió Isopropanol (1000 mL) y se comenzó la destilación. Una segunda porción de isopropanol (1000 mL) se añadió y se continuó la destilación hasta que la temperatura de destilado alcanzó los 80°C. La suspensión resultante fue enfriada por debajo de los 11°C, filtrada y el sólido obtenido se secó por 2 h para dar un producto como sólido blanco. Rendimiento fue de 744.5 g (80.7%).

Pureza cromatográfica (área% HPLC) mostro más de 99% de sal disodio de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona.

Ejemplo 5

Sal disodio de α -(2,4-Disulfofenil)-N-ter-butilnitrona (escala de 100 g)

Sal disodio del ácido 4-Formil-1,3-bencenodisulfónico (100.0 g, 0.31 mol, 96.3% p/p), acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (66.8 g, 0.43 mol, 1.4 equiv., 97.0% p/p), agua (20 g) y metanol (337 mL) se añadieron a un balón de 3 bocas de 1 L, acondicionado con una capa de calentamiento, a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y se calentó a 72°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió entonces metóxido de sodio (3.5 g, 64.7 mmol) y la mezcla se agitó por 0.5 h. La mezcla fue filtrada. El análisis HPLC mostró que <0.2 área% de sal disodio del ácido de 4-formil-1,3-bencenodisulfónico permanecía en el filtrado. La mezcla de reacción se transfirió a un aparato de destilación de 1 L y la solución fue calentada a 80°C. Luego de haber recogido 100 mL de destilado, se

añadió isopropanol (400 mL) y se continuó la destilación hasta que la temperatura de destilado alcanzó los 78°C. La suspensión resultante se filtró a 60°C y el sólido obtenido se secó en un horno de vacío por 24 h, para obtener el producto como un sólido blanco.

Rendimiento fue de 91.1 g (82.8%).

Pureza cromatográfica (área% HPLC) mostro más de 99% de sal disodio de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona.

Ejemplo 6

Sal disodio de α -(2,4-Disulfofenil)-N-ter-butilnitrona (sin adición de agua) (escala de 100 g)

Sal disodio de ácido 4-Formil-1,3-bencenodisulfónico (100.0 g, 0.32 mol, 99.6% p/p) se añadió a un balón de 1 L de fondo redondo acondicionado con un agitador magnético y una placa de calentamiento. Se añadieron secuencialmente metanol (400 mL) y acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (73.9 g, 0.48 mol, 1.5 equiv., 97.0% p/p). La mezcla se agitó y se calentó bajo reflujo. Luego de 6 horas, el análisis HPLC mostró 99.1 área% de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona. La mezcla de reacción era una suspensión blanca. Se añadió entonces isopropanol (800mL) y la suspensión se enfrió a 2°C. El producto se filtró utilizando un embudo Buchner, se enjuago con isopropanol (200 mL) y se secó en un horno al vacío a 50°C por 7 horas. El rendimiento fue de 88.0 g (71.9%). Este ejemplo demuestra que la condensación puede ser conducida sin adicionar agua a la mezcla de reacción.

Ejemplo 7

Sal disodio de α -(2,4-Disulfofenil)-N-ter-butilnitrona (escala de 4600 g)

Sal disodio de ácido 4-Formil-1,3-bencenodisulfónico (4590.9 g, 14.3 mol, 98.1% p/p), acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (3988.4 g, 24.6 mol, 98.0% p/p), agua (760mL) y metanol (12.6 L) se agitaron y calentaron en un reactor de 50 L con una temperatura de camisa de 75°C. Luego de 60 min de reflujo, el análisis HPLC (área%) mostró que la

reacción estaba completa (<0.3% de sal disodio del ácido 4-formil-1,3-benzenodisulfónico permanecía). La solución caliente y clara se transfirió a través de un filtro en línea a un segundo reactor de 50 L, precalentado a 75°C. Luego de 30 min más de reflujo, se añadió isopropanol (30.0 L) a una rata de 1.2 L por minuto. La mezcla de reacción se enfrió a menos de 30°C, se filtró, se lavó con isopropanol (2 X 8L) y se secó luego en un horno Gruenberg a 70°C por 47 h, para dar el producto como un sólido blanco. El rendimiento fue de 81%.

Ejemplo 8

Sal disodio de α -(2,4-Disulfofenil)-N-ter-butilnitrona (escala de 4600 g)

Sal disodio de ácido 4-Formil-1,3-benzenodisulfónico (4598.9 g, 14.4 mol, 98.0% p/p), acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (4000 g, 24.6 mol, 98.0 p/p), agua (750 mL) y metanol (12.6 L) se agitaron y calentaron en un reactor de 50 L con temperatura de camisa de 75°C. Luego de 30 min de reflujo, el análisis HPLC (% área) mostró que la reacción estaba completa (quedaba <0.3% de sal disodio del ácido 4-formil-1,3-benzenodisulfónico). La solución caliente y clara se transfirió a través de un filtro en línea a un segundo reactor de 50 L, precalentado a 75°C. Luego de 15 min más de reflujo, el reactor fue enfriado a 45°C y se añadió isopropanol (30.0 L) a una rata de 1.2 L por minuto. La reacción se enfrió a 19°C y se añadió agua (1400 mL). La suspensión se dejó reposar por 18 horas. Luego fue filtrada y el sólido se lavó con isopropanol (2 X 8 L). El producto se secó en un horno Gruenberg a 85°C por 23 horas, para dar el producto como un sólido blanco. El rendimiento fue de 76%.

Ejemplo 9

Sal disodio de α -(2,4-Disulfofenil)-N-ter-butilnitrona (escala de 43 kg)

Sal disodio del ácido 4-Formil-1,3-benzenodisulfónico (45 kg) se añadió como un sólido a un reactor de 500 L que contiene acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (39 kg) agitado en agua (8.6 L) y metanol (111 kg) bajo una atmósfera inerte (nitrógeno). La mezcla se agitó y calentó con una temperatura de camisa de 70°C. Luego que la

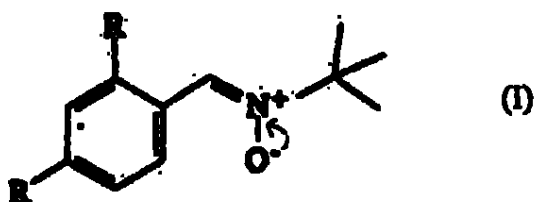
temperatura interna alcanzó los 60°C, se continuó el calentamiento por 2 a 18 horas adicionales. La reacción se consideró completa cuando el análisis HPLC (área%) mostró que quedaba <0.3% de sal disodio de ácido de 4-formil-1,3-bencenodisulfónico. La solución caliente y clara se filtró en línea mientras era transferida a un segundo reactor de 500 L, precalentado a 35°C. Se añadió isopropanol (267 kg) para precipitar el producto. Entonces se añadió agua (13.5 L) y la mezcla se dejó reposar por 12 a 18 horas. La suspensión blanca se transfirió a un secador de filtro, se lavó con isopropanol (2 X 71 kg) y luego se secó al vacío (con un ligero flujo de nitrógeno) con una temperatura de camisa de 80°C, para dar el producto como un sólido blanco (43 kg).

El sorprendente hallazgo de que el aldehído de fórmula general (II) puede reaccionarse directamente con acetato de N-ter-butilhidroxilamonio es particularmente ventajoso. La forma de base libre de la N-ter-butilhidroxilamina es inestable, con tendencia particular a sufrir oxidación aérea. Esto se evidencia por la formación de colores azules que indican la presencia del producto de oxidación, 2-metil-2-nitrosopropano. La base libre de N-ter-butilhidroxilamina no puede, por lo tanto, ser fácilmente almacenada como tal, sino que debe ser generada inmediatamente antes de cada uso y en cada ocasión que se requiera. Esto es una desventaja potencial para procesos que puedan requerir el manejo de N-ter-butilhidroxilamina como base libre. Esta desventaja se hace particularmente problemática cuando se conducen reacciones a gran escala. El empleo directo de la sal de acetato de N-ter-butilhidroxilamina en el proceso de la presente invención provee una solución a este problema. Además, si otras sales tales como el cloruro de N-ter-butilhidroxilamonio se sustituyen por acetato de N-ter-butilhidroxilamonio en el proceso anterior, la reacción deja de trabajar satisfactoriamente.

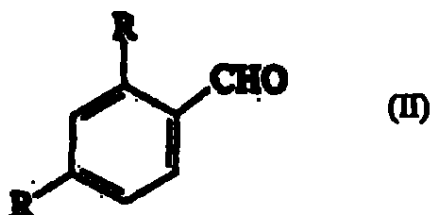
No solamente puede el acetato de N-ter-butilhidroxilamonio ser empleado directamente en la presente invención, sino que la reacción con el aldehído de fórmula (II) tiene lugar considerablemente más rápido que cuando se emplea la base libre de N-ter-butilhidroxilamina. Así, en el presente proceso, la reacción se completa típicamente dentro de un lapso de 1.5 horas, aún en una escala de 5000 g.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)



en donde cada R representa de manera independiente SO_3H o una sal del mismo,
 en donde el proceso comprende la reacción de un aldehído de fórmula general (II)



- en donde R es como se definió antes,
 con acetato de N-ter-butilhidroxilamonio en un solvente líquido de reacción.
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R representa SO_3Na^+ .
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde 1.25 a 2.5 equivalentes de acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III) se utilizan por equivalente de aldehído (II).
4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual el solvente de reacción incluye un alcohol.
5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual el solvente de reacción incluye una mezcla de alcoholes.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en el cual el alcohol es metanol.

7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 en el cual el solvente de reacción contiene hasta un 10% en volumen de agua.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7 en el cual el solvente de reacción contiene aproximadamente 5% en volumen de agua.
9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el cual el producto es aislado mediante cristalización, caracterizado en que esa cristalización se logra mediante la adición de isopropanol a la mezcla de reacción..
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde 1.6 a 2.0 equivalentes de acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III) son utilizados por equivalente de aldehído (II).

NO PUBLICAR 19

ANTES DE

10 JUL. 2001

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: 2001-729

(51) INT. CL.: A61K 31/12

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 05-01-01

(71) SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB y CENTAUR PHARMACEUTICALS, INC.

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 0000055-4

(72) INVENTOR/ES: Jörgen Blixt, Henry Kruk, John McGinley, Sergei Pouhov y John Vajda

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 10-01-00

(33) PAÍS: SE

(74) REPRESENTANTE JOSE ANTONIO LLOREDA LEGAL:

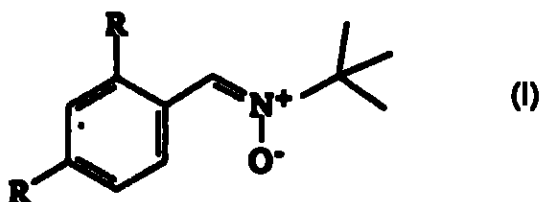
(54) TÍTULO:

"PROCESO NUEVO"

(57) RESUMEN:

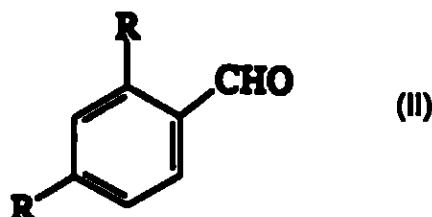
Reivindicación número 1.-

Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)



en donde cada R representa de manera independiente SO₃H o una sal del mismo,

en donde el proceso comprende la reacción de un aldehído de fórmula general (II)

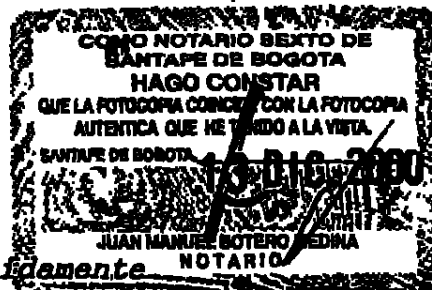


en donde R es como se definió antes,

con acetato de N-ter-butilhidroxilamonio en un solvente líquido de reacción.

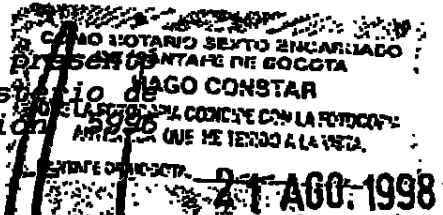
**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DE MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES.**

HACE CONSTAR

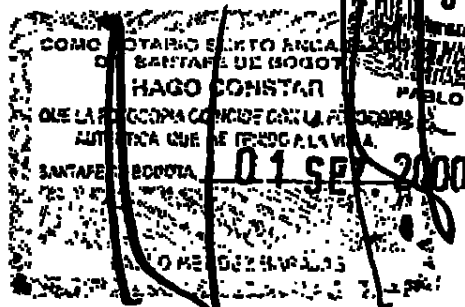
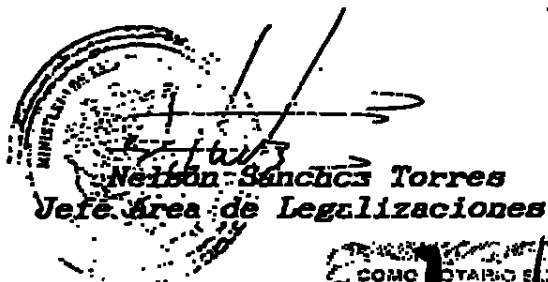


Que el señor Gabriel Rueda, se encuentra debidamente registrado ante este Ministerio, como traductor e intérprete oficial para los idiomas INGLES -ESPAÑOL, ESPAÑOL - INGLES.

Para efectos de ésta certificación el interesado presenta copia autenticada de la certificación del Ministerio de Justicia acerca de la vigencia de la resolución 1982.



Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los diez y nueve días (19) del mes de diciembre de 1994.



NST/gtm.



Ministerio de Justicia y del Derecho

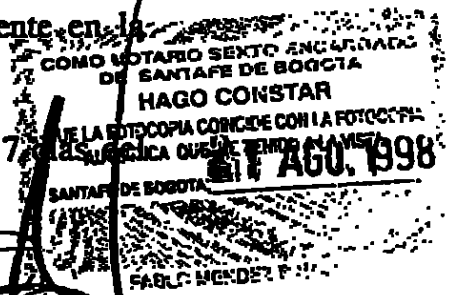
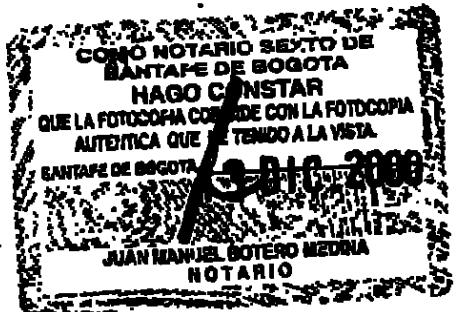
21

EL SECRETARIO GENERAL DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

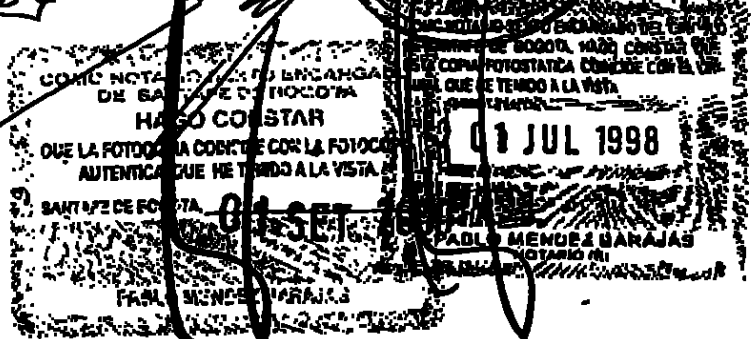
CERTIFICA:

Que por Resolución 5996 del 29 de noviembre de 1982, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES a GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con la cédula de ciudadanía No. 17.124.145 expedida en Bogotá. Que dicha resolución se encuentra vigente en la fecha.

A solicitud del interesado, en Santafé de Bogotá D.C., a los 17
mes de noviembre de 1994.



[Handwritten signature]
JORGE LOIS SARRAZAL SARRAZAL
[Circular stamp: REPUBLICA DE COLOMBIA, SECRETARIO GENERAL, del Derecho]



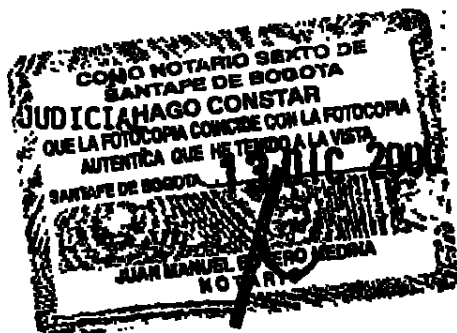
[Handwritten initials]

24

22

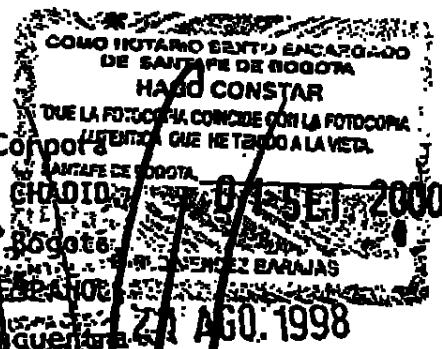
TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
SECRETARÍA GENERAL

LA SUSCRITA SECRETARÍA DEL H. TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO
DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ,



CERTIFICA:

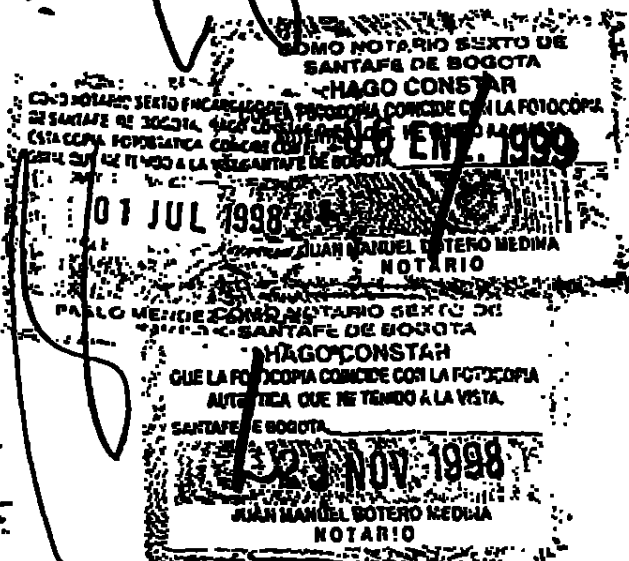
Que el Acuerdo No. 183 de diciembre 3 de 1982 emanado de esta Corporación, por medio del cual dió posesión al señor GABRIEL RUEDA GARCÍA identificado con Cédula de Ciudadanía número 17.124.145 de Bogotá como TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL de los idiomas INGLÉS-ESPAÑOL-INGLÉS, en virtud de la Resolución No. 5996, se encuentra VIGENTE.



Se expide en Santafé de Bogotá D.C., a dieciseis (16) de noviembre de mil novecientos noventa y cuatro (1994).


MARIA INES RODRIGUEZ TORRES
SECRETARIA

cm./



25
23

Astra Zeneca AB 2278-ICO

REF: LLC-137-2000. La presente es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción es elaborada por Gabriel Rueda Chadid (Traductor Oficial).

PRV

Patent-OCH Registreringsverket

CERTIFICACION

Se certifica que anexo se encuentra fiel copia de los documentos tal y como fueron radicados originalmente ante la Oficina de Registros y Patentes en relación con la siguiente solicitud de patente.

La solicitud se presentó originalmente en inglés.

(71) Solicitante: AstraZeneca AB, Södertälje SE

(21) Número de Solicitud de Patente. 0000055-4

(86) Fecha de presentación: 2000-01-10

Estocolmo, 2000-11-14

Por y en representación de la Oficina de Registros y patentes.

Anita Södervall (Hay firma y sello)

Derechos: 170

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 3996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

26
24

La suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la Ciudad de Estocolmo, Suecia, certifica que ANITA SÖDERVALL autorizado para firmar en nombre de la PRV. REGISTRO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL DE SUECIA ha otorgado y firmado el documento que antecede.

Derechos: 250 Coronas

Estocolmo, 2000-11-27

Hay firma y Sello

CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha: 2000-11-29

No. 003988

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por Anne-marie Bonde, Notario Público de la Ciudad de Estocolmo, Suecia.

Firmado y Sellado por

MARIA SMITH RUEDA

Encargada de las Funciones Consulares

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

No. 485473

Fecha: Diciembre 18, 2000.

MARIA SMITH RUEDA, cuya firma aparece en el documento desempeña las funciones indicadas.

Jefe de Legalizaciones, Santafé de Bogotá D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Calderon
807720
Ruiz
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

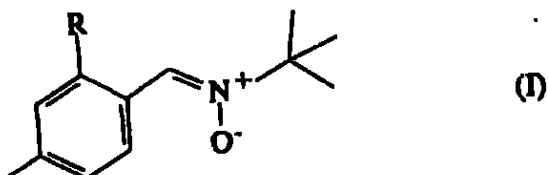
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD POR EL TEXTO

2000 DEC 28 A H 21

Medina
JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE ESTADO D.C.

27
25

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la formula general (I)



donde cada R representa independientemente SO_3H o una de sus sales, donde el proceso involucra la reacción de un aldehído de la formula general (II)



donde R corresponde a la definición dada anteriormente, con acetato N-*tert*-butilhidroxilamonio en un solvente de reacción líquida.

2. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 1 donde R representa $\text{SO}_3 - \text{Na}$.

3. Un proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 2 donde 1.25 hasta 2.5 equivalentes de acetato N-*tert*-butilhidroxilamonio (III) se utilizan por equivalente de aldehído.

20
26

4. Un proceso de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 3 en el cual el solvente de reacción comprende un alcohol.

5. Un proceso de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 3 en el cual el solvente de reacción comprende una mezcla de alcoholes.

6. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 4 en el cual el alcohol es metanol.

7. Un proceso de acuerdo con una de las Reivindicaciones 4 a 6 en el cual el solvente de reacción contiene hasta el 10% por volumen de agua.

8. Un proceso de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 7 en el cual el producto se aísla por cristalización, caracterizado por cuanto dicha cristalización se logra por la adición de isopropanol a la mezcla de reacción.

9. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 8 donde 1.6 hasta 2.0 equivalentes de acetato N-tert-butilhidroxilamonio se utiliza por equivalente de aldehído.

La anterior es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción fue realizada por GABRIEL RUEDA CHADID (Traductor Oficial). Resolución 5996 del Minjusticia, por lo cual estampo mi Sello y Firma.

Bogotá D.C., Diciembre 19, 2000.


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-00
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Gabriel Rada
Cuya firma aparece en el
frente de este documento
LAS FIRMAS INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

DEC 28 A 19 53
Molina
DEPE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen



Intyg
Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

Ansökan ingavs ursprungligen på engelska.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

The application was originally filed in English.

(71) Sökande Centaur Pharmaceuticals Inc, Sunnyvale CA US
Applicant (s) AstraZeneca AB, Södertälje SE

(21) Patentansökningsnummer 0000055-4 ✓
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 2000-01-10 ✓
Date of filing

Stockholm, 2000-11-14

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

A. Södervall
Anita Södervall

Avgift
Fee 170:-



La infrascrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de Estocolmo, Sueda, certifica que

Anita Södervall,
autorizado para firmar en nombre de la
PRV, DIRECCIÓN NACIONAL DE PATENTES
Y REGISTROS EN SUECIA,
ha otorgado y firmado el documento que antecede.
Derechos 250.- Estocolmo, 2000-11-27
Coronas De oficio: 11

[Signature]

PATENT- CH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Adress
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17878
PATOREG S

Telefax
+46 8 608 02 88
08-608 02 88

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2003-11-29 No:.....J3988

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

Jose Hinojosa, Notario Publico,
Estocolmo, Suecia

PAGADO	
Impuesto de Timbre	<u>5.00</u> dólares US\$ <u>7</u>
Derechos Consulares	<u>Quince</u> dólares US\$ <u>15</u>



M. Smith
MARIA SMITH RUEDA

Encargada de las Funciones Consulares

RECEIVED
CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO

NOV 18 10:41 AM '03

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

4 9 5 4 7 3

CON MARIA APARECE EN LA
DOCUMENTO DE VISA
LAS FUNCIONES DE VISA

Se da fe de que la firma que aparece en este documento es similar a la registrada aquí por

Jose Hinojosa, Notario Publico, Estocolmo, Suecia

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por



30
28

NOVEL PROCESS

Field of the Invention

5 This invention relates to a novel process for the preparation of α -(2,4-disulfophenyl)-*N*-*tert*-butylnitron and pharmaceutically acceptable salts thereof. These compounds have previously been disclosed as being useful as medicaments. Such compounds are alternatively named as 4-[(*tert*-butylimino)methyl]benzene-1,3-disulfonic acid *N*-oxide derivatives.

Background of the Invention

10 U.S. patent 5,488,145 discloses α -(2,4-disulfophenyl)-*N*-*tert*-butylnitron, pharmaceutically acceptable salts thereof and related pharmaceutical compositions. U.S. patent 5,475,032 discloses the use of such compositions in the treatment of stroke and of progressive central nervous system function loss conditions. U.S. patent 5,508,305 discloses the use of such compositions for ameliorating the side effects caused by oxidative damage resulting from antineoplastic disease treatment. Similar disclosures are also made in WO 95/17876. U.S. patent 5,780,510 discloses the use of these same compounds in the treatment of concussion.

20 Various methods are available for the synthesis of nitrones. The most often used method involves the usually uncatalysed condensation reaction of a hydroxylamine derivative with an aldehyde or ketone (J.S. Roberts in D.H.R. Barton and W.D. Ollis, *Comprehensive Organic Chemistry*, Volume 2, pp. 500-504, Pergamon Press, 1979; R.D. Hinton and E.G. Janzen, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, pp. 2646-2651). The utility of this reaction is impaired by its susceptibility to steric hindrance, slow reaction rates, and, in certain cases, by the relative inaccessibility and/or instability of the hydroxylamine starting material. The latter problems can sometimes be overcome by *in situ* generation of the required hydroxylamine by reduction of a more readily available compound such as the corresponding nitro derivative. This general methodology is employed in the above-described patents where the preparation of α -(2,4-disulfophenyl)-*N*-*tert*-

butylnitrone is described as involving the reaction of 4-formyl-1,3-benzenesulfonic acid with *N-tert*-butylhydroxylamine in refluxing methanol for approximately 18 hours.

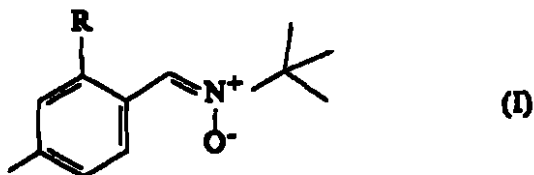
α -(2-Sulfophenyl)-*N-tert*-butylnitrone has been prepared by reaction of 2-formylbenzenesulfonic acid sodium salt with *N-tert*-butylhydroxylamine in refluxing ethanol for 2 days (E.G. Janzen and R.V. Shetty, *Tetrahedron Letters*, 1979, pp. 3229-3232).

A modification of this type of methodology for the manufacture α -phenyl-*N*-methylnitrone has been described in French Patent 1,437,188 to E.I. DuPont de Nemours and Co.

We now disclose a novel process that possesses significant advantages for the preparation of α -(2,4-disulfophenyl)-*N-tert*-butylnitrone and salts thereof and is also particularly suited to large scale production.

Disclosure of the Invention

In one aspect, this invention provides a process for the preparation of a compound of general formula (I)



wherein each R independently represents SO_3H or a salt thereof.

This process involves reaction of an aldehyde of general formula (II)



- 5 wherein R is as defined above,
with *N-tert*-butylhydroxylammonium acetate (III)



- 10 In a second aspect, this invention provides a method for preparing and recovering a compound of general formula (I). In the first step of this process, the compound is prepared as just described. In a subsequent step, the compound is isolated.

Detailed Description of the Invention

13

Products and Starting Materials

- In this process, an aldehyde of general formula (II) is reacted with *N-tert*-butylhydroxylammonium acetate to form an α -(2,4-disulfophenyl)-*N-tert*-butylnitrone compound of general formula (I). The compounds of general formulae (I) and (II) may
20 be acids or they may be salts.

Salts of compounds of formula (I) above may be formed by reacting the free acid (wherein R represents SO_3H), or another salt thereof, with two or more equivalents of an appropriate base, using methods that are well known in the art.

- The salts of compounds of formulae (I) and (II) referred to above will normally be
25 those formed with pharmaceutically acceptable cations. The cation may be a monovalent material such as sodium, potassium, lithium, ammonium, alkylammonium or diethanolammonium. Alternatively, it may be a polyvalent cation such as calcium,

magnesium, aluminium or zinc. It may also be a mixed salt formed with a polyvalent cation such as calcium or magnesium in combination with a pharmaceutically acceptable anion such as halide (for example chloride), phosphate, sulphate, acetate, citrate or tartrate.

5 The two R's in these formulae are usually the same. However, they can be independently selected from the possibilities just enumerated.

It is preferred that the two R's in formulae (I) and (II) above be the same and each represents $\text{SO}_3^- \text{Na}^+$.

10 *N-tert*-Butylhydroxylammonium acetate is disclosed in co-pending PCT patent application SE 99/01228.

The aldehydes of general formula (II) are either commercially available or may be prepared from commercially available materials using methods that are well known in the art. Commercial 4-formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt (II; $\text{R} = \text{SO}_3^- \text{Na}^+$) typically contains small but significant amounts of the corresponding benzyl alcohol and
15 the corresponding benzoic acid derivatives and of sodium chloride as impurities. It is preferable, but not essential, that such material is purified before use in the process of the present invention. 4-Formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt (II; $\text{R} = \text{SO}_3^- \text{Na}^+$) is typically associated with varying amounts of water. The proportion of such water generally is not critical to the process of the present invention but generally may be taken
20 into account when determining the overall composition of the compound (I)-forming reaction mixture.

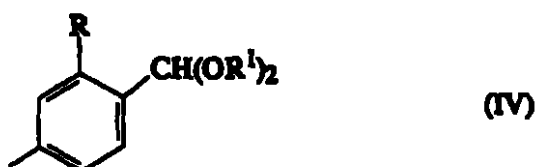
The Process

25 The first step is the condensation of the *N-tert*-butylhydroxylammonium acetate (III) with the aldehyde (II). This reaction is typically conducted in a batch mode with agitation. It could, if desired, be carried out continuously in a flow reaction system.

In this process it is preferred that in general about 1.25 to 2.5 equivalents of *N-tert*-butylhydroxylammonium acetate (III) is used for each equivalent of the aldehyde (II). It is particularly preferred that about 1.6 to 2.0 equivalents of *N-tert*-
30 butylhydroxylammonium acetate (III) is used.

The condensation of the present invention is carried out in solution, using a suitable inert solvent in which the starting materials are sufficiently soluble. It is preferred that a suitable polar organic solvent such as an alcohol, or mixture of alcohols, is used as solvent. It is particularly preferred that the solvent is methanol. It is further preferred that the reaction mixture contains a suitable percentage of water, generally less than 10% by volume, such as from about 2% to 10% by volume. It is particularly preferred that the solvent contains about 5% by volume of water. It has been found that the presence of a suitable amount of water provides significant advantages, particularly with regards to inhibiting the conversion of the aldehyde (II) into the undesirable acetal side product (IV)

10



by reaction with the solvent R^1OH .

15

The presence of a suitable amount of water in the solvent also significantly improves the kinetics of the process and allows use of a more concentrated system.

The proportion of reaction solvent is typically maintained at about 2 to 8 mL of solvent per gram of nitro compound or greater, with proportions of from 2 to 6 and especially 3 to 4 mL/g being preferred.

20

The condensation is conducted at a temperature from about ambient temperature to about 150° C, good results being achieved at temperatures of from about ambient to about 125° C, with temperatures of from about 40° C to about 100° C being preferred.

25

The condensation reaction is relatively facile and is typically essentially complete in from about 15 minutes to about 5 hours with reaction time of from 30 to 90 minutes being typical. In practice, the degree of reaction is monitored analytically and the reaction is continued until a suitable degree of reaction is achieved.

The isolation of the product of formula (I) formed in the above condensation may be achieved by using standard techniques that are well known in the art. It is particularly

advantageous that the product be isolated using a suitable crystallisation technique. Thus in a typical isolation, on completion of the reaction of the aldehyde (II) with *N-tert*-butylhydroxylammonium acetate (III), the reaction mixture is cooled to ambient temperature and then filtered in order to remove any insoluble material. The filtrate is then heated at reflux and crystallisation is induced by the gradual addition of a suitable crystallisation agent such as isopropanol or ethyl acetate.

The crystallization agent is typically an organic liquid that is miscible with the reaction solvent but one in which the nitrone product is less soluble. The agent is also generally a volatile material, such as a material having 5 or less carbon atoms. After cooling once more, the solid product is isolated by filtration and dried. The use of isopropanol, as a crystallisation agent, is particularly preferred.

Alternatively, crystallisation may be induced by the addition of a suitable agent such as isopropanol or ethyl acetate without the filtrate having first been heated. Again, the use of isopropanol is particularly preferred.

The water content of α -(2,4-disulfophenyl)-*N-tert*-butylnitrone disodium salt obtained using the process of the present invention is dependent on the nature of the methodology used for the isolation of the product and the final drying process that is used. Thus, extensive drying at elevated temperatures and under reduced pressure will yield essentially anhydrous material. Such material is however significantly hygroscopic, forming eventually a trihydrate. Drying of the trihydrate regenerates the anhydrous form. The trihydrate form is obtained directly by crystallisation of α -(2,4-disulfophenyl)-*N-tert*-butylnitrone disodium salt from hot water.

Addition of up to about 5% volume of water to the crystallisation agent can push the product toward the hydrated form and decrease the amount of occluded organic liquids in the crystalline product and can lower impurity levels such as the level of unreacted aldehyde.

The invention is illustrated, but in no way limited, by the following examples.

Example 1

α -(2,4-Disulfophenyl)-*N-tert*-butylnitrone disodium salt (10 g scale)

36
34

4-Formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt (10.0 g, 27.6 mmol, 85.6% w/w), *N-tert*-butylhydroxylammonium acetate (6.1 g, 37.5 mmol, 1.4 equiv., 91.6% w/w), water (2 g) and methanol (38 g) were added to a 100 ml three-necked bottle at room temperature under an atmosphere of nitrogen gas. The mixture was stirred and the bottle was lowered into an oil bath maintained at 72° C. After 2.3 h, HPLC analysis (% area) showed that <0.3 area% of 4-formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt remained. The clear filtrate was cooled to 20° C and filtered. The clear solution was transferred to a 250 ml bottle, heated to reflux, and then isopropanol (70 g) was added dropwise. Crystal growth began when isopropanol (40 g) had been added. The hot bath was replaced with a cool water bath and the slurry was cooled to 11° C. After 30 minutes the product was isolated by filtration and sucked dry giving a white solid (11.2 g). This material was dried at 50° C in a vacuum oven overnight. The isolated, dried weight was 8.55 g (78.8%).

Chromatographic purity (area% HPLC) showed greater than 99% α -(2,4-disulfophenyl)-*N-tert*-butylnitron disodium salt.

Example 2

α -(2,4-Disulfophenyl)-*N-tert*-butylnitron disodium salt (100 g scale)

4-Formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt (100.0 g, 0.31 mol, 96.3% w/w), *N-tert*-butylhydroxylammonium acetate (66.8 g, 0.43 mol, 1.4 equiv., 97.0% w/w), water (10 g) and methanol (337 mL) were added to a 1 L jacketed three-necked flask at ambient temperature. The mixture was stirred and heated at 72° C. After 3 h, HPLC analysis showed that <0.2 area% of 4-formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt was present. The reaction mixture was cooled and filtered. The filtrate was transferred to a 2 L reflux apparatus and heated to 80° C. When the mixture had come to reflux, isopropanol (765 ml) was added dropwise, and reflux was continued for a further 0.5 h. The resulting suspension was cooled to below 11° C. The white solid was filtered off and dried in a vacuum oven for 24 h at 50° C. Yield 83.0 g (72.8%).

Chromatographic purity (area% HPLC) showed greater than 99% α -(2,4-disulfophenyl)-*N-tert*-butylnitron disodium salt.

Example 3 **α -(2,4-Disulfophenyl)-N-tert-butynitron disodium salt (500 g scale)**

4-Formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt (500.0 g, 1.4 mol, 87.0% w/w),
5 *N*-tert-butylhydroxylammonium acetate (336.0 g, 2.18 mol, 1.5 equiv., 97.0% w/w),
water (20 g) and methanol (1700 mL) were added to a 5L jacketed three-necked flask,
fitted with an overhead stirrer and recirculating heating bath, at room temperature. The
mixture was stirred and the flask heated at 72° C. After 3.0 h, the solution was filtered.
The filtrate was then heated to 80° C and refluxed for 1 hour. Solvent (760 mL) was then
10 removed by distillation at atmospheric pressure. Isopropanol (2200 mL) was then added
and the suspension cooled to <11° C, filtered and dried in a vacuum oven for 96 h to
yield the product as a white solid.

Chromatographic purity (area% HPLC) showed greater than 99% α -(2,4-
disulfophenyl)-N-tert-butynitron disodium salt.

15

Example 4 **α -(2,4-Disulfophenyl)-N-tert-butynitron disodium salt (750 g scale)**

4-Formyl 1,3 benzenedisulfonic acid disodium salt (750.0 g, 2.32 mol, 85.6% w/w),
N-tert-butylhydroxylammoniumacetate (501.0 g, 3.26 mol, 1.4 equiv., 91.6% w/w),
20 water (150 g) and methanol (2530 ml) were added to a 5 L jacketed three-necked flask at
ambient temperature. The mixture was stirred and heated at 72° C. After 3.2 h, HPLC
analysis showed that <0.2 area % of 4- formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt
remained. The reaction mixture was filtered through an in line filter. The filtrate was
transferred to a distillation apparatus and the solution was then heated to 80° C.
25 Isopropanol (1000 ml) was then added and distillation was started. A second portion of
isopropanol (1000 ml) was added and distillation was continued until the distillate
temperature reached 80° C. The resulting suspension was cooled to below 11° C,
filtered, and the solid obtained was dried for 2 h to give the product as a white solid.
Yield was 744.5 g (80.7%).

Chromatographic purity (area % HPLC) showed greater than 99% α -(2,4-disulfophenyl)-*N*-*tert*-butylnitron disodium salt.

Example 5

5 α -(2,4-Disulfophenyl)-*N*-*tert*-butylnitron disodium salt (100g scale)

4-Formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt (100.0 g, 0.31 mol, 96.3% w/w), *N*-*tert*-butylhydroxylammonium acetate (66.8 g, 0.43 mol, 1.4 equiv., 97.0% w/w), water (20 g) and methanol (337 ml) were added to a 1 L three-necked flask fitted with a heating mantle, at room temperature. The mixture was stirred and heated to 72° C. The
10 reaction mixture was cooled to room temperature. Sodium methoxide (3.5 g, 64.7 mmol) was then added and the mixture was stirred for 0.5 h. The mixture was then filtered. HPLC analysis showed that <0.2 area % of 4-formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt remained in the filtrate. The reaction mixture was transferred to a 1 L distillation apparatus and the solution was then heated to 80° C. After 100 ml of
15 distillate had been collected, isopropanol (400 ml) was added and distillation was continued until the distillate temperature reached 78° C. The resulting suspension was filtered at 60° C and the solid obtained was dried in a vacuum oven for 24 h to give the product as a white solid. Yield was 91.1g (82.8%).

Chromatographic purity (area % HPLC) showed greater than 99% α -(2,4-
20 disulfophenyl)-*N*-*tert*-butylnitron disodium salt.

Example 6

α -(2,4-Disulfophenyl)-*N*-*tert*-butylnitron disodium salt (without water addition) (100g scale)

25 4-Formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt (100.0 g, 0.32 mol, 99.6% w/w) was added to a 1 L round bottom flask fitted with a magnetic stirring bar and heating mantle. Methanol (400 ml) and *N*-*tert*-butylhydroxylammonium acetate (73.9 g, 0.48 mol, 1.5 equiv., 97.0% w/w) were added sequentially. The mixture was stirred and heated under reflux. After 6 h, HPLC analysis showed 99.1 area % of α -(2,4-
30 disulfophenyl)-*N*-*tert*-butylnitron. The reaction mixture was a white suspension.

Isopropanol (800 ml) was then added and the suspension was cooled to 2° C. The product was filtered off using a Buchner funnel, rinsed with isopropanol (200 ml) and then dried in a vacuum oven at 50° C for 7 h. Yield was 88.0 g (71.9%). This example demonstrates that the condensation can be conducted without adding water to the reaction mixture.

Example 7

α -(2,4-disulfophenyl)-N-*tert*-butylnitronc disodium salt (4600 g scale)

4-Formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt (4590.9 g, 14.3 mol, 98.1% w/w), N-*tert*-butylhydroxylammonium acetate (3988.4 g, 24.6 mol, 98.0% w/w), water (760 mL) and methanol (12.6 L) were stirred and heated in a 50 L reactor with a jacket temperature of 75° C. After 60 min reflux, HPLC (% area) analysis showed that the reaction was complete (<0.3% of 4-formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt remained). The hot clear solution was transferred through an in-line filter to a second 50 L reactor, preheated at 75° C. After a further 30 min. reflux, isopropanol (30.0 L) was added at a rate of 1.2 L/min. The reaction mixture was cooled to <30° C, filtered, washed with isopropanol (2 x 8 L) then dried in a Gruenberg oven at 70° C for 47 hours, to give the product as a white solid. Yield was 81%.

Example 8

α -(2,4-disulfophenyl)-N-*tert*-butylnitronc disodium salt (4600 g scale)

4-Formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt (4598.9 g, 14.4 mol, 98.0% w/w), N-*tert*-butylhydroxylammonium acetate (4000.0 g, 24.6 mol, 98.0% w/w), water (750 mL) and methanol (12.6 L) were stirred and heated in a 50 L reactor with a jacket temperature of 75° C. After 30 min reflux, HPLC (% area) analysis showed that the reaction was complete (<0.3% of 4-formyl-1,3-benzenedisulfonic acid disodium salt remained). The hot clear solution was transferred through an in-line filter to a second 50 L reactor, preheated at 75° C. After 15 min further reflux, the reactor was cooled to 45° C and isopropanol (30.0 L) was added at a rate of 1.2 L/min. The reaction was cooled to 19° C and water (1400 mL) was added. The suspension was allowed to stand for 18

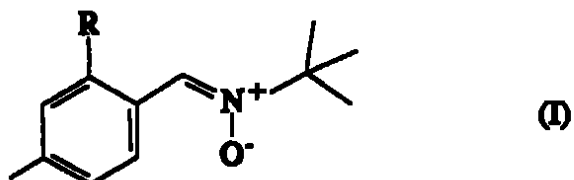
hours. It was then filtered and the solid washed with isopropanol (2 x 8 L). The product was dried in a Gruenberg oven at 85° C for 23 hours, to give the product as a white solid. Yield was 76%.

5 The surprising finding that the aldehyde of general formula (II) can be reacted directly with *N-tert*-butylhydroxylammonium acetate is particularly advantageous. The free base form of *N-tert*-butylhydroxylamine is unstable, tending in particular to undergo arial oxidation. This is evidenced by the formation of blue colours which indicate the presence of the oxidation product, 2-methyl-2-nitrosopropane. The free base of *N-tert*-
10 butylhydroxylamine cannot therefore easily be stored as such but must be freshly generated immediately before use on each and every occasion that it is required. This is a potential disadvantage of processes that might require handling of *N-tert*-butylhydroxylamine as the free base. The direct use of the acetate salt of *N-tert*-butylhydroxylamine in the process of the present invention provides a solution to this
15 problem. Furthermore, other salts such as *N-tert*-butylhydroxylammonium chloride, cannot be substituted for *N-tert*-butylhydroxylammonium acetate in the above process.

Not only can *N-tert*-butylhydroxylammonium acetate be used directly in the present invention, but also the reaction with the aldehyde of formula (II) proceeds considerably faster than when *N-tert*-butylhydroxylamine free base is used. Thus, in the present
20 process, the reaction is typically complete within 1.5 hours, even on a 5000 g scale.

Claims:

1. A process for the preparation of a compound of general formula (I)



5

wherein each R independently represents SO_3H or a salt thereof,

- 10 which process involves reaction of an aldehyde of general formula (II)



15

wherein R is as defined above,

with *N-tert*-butylhydroxylammonium acetate in a liquid reaction solvent.

2. A process according to Claim 1 wherein R represents $\text{SO}_3^- \text{Na}^+$.

20

3. A process according to Claim 1 or Claim 2 wherein 1.25 to 2.5 equivalents of *N-tert*-butylhydroxylammonium acetate (III) are used per equivalent of aldehyde.

4. A process according to any one of Claims 1 to 3 in which the reaction solvent comprises an alcohol.

5. A process according to any one of Claims 1 to 3 in which the reaction solvent
5 comprises a mixture of alcohols.

6. A process according to Claim 4 in which the alcohol is methanol.

7. A process according to any one of Claims 4 to 6 in which the reaction solvent
10 contains up to 10% by volume of water.

8. A process according to any one of Claims 1 to 7 in which the product is isolated by
crystallisation, characterised in that crystallisation is achieved by the addition of
isopropanol to the reaction mixture.

15

9. A process according to claim 8 wherein 1.6 to 2.0 equivalents of *N-tert*-
butylhydroxylammonium acetate are used per equivalent of aldehyde.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

Abstract

A process for preparing α -(2,4-disulfophenyl)-N-*tert*-butylnitrone diacids and pharmaceutically acceptable salts by the reaction of the corresponding disulfophenyl aldehyde with N-*tert*-butylhydroxylammonium acetate is disclosed.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01000729 02000000 Folios: 43
Fecha (HUB): 2001-01-05 15:29:11
Trámite : 002 POTENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA

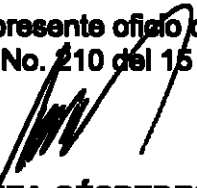
REFERENCIA:	Radicación No.	01-729
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1028
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe modificar el título, ya que debe definir en forma breve y precisa el objeto de la Invención y estar acorde con la descripción y las reivindicaciones.
- Debe allegar los documentos que acreditan la representación, debidamente otorgados, a quien adelanta la actuación administrativa. Adicionalmente, deberá presentar los certificados de existencia y representación legal de las sociedades solicitantes.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

05 ABR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia