



No. 10-061149-00006-0000

Fecha: 2013-01-29 17:34:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 21

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid

Medellín
María Clara Múnera

Re: Expediente N° 10-061.149

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "5-[(3,3,3-TRIFLUORO-2-HIDROXI-1-ARILPROPILO)AMINO]-1H-QUINOLIN-2-ONAS, UN PROCESO PARA SU PRODUCCION Y SU USO COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS"

**Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT y
ASTRAZENECA AB**

Nuestra Ref.: P2010/0000068

RESPUESTA AL OFICIO No. 19627, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 443

DE FECHA 30 DE OCTUBRE DE 2012

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- en la Reivindicación 1 se limitó el significado de los radicales R¹ a R⁵ de acuerdo a las antiguas Reivindicaciones 1 a 4 así: R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, fluor, cloro, bromo ciano, metoxi, etoxi e hidroxilo; R⁴ es 7-fluoro; y R⁵ se selecciona del grupo conformado por S-CH₂-CH₃, S-CH₃, -O-CH₂-CH₃, -O-CH₃, OH y Cl;

- las actuales reivindicaciones han sido limitadas al grupo de invenciones que involucra las antiguas Reivindicaciones 1 a 6, 9 a 18 y 21 referidas a un compuesto de fórmula general (I), composiciones farmacéuticas que opcionalmente comprenden otros agentes activos, procesos para la preparación de dichos compuestos de fórmula (I), procesos para la preparación de intermediarios de fórmula (IV) y (VI), y compuesto intermediario de fórmula (VI) y combinación farmacéutica que lo comprende;
- en las nuevas Reivindicaciones 2 y 3 se eliminó el compuesto: 5-{[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(diaminometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona, ya que no está comprendido dentro del alcance de la nueva Reivindicación 1;
- en la nueva Reivindicación 2, (antigua Reivindicación 5), se corrigió el nombre del compuesto del Ejemplo 3 de la Descripción como sigue: “5-{[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil) propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona”;
- en la nueva Reivindicación 3, (antigua Reivindicación 6), se efectuó una corrección similar a la anterior, de la siguiente manera: “5-{(1S, 2R)[1-(2-Cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona”, es decir, se incluyó el grupo “7-fluoro” en el nombre de dicho compuesto, lo cual corresponde a una corrección de un error tipográfico. La omisión del dicho sustituyente en el nombre de los compuestos arriba mencionados resulta un error evidente, ya que resulta inmediatamente evidente a partir de la observación de la fórmula estructural del compuesto del Ejemplo 3, que se representa en la página 38 de la correspondiente publicación WO2009065503 Internacional (ver páginas 53 y 54 de la memoria descriptiva original), y en la descripción detallada de la síntesis de este compuesto (ver páginas 38-40 de la solicitud WO2009065503, que se corresponden con las páginas 53 a 60 de la memoria descriptiva original de la presente solicitud).
- se eliminaron las Reivindicaciones 7, 8, 19 y 20.
- las nuevas Reivindicaciones de proceso 5 a 8, 10 y 11 encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 10 a 13 y 15 a 18, en donde todos los preámbulos han sido unificados para definir el proceso de obtención de los compuestos de Fórmula (I).
- se eliminaron los términos “solvatos” y “sales de sus solvatos” del Capítulo Reivindicatorio Modificado
- se modificó el preámbulo de la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 14) para definir “compuestos intermediarios”.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, y, por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada.

2. a- El Examinador señala que la Reivindicación 8 reclama materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la Reivindicación 8 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- i) El Examinador señala que la Reivindicaciones 1, 2, 5 y 6 son excesivamente amplias comprendiendo compuestos que van más allá de lo sustentado en el Capítulo Descriptivo, y además comprende términos indefinidos tales como “arilo”. El Examinador sugiere limitar la materia reclamada a una generalización razonable de los ejemplos.

Adicionalmente, el Examinador solicita aclarar los valores p+1 y p+2 de los sustituyentes de la Fórmula (I) en la Reivindicación 1. De igual manera, sugiere agregar las Reivindicaciones 11 a 13 a la Reivindicación 10.

Por último, el Examinador solicita especificar los ácidos de Lewis, los metales alcalinos y demás reactivos que intervienen en el proceso reivindicado.

ii) El Examinador argumenta que las reivindicaciones carecen de unidad de invención porque comprenden tres grupos inventivos no relacionados:

- Grupo inventivo I: Compuestos de fórmula (I).
- Grupo inventivo 2: Proceso de síntesis de los compuestos de fórmula VIII.
- Grupo inventivo 3: Proceso de síntesis de los compuestos de fórmula IX.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto que presenta las limitaciones y modificaciones señaladas en el punto 1 del presente memorial.

En cuanto al uso de diferentes términos amplios, particularmente el término “isómero enantioméricamente puro”, el experto en el arte entiende claramente lo que se entiende por

"isómero enantioméricamente puro", es decir, la pura forma enantiomérica de una molécula determinada. Adicionalmente, la página 26, último párrafo y 27 primer párrafo del Capítulo Descriptivo se describe claramente cómo los isómeros enantioméricamente puros pueden ser obtenidos:

"Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas estereoisoméricas tales como enantiómeros o diastereoisómeros dependiendo de su estructura y residuos tal como se define en la fórmula I. Por lo tanto, en un aspecto de la invención se abarcan todos estos enantiómeros, diastereoisómeros o mezclas de los mismos. El aislamiento de isómeros enantiomérica o diastereoméricamente puros se puede realizar por métodos avanzados del arte, p. ej. usando columna cromatográfica con una fase sólida quirál".

En las páginas 32 y 33 del Capítulo Descriptivo se indica:

Este proceso que se describió previamente se puede llevar a cabo en forma enantioselectiva mediante el uso de epóxido enantiopuro de fórmula (V) para dar compuestos enantiopuros de fórmula (VI), (VIII), (IX) y (I). El último paso reductivo de b) se puede llevar a cabo de forma diastereoselectiva para dar el compuesto enantiopuro I cuando se usa el compuesto enantiopuro IX como material de partida.

Alternativamente, durante el proceso de producción de los compuestos de fórmula I se pueden llevar a cabo diferentes etapas de purificación para obtener intermediarios enantioméricamente o diastereoisoméricamente puros, por ejemplo los intermediarios de fórmula VI, VIII, IX se pueden purificar en el paso en el que se los obtiene, o los compuestos de fórmula I se pueden purificar para obtener productos finales enantioméricamente o diastereoisoméricamente puros luego de completar la cascada de reacción. Los ejemplos de métodos para obtener compuestos enantiopuros (enantioméricamente puros) se describen más adelante. La separación de los isómeros ópticos se puede llevar a cabo mediante la separación de uno o más de los intermediarios y/o mediante la separación de los productos finales. Usualmente, la

separación de los intermediarios y la separación de los productos finales son alternativas siempre y cuando no tenga lugar una racemización durante el proceso de producción.

Si los compuestos de acuerdo con la invención están presentes como mezclas racémicas, se pueden separar en formas puras, ópticamente activas de acuerdo con los métodos de separación de racematos que son familiares para el especialista en la técnica. Por ejemplo, las mezclas racémicas se pueden separar por cromatografía sobre un material transportador ópticamente activo, homogéneo (CHIRALPAK AD®) para obtener los isómeros puros. También es posible usar agentes auxiliares quirales como ácidos ópticamente puros. Para tal propósito, se esterifica el grupo hidroxilo libre para dar un compuesto racémico de fórmula general I con un ácido ópticamente activo y se separan los ésteres diastereoisoméricos que se obtienen mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía, y se saponifican los ésteres separados en cada caso para dar los isómeros ópticamente puros. Como ácido ópticamente activo se puede usar, por ejemplo, ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico o ácido tartárico.

Teniendo en cuenta lo anterior, el término “isómero enantioméricamente puro” incluido en las actuales reivindicaciones se encuentra debidamente sustentado en la divulgación original y su significado no ofrece ambigüedad en el contexto de la presente invención. No obstante ello, la expresión "isómero enantioméricamente puro" ha sido sustituida por la expresión "compuesto enantioméricamente puro" utilizado en la Reivindicación original 3.

Adicionalmente, las Reivindicaciones de proceso 5 a 8, 10 y 11, que encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 10 a 13 y 15 a 18, y sus preámbulos, han sido unificados a los efectos de satisfacer el requisito de claridad y definir un único proceso de obtención de los compuestos de Fórmula (I).

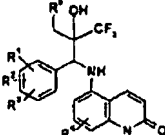
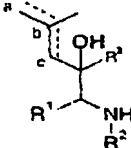
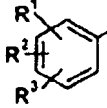
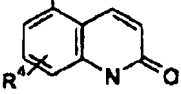
Teniendo en cuenta lo anterior, considero respetuosamente que las objeciones han sido superadas en tanto la materia ahora reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto delimita de manera clara el alcance de la presente invención.

ii) En cuanto a la objeción de falta de unidad de invención, me permito señalar que las actuales reivindicaciones han sido limitadas al grupo de invenciones que involucra las antiguas Reivindicaciones 1 a 6, 9 a 18 y 21 referidas a un compuesto de fórmula general (I), composiciones farmacéuticas que opcionalmente comprenden otros agentes activos, procesos para la preparación de dichos compuestos de fórmula (I), procesos para la preparación de intermediarios de fórmula (IV) y (VI), y compuesto intermediario de fórmula (VI) y combinación farmacéutica que lo comprende.

De esta manera, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto satisface el requisito de unidad de invención ya que todas las reivindicaciones se encuentran reunidas por un mismo concepto inventivo en común representado por los compuestos de fórmula (I) que comparten con su intermediario de fórmula (VI) una estructura núcleo inventiva.

4. El Examinador indica que la patente US20050131226 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador sostiene que D1 divulga compuestos derivados de pentanol aril sustituidos con actividad antiinflamatoria con las características indicadas en la siguiente tabla

Solicitud		D1
Compuesto de la Formula I 		Compuesto de la Formula I 
 Donde R ¹ , R ² y R ³ son H, F, Cl, OCH ₃ , OH,		R ¹ es un fenil opcionalmente sustituido por alquilo, alcoxi, halógeno, OH, CN o NO ₂
 Donde R ⁴ es H o F		R ⁴ es un anillo aromático heterocíclico opcionalmente sustituido por carbonil, halógeno, OH o alquilo.
CF ₃		R ³ es perfluoroalquilo
R ⁵ es alquilo o alquenilo		

El Examinador argumenta que la única diferencia entre los compuestos de la solicitud y los de D1 está en el sustituyente R⁵ que en D1 es isopropilo o 1-propen-2-il mientras que en la presente solicitud dicho sustituyente puede ser alquilo o alquenilo.

El Examinador señala que dicha diferencia no le concede a los compuestos de la solicitud alguna ventaja o efecto técnico inesperado porque no demuestran una mayor actividad antiinflamatoria, concluyendo que cualquier persona medianamente versada en la materia habría cambiado el isopropil de R⁵ divulgado en D1 por otro grupo alquilo, llegando así a la presente invención de manera obvia.

b) i) En primer lugar, y con el objetivo de controvertir las conclusiones del Examinador, me permito resaltar que los compuestos de la presente invención muestran por lo menos ocho diferencias estructurales en comparación con los divulgados en D1 (D1 es equivalente a la solicitud WO2005/035518, publicada el 21/04/2005, Reivindicaciones 1, 2, 5 a 7 y ejemplo 18).

- El sustituyente CH₂-R⁵ de los compuestos de la presente invención se selecciona de S-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₃, -S-CH₃, -O-CH₃, OH- y Cl. En contraste, los compuestos divulgados en D1 no describen ninguno de estos grupos en particular, sino que se centra exclusivamente en grupos isopropenilo (primera diferencia estructural);
- Los compuestos de la presente invención son 7-fluoro-1H-quinolin-2-ona, que están conectados al grupo amino a través de la posición 5 del anillo de 1H-quinolin-2-ona. Por su parte, D1 divulga una larga lista de sistemas de anillos aromáticos, parcialmente aromáticos o no aromáticos mono o bicíclicos para la posición estructuralmente correspondiente de D1, que se denomina R2 en D1. Entre esta lista extensa de grupos también se menciona el grupo quinolinonilo, opcionalmente sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo-C₁-C₃, hidroxilo, carbonilo o halógeno (ver página 5, líneas 1 a 8 de WO2005035518).

La sustitución obligatoria (segunda diferencia estructural), la monosustitución (tercera diferencia estructural) del grupo quinolinonilo y la sustitución concreta con un átomo de fluor (cuarta diferencia estructural) en posición 7 (quinta diferencia estructural), característicos de los compuestos de la presente invención, no se describen específicamente en D1.

- En D1 no se menciona nada acerca de la posición concreta del grupo C=O (sexta diferencia estructural) del grupo quinolinonilo y en la posición específica, donde el grupo quinolinonilo está unido al grupo amino (séptima diferencia estructural);



- El único derivado de quinolinona que es ejemplificado en D1 (Ejemplo 18) se refiere a un grupo quinolinona no sustituido. El sustituyente R^1 de D1 se refiere a un grupo fenilo opcionalmente sustituido.; como sustituyentes opcionales de R^1 , D1 menciona en forma general, entre otras posibilidades, alcoxi C_1-C_5 y halógeno. Sin embargo, en contraste con los compuestos reivindicados de la presente invención, D1 no describe específicamente un derivado de quinolinona, junto con un grupo fenilo sustituido obligatoriamente, en el que al menos uno de R^1 , R^2 y R^3 se selecciona de entre cloro, flúor, o metoxi (octava diferencia estructural);
- el Ejemplo 18 de D1 comprende un grupo fenilo di-sustituido con bromo e hidroxilo, pero no con al menos uno de los sustituyentes seleccionados entre cloro, flúor o metoxi, como en los compuestos aquí reivindicados.

En este sentido no hay ninguna enseñanza en D1, solo o en combinación, que pueda llevar a la persona medianamente versada en la materia que se enfrenta al problema objetivo de la presente invención, a reemplazar el grupo isopropenilo de D1 por el grupo CH_2-R^5 en donde R^5 se selecciona entre S - CH_2-CH_3 , - $O-CH_2-CH_3$, - $S-CH_3$, - $O-CH_3$, -OH o Cl, ni mucho menos a llevar a cabo las ocho adaptaciones estructurales mencionadas, para obtener finalmente los compuestos de la presente invención.

ii) En adición a lo anterior, me permito poner a consideración del Examinador el **Anexo 1**, el cual describe **un ensayo comparativo** entre el compuesto del ejemplo 18 A+B de D1 y el Ejemplo 5 de la presente invención.

De acuerdo con los datos obtenidos, el metabolito 5-aminoquinolin-2(1H)-ona del compuesto del Ejemplo 18 A y B de D1 es mutagénico en un ensayo de mutagenicidad con microsomas/fracción microsomal de mamífero de Ames. En contraste el metabolito 5-amino-7-fluoroquinolin-2-(1H)-ona del compuesto del Ejemplo 5 de la presente invención no es mutagénico.

Sorprendentemente, se encontró que el metabolito 5-amino-7-fluoroquinolin-2 (1H)-ona de la presente invención no es mutagénico en el ensayo de mutagenicidad con microsomas/fracción microsomal de mamífero de Ames y por lo tanto indica que no hay riesgo de mutagenicidad al ser administrado.

Así las cosas, es evidente que una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo citado, no habría encontrado enseñanza o motivación alguna que lo

9

llevara a derivar de manera evidente los compuestos reivindicados , y mucho menos lo llevaría a esperar, con alguna expectativa de éxito, que dichos compuestos presentaran las inesperadas y sorprendentes propiedades ilustradas en el Anexo 1, por lo tanto los compuestos de la presente invención revisten nivel inventivo.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Anexo 1: Ensayos comparativos de actividad entre el compuesto el compuesto del ejemplo 18 A +B de la solicitud D1: US 2005/022336 & WO20005035518 y el ejemplo 5 de la presente invención.

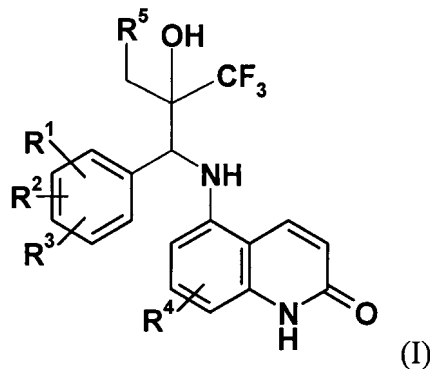
John. H. [unclear]



10

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Compuestos caracterizados porque responden a la fórmula general (I)



donde R⁴ es un sustituyente 7-fluoro;

donde R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo ciano, metoxi, etoxi e hidroxilo, donde al menos uno de R¹, R² y R³ se selecciona del grupo formado por cloro, fluor y metoxi;

R⁵ se selecciona del grupo formado por S-CH₂-CH₃, S-CH₃, -O-CH₂-CH₃, -O-CH₃, -OH y Cl;

y sus sales.

2. Compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizados porque se seleccionan de la lista que consiste en

5-{[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{[1-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{[1-(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)-propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{[1-(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{[1-(4-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-

(metoximetil)propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{{1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi}propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{{1-(2-cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

y sus sales.

3. Compuestos enantioméricamente puros de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizados porque se seleccionan de la lista que consiste en

5-{{(1S,2R)[1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-([metilsulfanil]metil)propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{{(1S,2R)[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-([etilsulfanil]metil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi}propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{{(1S,2S)[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{{(1S,2S)[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(etoximetil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi}propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{{(1S,2S)[1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{{(1S,2S)[1-(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{{(1S,2R)[1-(5-cloro-3-fluoro-2-metoxifenil)-2-(clorometil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi}propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

5-{{[(1S,2S)[1-(2-cloro-3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino}-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona;

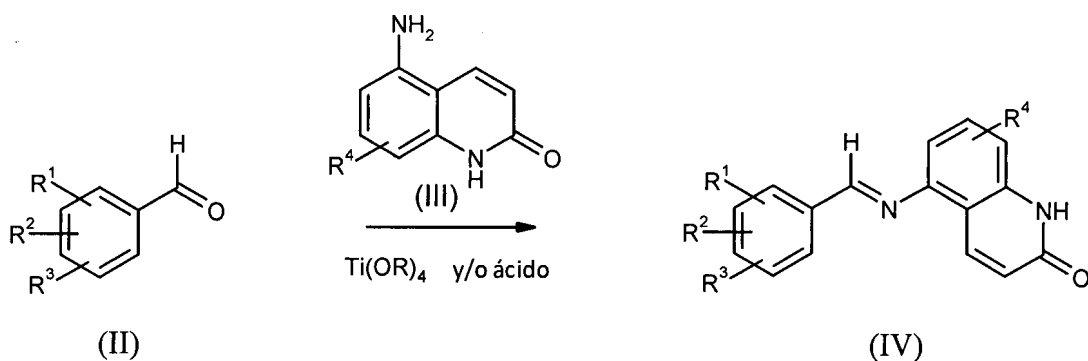
y sus sales.

4. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se define en las Reivindicaciones 1 a 3, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

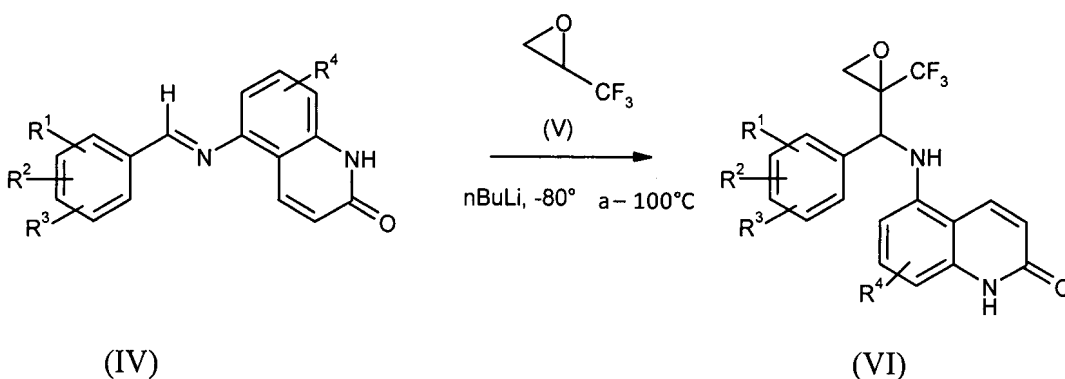
5. Proceso para la fabricación de los compuestos de Fórmula general I de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque se llevan a cabo los siguientes pasos:

paso a):

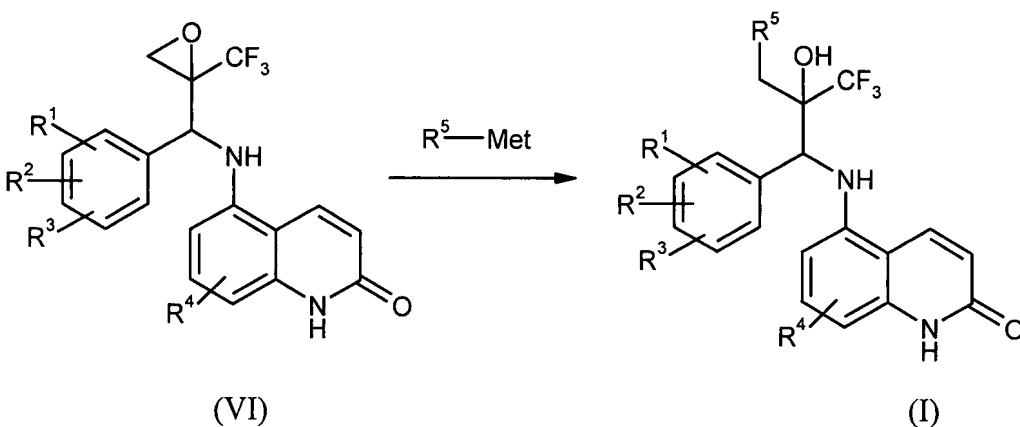
12



paso b):

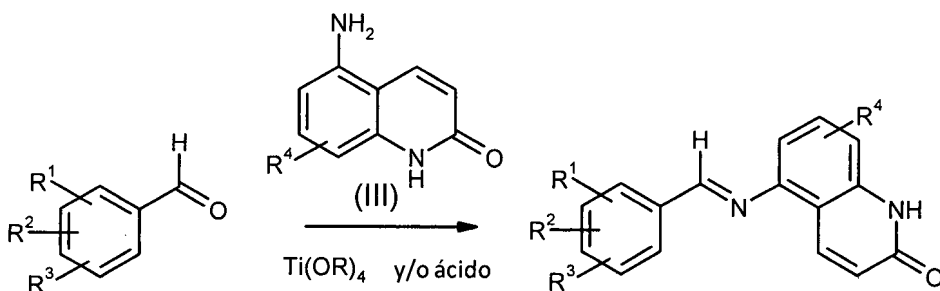


paso c):



en donde todos los residuos tienen las definiciones según se dieron en la Reivindicación 1 y R es $\text{C}_1\text{—C}_4\text{—alquilo}$ y Met significa metales alcalinos, metales alcalinotérreos, aluminio, cobre, silicio o estaño.

6. El proceso para la fabricación de los compuestos de Fórmula general I de acuerdo con la Reivindicación 5, caracterizado porque en el paso a) los benzaldehídos de Fórmula general II se hacen reaccionar con aminoquinolonas sustituidas de Fórmula III para dar iminas de Fórmula general IV en presencia de ácidos de Lewis y/o bajo condiciones ácidas,



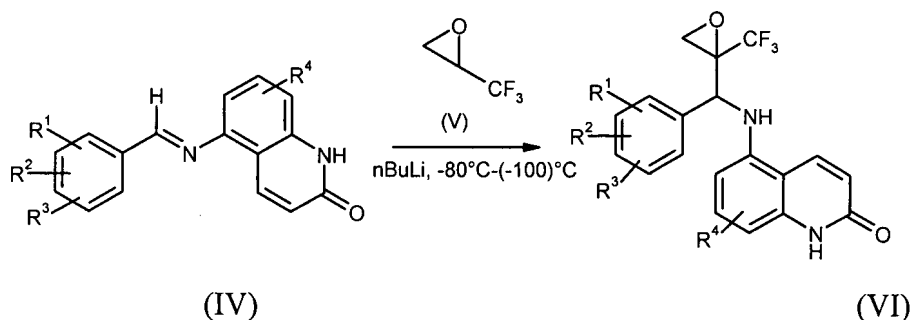
13

(II)

(IV)

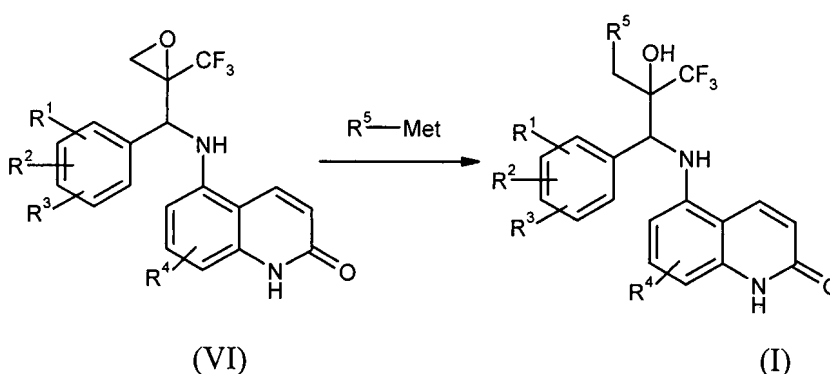
en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados que se dieron en la reivindicación 1 y R es C_1 - C_4 -alquilo.

7. El proceso para la fabricación de los compuestos de Fórmula general I de acuerdo con la Reivindicación 5, caracterizado porque en el paso b) se hace reaccionar trifluoroepoxipropano V metalizado, opcionalmente en su forma enantioméricamente pura, con iminas de fórmula IV a bajas temperaturas para dar epóxidos de fórmula general VI



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados que se dieron en la Reivindicación 1 y en forma opcional se lleva a cabo una separación subsiguiente de los diastereoisómeros.

8. El proceso para la fabricación de los compuestos de Fórmula general I de acuerdo con la Reivindicación 5, caracterizado porque en el paso c) se hacen reaccionar los epóxidos de Fórmula general VI opcionalmente en su forma enantioméricamente pura con compuestos de fórmula general R^5 -Met en donde Met significa metales alcalinos, metales alcalinotérreos, aluminio, cobre, silicio o estaño y R^5 tiene las definiciones que se dieron en la Reivindicación 1, en presencia de ácidos de Lewis, o los mismos se abren directamente mediante cianuros, aminas, alcoholes, tioalcoholes, halogenuros y/o agua en presencia de bases o ácidos próticos fuertes, para dar compuestos de Fórmula general I

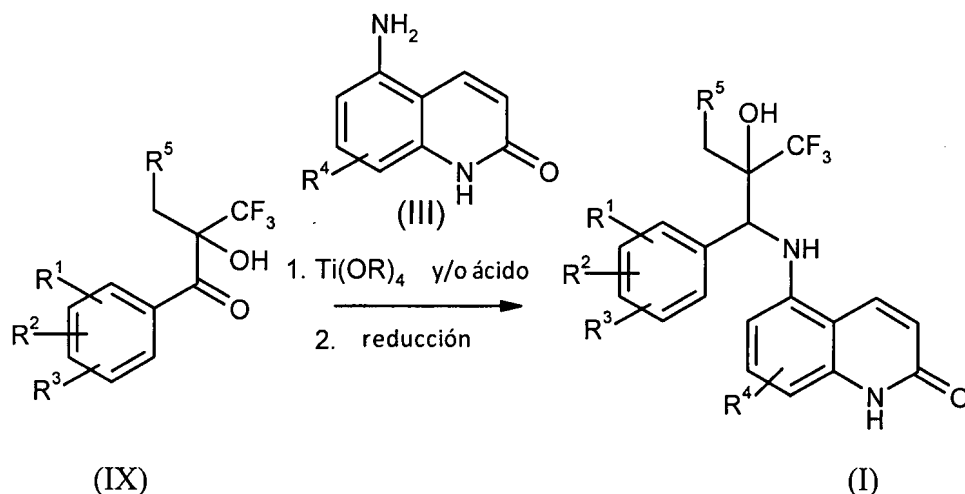


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados que se dieron en la Reivindicación 1 y en forma opcional se lleva a cabo una separación subsiguiente de los diastereoisómeros.

9. Compuestos intermediarios, caracterizados porque poseen la Fórmula general VI,

15

11. El proceso para la fabricación de los compuestos de Fórmula general I de acuerdo con la Reivindicación 10, caracterizado porque en el paso c) se pueden condensar cetonas del tipo (IX), opcionalmente en su forma enantioméricamente pura, con aminoquinolonas sustituidas del tipo (III) para dar iminas y subsiguientemente o simultáneamente se pueden reducir para dar compuestos de fórmula I



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados dados en la Reivindicación 1 y R como se definió en la Reivindicación 12, y opcionalmente se puede llevar a cabo una separación subsiguiente de los diastereoisómeros.

12. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:

- un inhibidor de PDE4, que incluye un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- un agonista selectivo del adrenoceptor beta sub2;
- un antagonista del receptor muscarínico;
- un modulador de la función del receptor de quimioquina; o
- un inhibidor de la función de la quinasa p38.

16

ANEXO 1

Ensayos comparativos de actividad

Los ensayos comparativos que se describen a continuación han sido realizados teniendo en cuenta el compuesto del ejemplo 18 A +B de la solicitud D1: US 2005/022336 & WO20005035518 y el ejemplo 5 de la presente invención.

De acuerdo con los datos obtenidos el metabolito 5-amino-7-fluoroquinolin-2-(1H)-ona de los compuestos de fluoroquinolinona de la presente invención (ejemplificado en el ejemplo 5 de la presente solicitud) no es un mutágeno en el ensayo Ames Salmonella/microsomal. En contraste, el metabolito 5-aminoquinolin-2(1H)-ona de los compuestos 18 A +B de la solicitud WO20005035518 es mutágeno en el ensayo de Ames.

Resumen:

Para un medicamento anti-inflamatorio se debe garantizar que la droga y sus metabolitos no sean potenciales mutagénicos para los pacientes tratados.

En el caso de los compuestos del arte previo más cercano ejemplo 18 A + B (WO 2005/035518) se encontró que el metabolito 5-aminoquinolin-2 (1H)-ona es un mutágeno en un ensayo de mutagenicidad con microsomas/fracción microsomal de mamífero de Ames y por lo tanto indica un riesgo de mutagenicidad.

Sorprendentemente, se encontró que el metabolito 5-amino-7-fluoroquinolin-2 (1H)-ona de la presente invención no es mutagénico en el ensayo de mutagenicidad con microsomas/fracción microsomal de mamífero de Ames y por lo tanto indica que no hay riesgo de mutagenicidad.

En un estudio in vitro de detección metabolito 5-aminoquinolin-2 (1H)-ona se ha detectado como un metabolito o producto de degradación de ejemplo 18 A + B (WO 2005/035518) y 5-amino-7-fluoroquinolin-2 (1H) –ona fue detectado como un metabolito del ejemplo 5 (de la presente invención) tras la incubación con hepatocitos humanos.

Resultados detallados:

Ensayo de detección Ames Salmonella / microsomal:

Método:

5-aminoquinolin-2 (1H)-ona y 5-amino-7-fluoroquinolin-2 (1H)-ona fueron examinados para la actividad mutagénica en dos cepas de *Salmonella typhimurium* dependientes de histidina (TA100 para la detección de sustituciones de pares de bases y TA98 para la detección de mutaciones de marco de lectura) usando el procedimiento de incorporación de placa directa, así como el procedimiento de pre-incubación desarrollado por Ames y sus colaboradores.

Los experimentos, que se realizaron en ausencia y en presencia de un sistema extrínseco de metabolización (S9 mix) que incluye homogenato de hígado de rata macho inducido con Aroclor 1254 (S9), emplearon 6 dosis en el rango que varía entre 0,01 a 2,0 mg / placa.

Los controles negativos y adecuados controles positivos con mutágenos conocidos (antraceno-2-amina, 2-nitro-9H-fluoreno, azida de sodio) produjeron el número esperado de colonias revertidas.

Materiales:

Las cepas fueron suministradas originalmente por B.N. Ames (Berkeley, CA, EE.UU.).

Los cultivos de todos los organismos se prepararon por incubación durante la noche (con agitación durante aproximadamente 8 horas a 37 ° C) de un caldo de nutrientes recién inoculado. Para la inoculación se utilizaron cultivos madres, que se almacenaron a aproximadamente -75° C.

Homogenatos de hígado (S9: 9000xg fracción), derivado de ratas Sprague-Dawley pre-tratadas con Aroclor 1254, se obtuvieron de ICN / Cappel Pharmaceuticals, Inc., Aurora, Ohio, EE.UU., [S9 lote no. 7756 F, el contenido de proteínas 35,0 mg / mL, la actividad EROD: 4593,2 pmoles 7-hidroxiresorufin/min/mg proteína S9]. Los componentes de la mezcla estándar S9 fueron 8 mmol / L de MgCl₂, 33 mmol / L KCl, 5 mmol / L de glucosa-6-fosfato, 4 mmol / L NADP, 100 mmol / L de fosfato de sodio, pH 7,4 y S9 a una concentración de 0,1 ml por ml de la mezcla.

Las condiciones experimentales

Los experimentos de mutagénesis se llevaron a cabo continuamente mediante la adición de 0,1 ml de la suspensión bacteriana, 0,05 ml del material de ensayo, y 0,5 mL de 0,1 mol / L de sodio pH 7,4 tampón fosfato o la mezcla S9 a un tubo estéril con 2 ml de agar blando fundido con cantidades mínimas de histidina y biotina. El contenido de los tubos se mezcló bien y se vertió inmediatamente, por ejemplo en menos de medio minuto en placas mínima sin histidina (agar Vogel-Bonner). Todas las placas se prepararon por triplicado y se incubaron a 37° C durante aprox. 72 horas.

VB

En los experimentos de mutagénesis con preincubación, la mezcla de suspensión bacteriana, material de ensayo y tampón fosfato de sodio o una mezcla S9 se incubó durante 60 minutos a 37° C (preincubación). Después, el agar blando fue vertido en las placas. Todas las placas se prepararon por triplicado, se dejaron solidificar y se incubaron a 37° C durante aprox. 72 horas.

Evaluación:

En general, en las placas se registró el número de colonias mutantes con un contador de colonias automático (AccuCount 1000, los productos BioLogics/BioSys). La media aritmética del número de colonias mutantes de las 3 placas paralelas en los grupos de control negativo se comparó con la de los grupos de compuestos. Se consideró una respuesta positiva cuando el número de reversiones de los grupos de compuestos en comparación con el número de reversiones del grupo negativo fue reproduciblemente superior a 2 veces. También se consideró el aumento dosis-dependiente en el número de reversiones para indicar un efecto mutagénico.

Resultados:

El recuento total de colonias de la dilución 10^{-6} de cultivo bacteriano confirmó la viabilidad y la alta densidad celular de los cultivos de las cepas individuales.

El recuento registrado en las placas de control negativo apropiadas confirmó las tasas de reversión espontánea característica de las cepas ensayadas. Por otra parte, los controles positivos apropiados con mutágenos conocidos (-S9 mix: 2-nitro-9H-fluoreno, azida de sodio; + S9 mix: antracen-2-amina) produjeron los números esperados de colonias revertidas.

5-aminoquinolin-2 (1H)-ona arrojó un resultado negativo en TA98 ($\pm$ S9 mix) y TA100 (-S9 mix), pero mostró un resultado positivo en Ames TA100 en presencia de una mezcla S9.

En contraste, 5-amino-7-fluoroquinolin-2 (1H)-ona no mostró aumento de la reversión a prototrofia con ambas cepas ensayadas, con o sin mezcla S9 a las dosis ensayadas.

Selección *in vitro* de metabolitos:

Método:

19

Compuestos ejemplo 18 A + B (WO 2005/035518) y el ejemplo 5 (de la presente invención) se incubaron con la suspensión de hepatocitos primarios humanos frescos (donantes individuales).

Los compuestos del ejemplo 18 A + B (WO 2005/035518) y el ejemplo 5 (invención) se incubaron a una concentración de 10 μ M. Se prepararon soluciones madres de los compuestos de prueba de 1 mM en acetonitrilo, se diluyeron 1:100 y se añadieron a la mezcla de incubación. Hepatocitos primarios se incubaron en un medio de Williams E. a 37° C. Después de un tiempo de incubación de 0-4 hs la reacción se detuvo mediante la adición de acetonitrilo (concentración final de aproximadamente 30%) y las muestras fueron centrifugadas a 15.000 x g.

Las muestras fueron analizadas directamente o fueron almacenadas a -20° C para su posterior análisis.

Materiales:

Los compuestos del ejemplo 18 A + B (WO 2005/035518), ejemplo 5 (invención) y los metabolitos (5-aminoquinolin-2 (1H)-ona y 5-amino-7-fluoroquinolin-2 (1H)-uno) como estándar analíticos fueron sintetizados de acuerdo a los procedimientos descritos en la patente WO 2005/035518 y la presente invención. Hepatocitos humanos fueron obtenidos de Hepacult GmbH (Unterföhring, FRG) y fueron aislados de tejido residual quirúrgico obtenidos de pacientes sometidos a resecciones parciales de hígado.

Análisis y Evaluación:

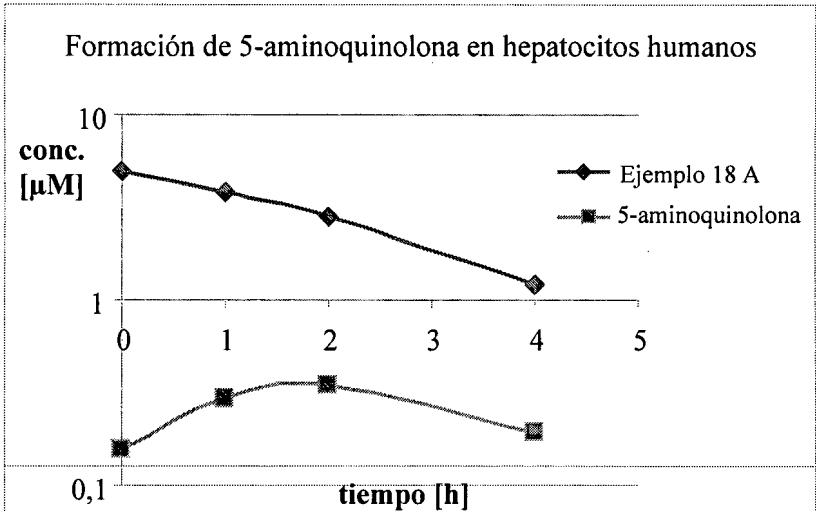
El análisis fue realizado por -cromatografía líquida de alto rendimiento con detección ultravioleta y de espectrometría de masas (HPLC-UV-MS/MS). El sobrenadante de las muestras de incubación fue analizado mediante una columna de fase inversa Gemini-C18 y una mezcla eluyente que consiste en acetonitrilo y 0,1% de ácido fórmico. Los cromatogramas UV junto con los datos de espectrometría de masas se utilizan para la identificación, elucidación de la estructura y la cuantificación de los metabolitos, formados.

Los estándares de calibración en concentraciones 0,5 a 10 μ M se prepararon con 5-aminoquinolin-2 (1H)-ona y 5-amino-7-fluoroquinolin-2 (1H)-ona en medio Williams E sin proteína, y se trabajó en marcha similar a la de las muestras de incubación. La concentración de 5-aminoquinolin-2 (1H)-ona y 5-amino-7-fluoroquinolin-2 (1H)-ona fue determinada por LC-MS con calibración externa.

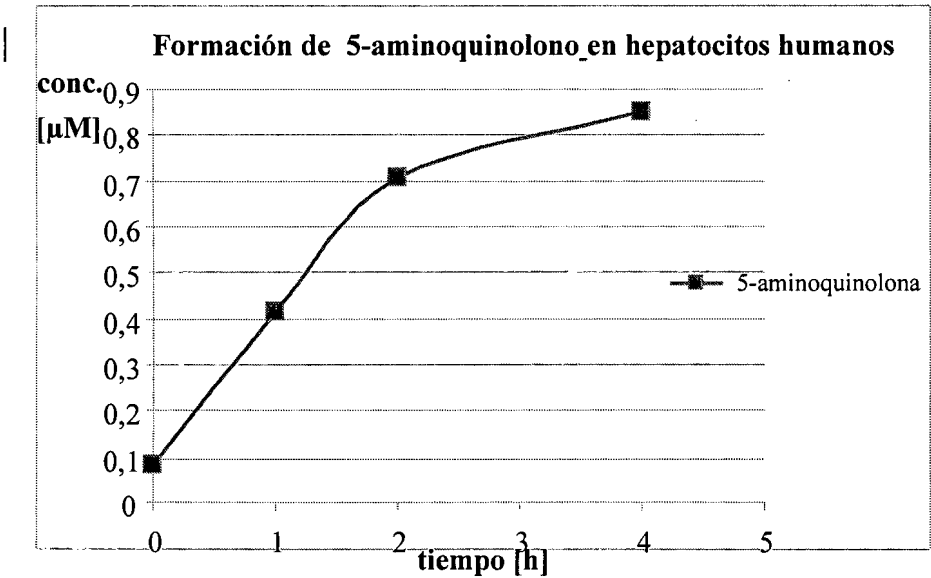
20

Resultados:

Formación de 5-aminoquinolona después de una incubación de 10μ M 2 - {4-bromo-
alfa - [(quinolin-2-ona-5-il) amino]-2-hidroxibencil} -1,1,1-trifluor-4-metilpent -4-en-2-
ol (example18 A, WO 2005/035518) en suspensión de hepatocitos humanos:



Formación de 5-aminoquinolona después de una incubación de 10 μM 2 - {4-bromo-
alfa - [(quinolin-2-ona-5-il) amino]-2-hidroxibencil} -1,1,1-trifluor-4-metilpent -3-en-2-
ol (ejemplo 18 B, WO 2005/035518) en suspensión de hepatocitos humanos:



22

Formación de 5-amino-7-fluoroquinolona después de una incubación de 10 μ M de 5-
{{1-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(metoximetil)propil]
amino}-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona (Ejemplo 5, invención) en suspensión de
hepatocitos humanos:

