



No. 11-107614-00001-0000

Fecha: 2011-09-02 10:58:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 27**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

1

SOLICITUD DE:☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE**Nombre:** ALMIRALL, S.A.

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda del General Mitre 151,
08022 Barcelona,
España**Domicilio:** Barcelona,
España**Teléfono:** 546 09 70**Fax:**

249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com**IDENTIFICACION**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** Luz Clemencia de PAEZ**Dirección:** Carrera 4ª No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11**Fax:**

217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com**IDENTIFICACION**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente: 11.107.614

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:Presento texto corregido de la traducción a español de la solicitud presentada el cual se solicita sea
tenido en cuenta al momento de efectuarse el estudio de patentabilidad.

6

Comprobante de pago No. 11-0081432**Fecha:** Agosto 22 de 2011

7

Anexos

Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.



Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.



Poderes, si fuere el caso



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.



Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

SCT

Método para producir 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi) hexil]amino)-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona.

La presente invención se refiere a un método mejorado para la fabricación de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (compuesto (I)) así como un procedimiento para su fabricación están descritos en el documento WO 2006122788 A1.

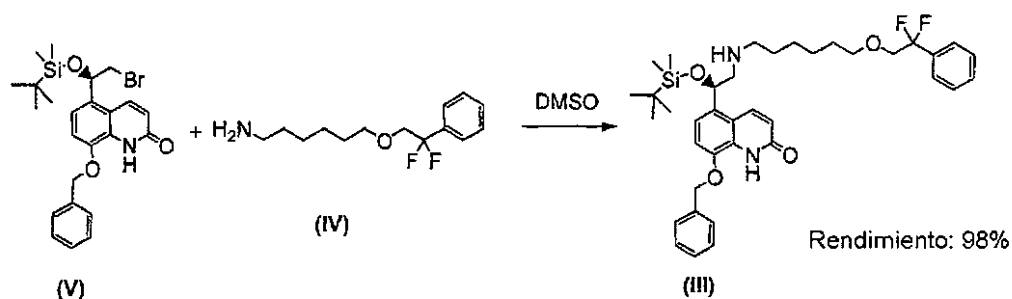
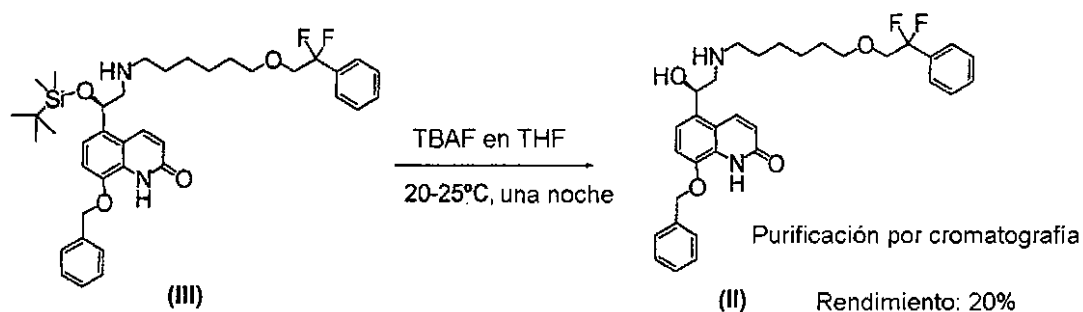
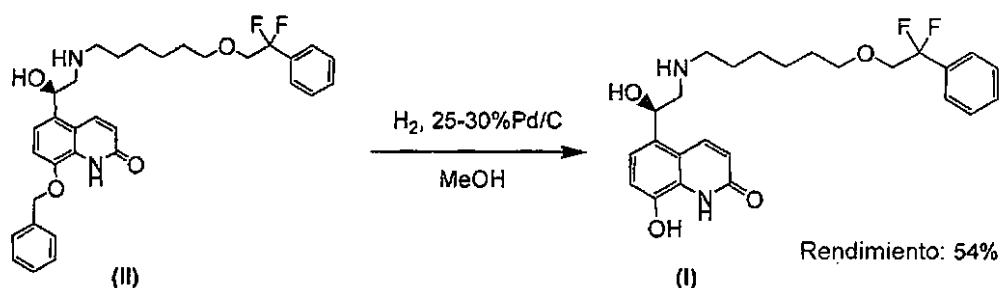
La sal napadisilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona así como un procedimiento para su fabricación están descritos en el documento WO 2008095720 A1.

Los inventores han encontrado ahora de forma inesperada que es posible (a) aumentar el rendimiento del compuesto (I) y sus sales, (b) reducir al mínimo la cantidad de impurezas en el producto final y/o (c) disminuir el tiempo de reacción, modificando los métodos de síntesis descritos en los documentos WO 2006122788 A1 y WO 2008095720 A1.

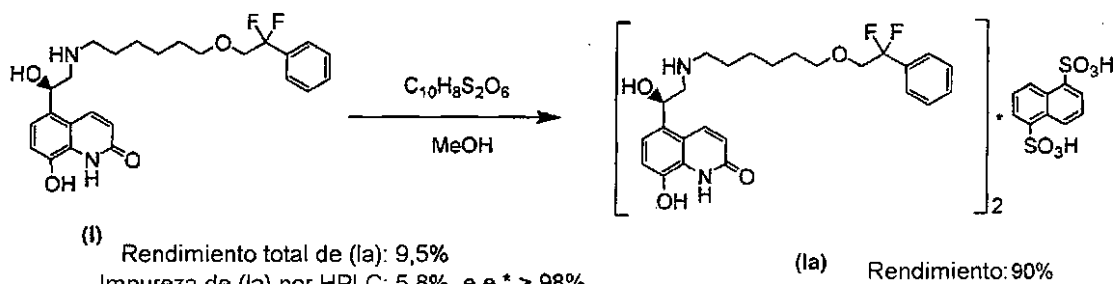
Se pueden conseguir estos objetivos eligiendo disolventes específicos y/o modificando, o incluso prescindiendo de algunas etapas de purificación, reduciendo así el tiempo de reacción mientras se eleva el rendimiento global del producto final. Además, el método de la presente invención es más adecuado para la fabricación a gran escala.

El documento WO 2006122788 A1 describe un método en tres etapas para la preparación de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]-amino)-1-hidroxietyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

Etapas a)

**Etapla b)****Etapla c)**

El documento WO 2008095720 A1 describe un método para preparar el compuesto sal napadisilato de fórmula (Ia):

Etapla d)

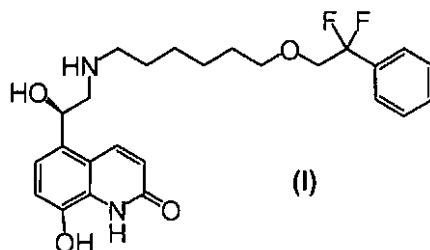
* e.e.: exceso enantiomérico

En consecuencia, para preparar un compuesto sal napadisilato de fórmula (Ia) a partir de los intermedios (V) y (IV), de acuerdo con los procedimientos descritos en la técnica anterior, debían llevarse a cabo cuatro etapas de reacción, donde cada intermedio,

una vez obtenido, se aislaba y purificaba antes de usarlo como material de partida en la etapa siguiente. Las etapas de purificación en los procedimientos de la técnica anterior se efectuaban usando métodos convencionales de purificación ya conocidos en la técnica como, por ejemplo, extracción con disolventes o procedimientos cromatográficos. El rendimiento global para preparar el compuesto napadisilato (Ia) calculado era de aproximadamente 9,5% mientras que el nivel de impurezas determinado por análisis HPLC era aproximadamente 5-6%.

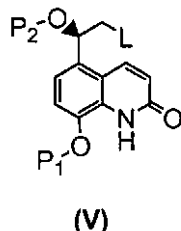
Se ha encontrado sorprendentemente que el método para preparar 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona y sus sales se puede mejorar significativamente modificando las condiciones de reacción, particularmente modificando o incluso prescindiendo de procedimientos de purificación en algunas etapas, simplificando así las numerosas etapas de reacción al tiempo que se aumenta el rendimiento global de las reacciones. Además, se ha encontrado que, eligiendo adecuadamente los disolventes, el producto requerido puede obtenerse con un rendimiento más alto y en una forma más pura que cuando se utiliza el procedimiento anterior a este.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi) hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,



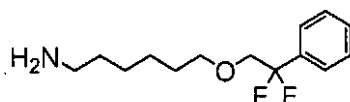
procedimiento que comprende:

- a) hacer reaccionar, en xileno como disolvente, un compuesto de fórmula (V)



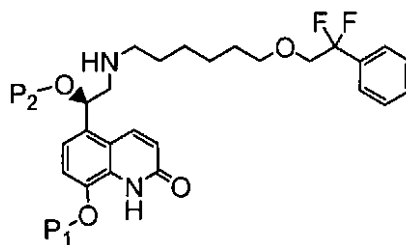
donde P₁ y P₂ representan grupos protectores de hidroxilo y L es un grupo saliente, con 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina de fórmula (IV),

4



(IV)

para dar un compuesto de fórmula (III)



(III)

b) llevar a cabo una etapa de desprotección P_1 y una etapa de desprotección P_2 , para eliminar los grupos protectores P_1 y P_2 dando lugar al compuesto (I).

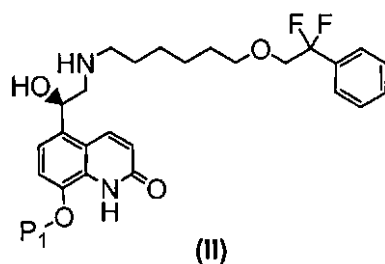
Típicamente:

- (i) la etapa de desprotección P_2 se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-60 °C durante un periodo de hasta 8 horas, y/o
- (ii) la etapa de desprotección P_1 se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster.

La etapa a) se lleva a cabo en xileno como disolvente. En contraste, la etapa de reacción correspondiente descrita en WO 2006/122788 se lleva a cabo en DMSO como disolvente. Se ha descubierto de modo sorprendentemente que el uso de xileno como disolvente permite una mejora significativa en la pureza del compuesto de la fórmula (III). **De hecho, el nivel de impurezas del compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa a) utilizando xileno como disolvente es 5 veces más bajo con respecto al nivel de impurezas del compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa de reacción correspondiente realizada en DMSO (ver Tabla 1).**

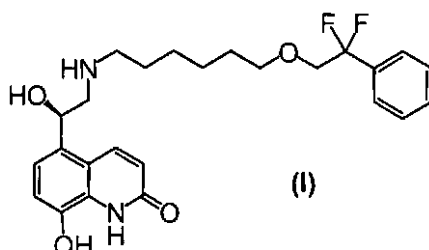
En una realización preferente, la etapa b) comprende:

- llevar a cabo dicha etapa de desprotección P_2 en el compuesto de fórmula (III) dando lugar al compuesto de fórmula (II),

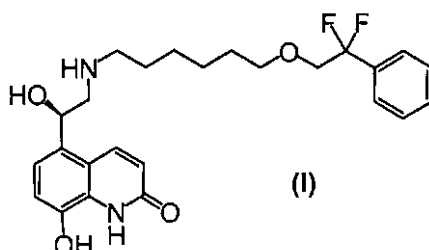


donde P_1 es tal como se ha definido anteriormente, y

- llevar a cabo dicha etapa de desprotección P_1 en el compuesto de fórmula (II) dando lugar al compuesto de fórmula (I),

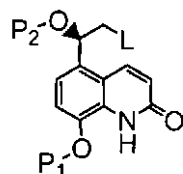


Por consiguiente, en esta realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,



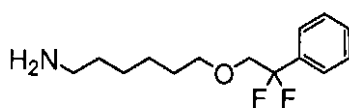
procedimiento que comprende

- hacer reaccionar, en xileno como disolvente, un compuesto de fórmula (V)



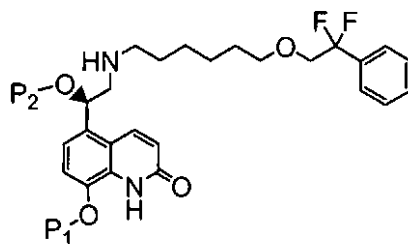
donde P_1 y P_2 representan grupos protectores de hidroxil y L es un grupo saliente, con 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina de fórmula (IV),

6



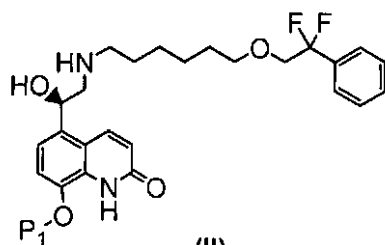
(IV)

para dar un compuesto de fórmula (III)



(III)

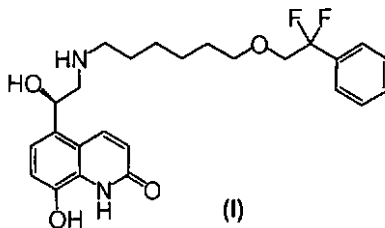
- 5 b) desproteger el compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (II),



(II)

donde P₁ es como se ha definido anteriormente; y

- 10 c) desproteger el compuesto de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (I).



(I)

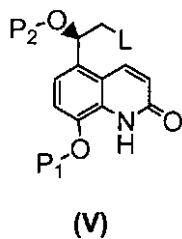
Típicamente, en esta realización,:

- 15 (i) la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-60 °C durante un periodo de hasta 8 horas, y/o
- (ii) la etapa c) se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster.

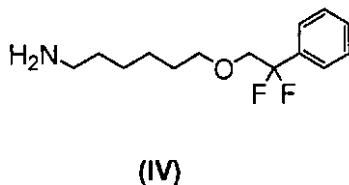
En una realización adicional, el procedimiento de la presente invención comprende:

- 20 a) hacer reaccionar, en xileno como disolvente, un compuesto de fórmula (V)

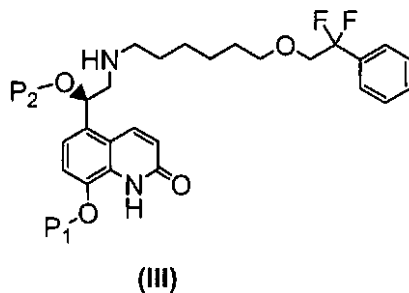
7



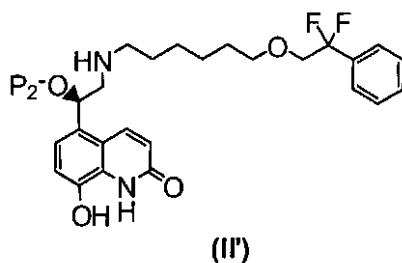
donde P₁ y P₂ representan grupos protectores de hidroxilo y L es un grupo saliente, con 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina de fórmula (IV),



5 para dar un compuesto de fórmula (III)



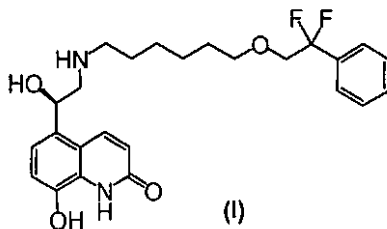
b) desproteger el compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (II'),



10

donde P₂ es como se ha definido anteriormente; y

c) desproteger el compuesto de fórmula (II') para dar un compuesto de fórmula (I).



15

Típicamente, en esta realización:

- (i) la etapa b) se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster, y/o
- (ii) la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-60 °C durante un periodo de hasta 8 horas.

5

A diferencia de los métodos anteriores a éste, el procedimiento de la invención aquí descrito permite la producción del compuesto (I) y sus sales con mayor rendimiento y también en forma más pura. Una realización del procedimiento de la reacción descrita más arriba se ilustra en la Figura 1.

10

P₁ y P₂ son grupos protectores de hidroxilo. P₁ y P₂ pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, son diferentes. Un químico experto puede seleccionar fácilmente grupos protectores de hidroxilo adecuados para las posiciones P₁ y P₂. Por ejemplo, se describen grupos protectores adecuados en T. W. Greene y G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Wiley, New York, 1999, y referencias allí citadas.

15

Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen grupos alquilo, tales como metilo, etilo, y *terc*-butilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanoilo, tales como acetilo; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y *terc*-butildimetilsililo (TBS); y similares.

20

Típicamente P₁ es un grupo bencilo. En esta realización, la etapa de desprotección P₁ típicamente se efectúa por hidrogenación, preferiblemente en presencia de un catalizador tal como, hidróxido de paladio (II) (Pd(OH)₂) o paladio (0) (Pd(0)). Preferiblemente, el catalizador es paladio(0) sobre carbón.

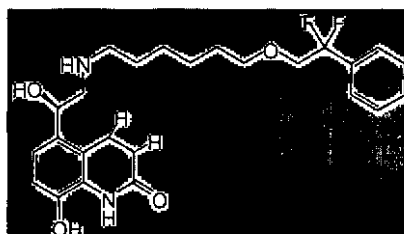
25

Típicamente, en esta realización, la reacción de hidrogenación en la etapa de desprotección P₁ se lleva a cabo en una cantidad menor que 10%, preferiblemente menor que 5% lo más preferiblemente alrededor de 4% en peso con respecto a la cantidad usada de agente reaccionante. **La reducción en la concentración del catalizador se puede conseguir gracias a la adición del ácido acético como disolvente en la etapa de desprotección P₁.** El uso del catalizador en estas cantidades permite la reducción del nivel de impurezas generadas. En particular, se puede reducir la formación de la impureza desfluoro, es decir, 5-(2-[[6-(2-feniletotoxi)hexil]amino]-1-

30

35

hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona. También se puede reducir la formación de las impurezas dihydroquinolinas **de la siguiente fórmula:**



Por consiguiente, reduciendo el nivel de estas impurezas, se elimina la etapa de purificación utilizando las técnicas de cromatografía tal como se describe en WO 2006/22788 A1 y que se conocen por ser muy difíciles de implementar a escala industrial.

Típicamente, P_2 es un resto *tert*-butildimetilsililo. En esta realización, la etapa de desprotección P_2 típicamente se efectúa por reacción con fluoruro de tetra-*n*-butil amonio trihidratado (TBAF) preferiblemente en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF), o con cloruro de hidrógeno en un disolvente seleccionado de éteres, ésteres y alcoholes. Preferiblemente, en esta realización, la reacción de desprotección de P_2 se lleva a cabo con cloruro de hidrógeno en un disolvente seleccionado de éter dietílico, *tert*-butilmetiléter (TBME), etanol y acetato de isopropilo.

Alternativamente, en esta realización la reacción de desprotección de P_2 preferiblemente se lleva a cabo con TBAF en tetrahidrofurano (THF) o 2-metiltetrahidrofurano, preferiblemente en THF.

Alternativamente, en esta realización, la reacción de desprotección de P_2 preferiblemente se lleva a cabo con ácido naftalen-1,5-disulfónico en THF

L es un grupo saliente. Un químico experto sería fácilmente capaz de seleccionar grupos salientes apropiados para la posición L. Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen átomos de halógeno, grupos mesilato ($-O-S(O)_2-CH_3$) y grupos triflato ($-OS(O)_2-CF_3$).

Preferiblemente, L es un átomo de halógeno. Más preferiblemente, L es un átomo de bromo.

Típicamente, el disolvente utilizado en la etapa a) está sustancialmente libre de DMSO. Más preferiblemente, está sustancialmente libre de DMSO y dioxano.

El uso de xileno como disolvente detallado más arriba en la etapa (a) permite una mejora global en la pureza y/o el rendimiento si se compara con procedimientos análogos en los que la etapa (a) se efectúa en disolventes tales como DMSO.

En otra realización de la presente invención, la reacción de desprotección de P_2 se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 40-50 °C durante un período de tiempo que no excede 6 horas, preferiblemente no mayor que 4 horas, más preferiblemente no mayor que 2 horas, lo más preferiblemente de hasta una hora. La reducción en el tiempo de reacción en la etapa de desprotección P_2 permite una reducción sorprendente en la formación de sub-productos no deseados lo que permite la purificación del producto obtenido por cristalización sin requerir el uso de las técnicas de cromatografía tal como se describe en WO 2006122788 A1.

Todavía en otra realización, la hidrogenación de la etapa de desprotección de P_2 se lleva a cabo opcionalmente en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio en una cantidad de alrededor de 0,3-0,9 g de TBAF por gramo del reactivo. Típicamente el reactivo es el compuesto de fórmula (II).

En otra realización de la presente invención, el compuesto obtenido a partir de la etapa de desprotección de P_2 se purifica por cristalización. Típicamente, la cristalización se efectúa con ácido naftalen-1,5-disulfónico en alcohol, preferiblemente etanol. La purificación del compuesto obtenido de la etapa de desprotección P_2 por cristalización, en vez de por cromatografía, permite una mejora en la pureza y/o el rendimiento. Preferiblemente, in esta realización, la etapa de desprotección P_2 se realiza antes de la etapa de desprotección P_1 , y el compuesto obtenido de la etapa de desprotección P_2 es por lo tanto un compuesto de fórmula (II).

En una realización preferida de la invención, la etapa de desprotección P_1 se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster. Preferiblemente, en esta realización, el disolvente es ácido acético en solitario o una mezcla de ácido acético/metanol (1:1), más preferiblemente ácido acético/metanol (1:1).

Típicamente, dicho disolvente contiene una proporción menor que 5% (v/v), preferiblemente menor que 3%, más preferiblemente menor que 1%, de cualquier otro líquido distinto de ácido acético, un alcohol y un éster, preferiblemente de cualquier otro líquido distinto de ácido acético y metanol.

5

En una realización preferida de la invención, se prepara una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I). Preferiblemente dicha sal es una sal napadisilato o una sal mesilato.

10

Las sales napadisilato son típicamente las descritas en WO 2008/095720.

Preferiblemente la sal napadisilato es una sal heminaapadisilato o una sal mononapadisilato. Una sal mononapadisilato típicamente contiene entre alrededor de 0,8 y 1,2 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre, más típicamente alrededor de 1,0 equivalentes molares de ácido

15

naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre. Una sal heminaapadisilato típicamente contiene entre alrededor de 0,35 y 0,65 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre, más típicamente alrededor de 0,5 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre.

20

La presente invención también se refiere a 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, obtenible por el método de la invención.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a una sal napadisilato o sal mesilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi) hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona obtenible por el método de la invención. Más preferiblemente, la sal es la sal napadisilato.

25

Las relaciones molares anteriores se pueden determinar por técnicas clásicas, por ejemplo ^1H NMR, análisis elemental y métodos HPLC.

30

Cuando se prepara una sal napadisilato de un compuesto de fórmula (I), típicamente, después de la etapa (b), se añade ácido naftalen-1,5-disulfónico sin aislar el compuesto 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I). Preparar el producto final de este modo mediante reacción en una sola etapa sin aislar la base libre mejora la pureza y/o el rendimiento. Además, dicha reacción de una sola etapa es también ventajosa ya que

35

permite mejorar la eficacia del proceso **cuando se compara con las dos etapas separadas de procedimiento descritas en WO 2006/122788 A1 y WO 2008095720 A1, permitiendo de este modo producir la sal napadisilato del compuesto de fórmula (I) a escala industrial.**

5

En una realización preferente de la presente invención, se lleva a cabo la etapa b), and cuando se requiere, la siguiente etapa de salificación sin purificar el intermedio obtenido a partir de la etapa previa de reacción.

10

Los compuestos de fórmula (V) se pueden obtener por métodos conocidos, o por analogía con métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto en el que P₁ es bencilo y P₂ es TBS se puede obtener por los métodos de síntesis descritos en US2004059116 (Ejemplo 9C), WO2004/011416 (Ejemplo 2) y WO2004/016578 (Ejemplo 1ii).

15

el compuesto 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina (IV) se obtiene por el método de síntesis descrito en WO 2006122788 A1 (Intermedio 9).

En una realización preferente, el compuesto 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina (IV) se purifica mediante formación y cristalización del correspondiente fumarato en etanol, seguido por tratamiento con hidróxido sódico, liberando de este modo la amina libre (IV).

20

Los reactivos y disolventes usados en la presente invención son obtenibles en el mercado, por ejemplo de Aldrich Chemical Company, Inc. o Fluka Chemie GmbH.

25

Las condiciones preferidas para el procedimiento de la etapa (a) son las siguientes:

A una solución de 10,30-11,30 g (40-44 mmol) de 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina (IV) en 15-25 ml de xileno como disolvente, se añaden 19,9 g (40 mmol) de (R)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-(terc-butildimetilsililoxi)etil)quinolin-2(1H)-ona (V) y 9-12 g de bicarbonato de sodio o 15-20 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4-6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sales inorgánicas precipitadas se separan por filtración y se lavan con 80-120 ml de xileno. El disolvente se separa obteniendo así un residuo oleoso que se usa en la siguiente

35

etapa sin purificación adicional.

Las condiciones preferidas para el procedimiento de la etapa de desprotección de P₂ son las siguientes:

El residuo oleoso obtenido en la etapa anterior se disuelve en 300-350 ml de THF.

- 5 Después se añaden 20-25 g de TBAF al medio de reacción. La mezcla de reacción se agita durante 1-2 horas a 40-50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separa a vacío. Al residuo se añade un total de 250-300 ml de agua/disolvente orgánico (1:1). La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con el disolvente orgánico (2 x 20-30 ml). Las capas orgánicas se combinan y se concentran a vacío para separar el disolvente. Los disolventes orgánicos
- 10 preferidos usados en el proceso de extracción son tolueno, diclorometano, acetato de isopropilo o metil-isobutil-cetona (MIK, por sus siglas en inglés), más preferiblemente tolueno, acetato de isopropilo o diclorometano, siendo lo más preferiblemente acetato de isopropilo, diclorometano. En un método alternativo, el residuo obtenido, una vez
- 15 que se ha separado el disolvente de reacción (THF), puede usarse directamente en la siguiente purificación por cristalización sin proceso de extracción acuosa

El residuo se purifica por cristalización con 8-9 g de ácido naftalen-1,5-disulfónico tetrahidrato en 300-400 ml de etanol. El producto obtenido se filtra y se lava con 50-70

20 ml de etanol. La torta obtenida se trata con 250-260 ml de metanol/diclorometano (1:2), metanol/acetato de isopropilo (1:2) o metanol/tolueno (1:2). A esta suspensión se añade una solución de 3,5-4 g de NaOH en 170-190 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a 20-30°C durante 40-50 minutos. La fase orgánica se separa y el disolvente se retira a vacío.

25

Las condiciones preferidas para el procedimiento de la etapa de desprotección de P₁ son las siguientes

El Intermedio (II) se disuelve en un volumen total de 160-170 ml de ácido acético/alcohol (1:1), preferiblemente ácido acético/metanol. Se añaden 1-1,5 g de Pd/C al 10%, 50% de agua a la solución. Después, alrededor de 5-15 g de TBAF se añaden opcionalmente a la solución. Después de varias purgas de nitrógeno, la mezcla de reacción se hidrogena a una temperatura de 20-30°C a menos de 4 bares, preferiblemente a 1-2 bares, durante 6-8 h. Después se separa el catalizador por

30 filtración y se lava con 190-200 ml de metanol. Se añaden al filtrado aproximadamente 200-250 ml de ácido acético y se añade a este filtrado una solución de 6-6,5 g de ácido naftalen-1,5-disulfónico tetrahidrato en 50-70 ml de metanol/ácido acético (1:1).

La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se filtra y se lava con 25-30 ml de metanol. El producto obtenido se puede purificar opcionalmente por suspensión con metanol en caliente tal como a la temperatura de ebullición del metanol. El producto final (**1a**) se seca a vacío a 50 °C.

5

El método de síntesis descrito en la presente invención se ilustrará además mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se dan sólo a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes.

10 Las estructuras de los compuestos preparados se confirmaron por ¹H-NMR y MS. Los espectros de NMR se registraron usando un espectrómetro NMR Varian Gemini-200 que opera a una frecuencia de 200 o 300 MHz. Como referencia se usó tetrametilsilano y las muestras se disolvieron en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) o en cloroformo deuterado (CDCl₃).

15

Su pureza se determinó por HPLC, en un instrumento Alliance 2795 Waters equipado con un detector de haz de diodos (DAD, por sus siglas en inglés) y un detector de masas ZMD o ZQ (ionización por electropulverización). El método de HPLC usó una columna Symmetry C18 (3,5 µm, 21x100 mm) y la fase móvil estaba compuesta por
20 dos fases: Fase A: Solución acuosa (ácido fórmico/amoniaco) tamponada a pH: 3. Fase B: mezcla 50:50 de acetonitrilo/metanol con formato de amonio. El gradiente era de 0% a 95% de fase B en 10 minutos.

Los experimentos de HPLC-MS preparativa se hicieron en un instrumento Gilson
25 equipado con una bomba binaria (bomba de pistones Gilson 321); un desgasificador a vacío (Gilson 864); un inyector-colector de fracciones (manipulador de líquidos Gilson 215); dos módulos de inyección, uno analítico y el otro preparativo (Gilson 819); una válvula (Gilson Valvemate 7000); un divisor 1/1000 (Acurate by LC Packings); una bomba de aporte (Gilson 307); un detector de haz de diodos (Gilson 170) y un detector
30 MS (un Thermoquest Finnigan aQa, un espectrómetro de masas cuadrupolar con modos de ionización ES y APCI). El instrumento HPLC-MS se controló con un ordenador personal IBM.

Sección experimental

35

Ejemplo comparativo I (de acuerdo con WO 2006122788 y WO 2008095720):

Intermedio III. 8-(Benciloxi)-5-((1*R*)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]etil)quinolin-2(1*H*)-ona

A una solución de 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-bromo-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)quinolin-2(1*H*)-ona (**V**) (4,80 g, 9,83 mmol) y 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amina (**IV**) (3,04 g, 11,8 mmol) en dimetilsulfóxido (13,5 mL) se añadió bicarbonato de sodio (2,49g, 29,4 mmol) y yoduro de sodio (2,22 g, 14,8 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con dietil éter (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 mL) y salmuera (20 mL), se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se separó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo (6,40 g, 98%) en forma de aceite.

Intermedio (II). 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil] amino]-1-hidroxietil)quinolin-2(1*H*)-ona

A una solución de Intermedio (**III**) (6,4 g, 9,63 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) se añadió TBAF (5,02 g, 19,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna usando cloruro de metileno/metanol (de 95:5 a 85:15) como eluyente dio 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)quinolin-2(1*H*)-ona (**II**) (1,1 g, 20%) en forma de aceite.

5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (I**)**

Al Intermedio (**II**) (1,10 g, 2,0 mmol) en metanol (50 mL) se añadió paladio al 20% sobre carbón vegetal (300 mg). La mezcla se hidrogenó a 2 bares durante 3 horas. El catalizador se separó por filtración a través de Celite® y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) para dar el compuesto del título (0,50 g, 54%) en forma de aceite.

5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona sal napadisilato (Ia**)**

5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (6,63 g; 14,4 mmol) se disolvió en 134 ml de metanol para formar una solución 1,075 M que se calentó a aproximadamente 50°C. Después, se añadieron 7,74 mmol de ácido naftaleno-1,5-disulfónico tetrahidrato, a la solución caliente. Después, la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura de reflujo y después se

enfrió hasta 20/25°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora adicional. El precipitado formado se aisló por filtración, se lavó con metanol y se secó a vacío a 50°C. (15,67 g, 90%)

5 Ejemplo II (de acuerdo con la presente invención)

Intermedio III. 8-(Benciloxi)-5-((1*R*)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino]etil)quinolin-2(1*H*)-ona

A una solución de [6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amina (**IV**) (11,0 g, 42,8 mmol) en xileno (20 mL) se añadió 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-bromo-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)quinolin-2(1*H*)-ona (**V**) (19,9 g, 40,7 mmol) y bicarbonato de sodio (10,4 g, 123 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió más xileno (176 ml) a la mezcla de reacción y las sales inorgánicas precipitadas se filtraron y lavaron con xileno (100 ml). El filtrado obtenido se concentró a vacío para separar el disolvente, dando así un residuo oleoso (Intermedio (III)) que se usó en la siguiente etapa sin purificarlo.

Intermedio (II). 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil] amino]-1-hidroxietil)quinolin-2(1*H*)-ona

El Intermedio (III) se disolvió en tetrahidrofurano (330 mL). Después se añadió TBAF (23,3 g, 73 mmol) a esta solución. La mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se separó a vacío y el residuo resultante se extrajo opcionalmente con 266 ml de una mezcla de agua/diclorometano (1:1). Las capas orgánicas se recuperaron y después se separaron a vacío. Después se añadieron 352 ml de etanol 96% y la mezcla se calentó a 50-60°C. A esta temperatura, se añadió una solución de 8,5 g de ácido naftalen-1,5-disulfónico tetrahidrato en 35 ml de etanol del 96% durante 1 hora. El sistema de adición se lavó con 29 ml de etanol del 96% que se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 30 minutos y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto se filtró y se lavó con 60 ml de etanol. La torta húmeda se trató con 252 ml de metanol/diclorometano (1:2). Después se añadió una solución de 3,6 g de NaOH en 116 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó a 20-25 °C durante 45 minutos. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 42 ml). Las fases orgánicas se recogieron y se agitaron juntas con una solución de 4,2 g de NaCl en 168 ml de agua. La fase orgánica se separó y el disolvente se retiró a vacío, dando

así 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-quinolin-2(1*H*)-ona (II) (16,8 g, 75%) en forma de aceite.

5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1*H*)-ona sal napadisilato (Ia)

A una solución de Intermedio (II) (16,8 g, 30,5 mmol) en una mezcla de metanol (69 mL) y ácido acético (77 ml) se añadió una suspensión de paladio al 10% sobre carbón vegetal, 50% de agua, (1,33 g) en una mezcla de metanol (15 ml) y ácido acético (7 ml). La mezcla se hidrogenó a 1-2 bares durante 8 horas. El catalizador se separó por filtración a través de Celite y se lavó con metanol (193 ml). Se añadió ácido acético (220 ml) a este filtrado. Después se añadió lentamente al filtrado una solución de ácido naftalen-1,5-disulfónico tetrahidrato (6,33 g) en una mezcla de metanol (54 ml) y ácido acético (27 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se lavó con metanol (27 ml). El producto bruto húmedo se disolvió en metanol (800 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. El producto se filtró y se lavó con más metanol (34 ml). El sólido así obtenido se secó a vacío a 50°C, dando así 5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1*H*)-ona, sal napadisilato (14,9 g, 81 %).

El rendimiento global de la sal napadisilato de 5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1*H*)-ona, (Ia) se calcula que es alrededor de 60,7 % (75% x 81%) y su pureza es HPLC imp = 1,5%, e.e. > 98%.

Tabla 1: Resultados comparativos

Etapas de reacción	Ejemplo comparativo	Ejemplo de la invención
Etapas (a)	El producto obtenido incluye 39% de impurezas	El producto obtenido incluye 7% de impurezas
Etapas (b)*	20%	75 %
Etapas (c)**	54%	81%
Etapas (d)	90%	
Rendimiento total	9,5%	60,75%
Impurezas del producto final (Ia)	5,8%	1,5%

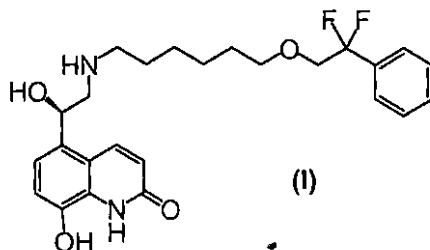
* Etapa de desprotección P₂

** Etapa de desprotección P₁.

Como se puede ver a partir de la Tabla 1, el uso de xileno en la etapa a) reduce de modo muy significativo las impurezas en el intermedio de fórmula (III). Además, el
5 rendimiento global de la sal napadisilato 5-((1*R*)-2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)-
hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, sal napadisilato, ha aumentado espectacularmente mientras que las impurezas han disminuido a un nivel inferior si se
compara con el ejemplo comparativo. Esto se consigue modificando algunas técnicas
de purificación, simplificando así las etapas de reacción y disminuyendo la cantidad de
10 los diferentes reactivos.

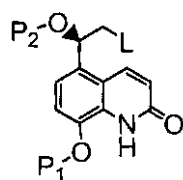
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-2(1*H*)-ona de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

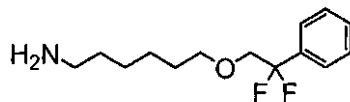


procedimiento que comprende:

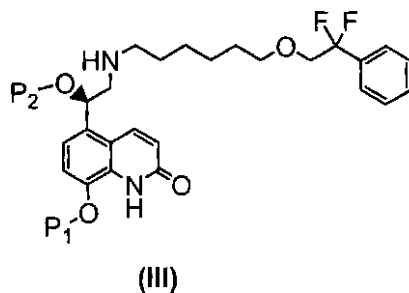
- a) hacer reaccionar, en xileno como disolvente, un compuesto de fórmula (V)



donde P_1 y P_2 representan grupos protectores de hidroxilo y L es un grupo saliente, con 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina de fórmula (IV),



para dar un compuesto de fórmula (III)



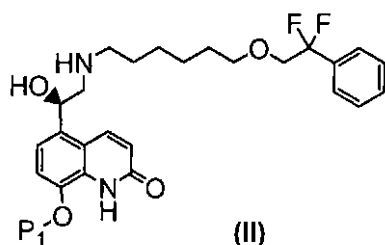
- b) llevar a cabo una etapa de desprotección P_1 y una etapa de desprotección P_2 , para eliminar los grupos protectores P_1 y P_2 dando lugar al compuesto (I).

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- (i) la etapa de desprotección de P_2 se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-60 °C durante un periodo de hasta 8 horas, y/o
- (ii) la etapa de desprotección de P_1 se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster.

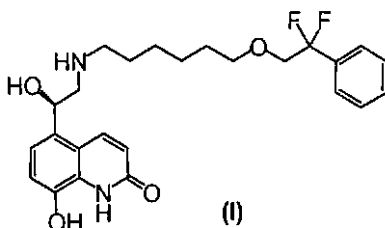
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la etapa b) comprende:

- llevar a cabo dicha etapa de desprotección P_2 en el compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (II),



donde P_1 es como se ha definido anteriormente; y

- llevar a cabo dicha etapa de desprotección P_1 en el compuesto de fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (I),



4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde (a) P_1 es un grupo bencilo y la etapa de desprotección P_1 se efectúa por hidrogenación, y/o (b) P_2 es un grupo *tert*-butildimetilsililo y la etapa de desprotección P_2 se efectúa por reacción con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidratado o con cloruro de hidrógeno.

5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde L es bromo.

6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la reacción de desprotección P_2 se lleva a cabo con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidratado, en tetrahidrofurano.

7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la etapa de desprotección P_2 se lleva a cabo a una temperatura de 40-50 °C durante un periodo de tiempo que no excede de 6 horas.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, donde el periodo de tiempo no es mayor que 4 horas.
9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para preparar la sal heminapadisilato o mesilato del compuesto de fórmula (I).
10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, para preparar la sal heminapadisilato del compuesto de fórmula (I), donde, después de la etapa (b), se añade ácido naftalen-1,5-disulfónico sin aislar el compuesto 5-[2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de fórmula (I).
11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, donde el intermedio de fórmula (II) obtenido a partir de la etapa de desprotección P_2 se purifica por cristalización con ácido 1,5-naftalenodisulfónico tetrahidrato en etanol.
12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde P_1 es bencilo y la etapa de desprotección P_1 se efectúa por hidrogenación en presencia de paladio sobre carbón vegetal como catalizador en una cantidad menor que 10% (w/w) con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (II).
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, donde la cantidad utilizada del catalizador es menor que 5%.
14. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde, cuando la etapa de desprotección P_1 se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster, preferiblemente, el disolvente es ácido acético o una mezcla de metanol/ácido acético (1:1).

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, donde el disolvente es metanol/ácido acético (1:1)

5 16. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde

(i) la etapa de desprotección P_2 se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30-60 °C durante un periodo de hasta 8 horas, y

10 (ii) la etapa de desprotección P_1 se lleva a cabo en presencia de un disolvente que es ácido acético o una mezcla de ácido acético con un alcohol o con un éster.

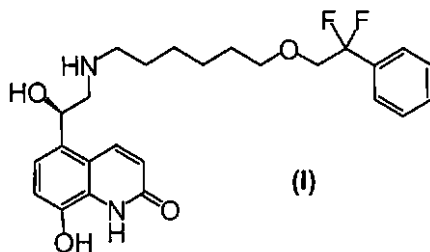
17. 5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi) hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, obtenible por un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

15

RESUMEN

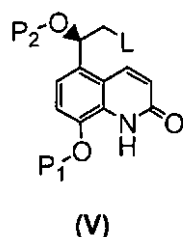
Método para producir 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona.

- 5 Un procedimiento para preparar un compuesto de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

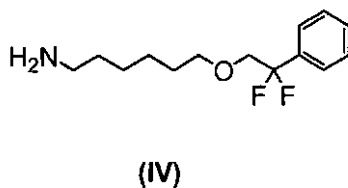


procedimiento que comprende:

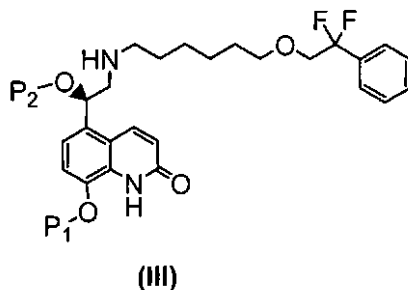
- 10 a) hacer reaccionar, en xileno como disolvente, un compuesto de fórmula (V)



donde P_1 y P_2 representan grupos protectores de hidroxilo y L es un grupo saliente, con 6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexan-1-amina de fórmula (IV),

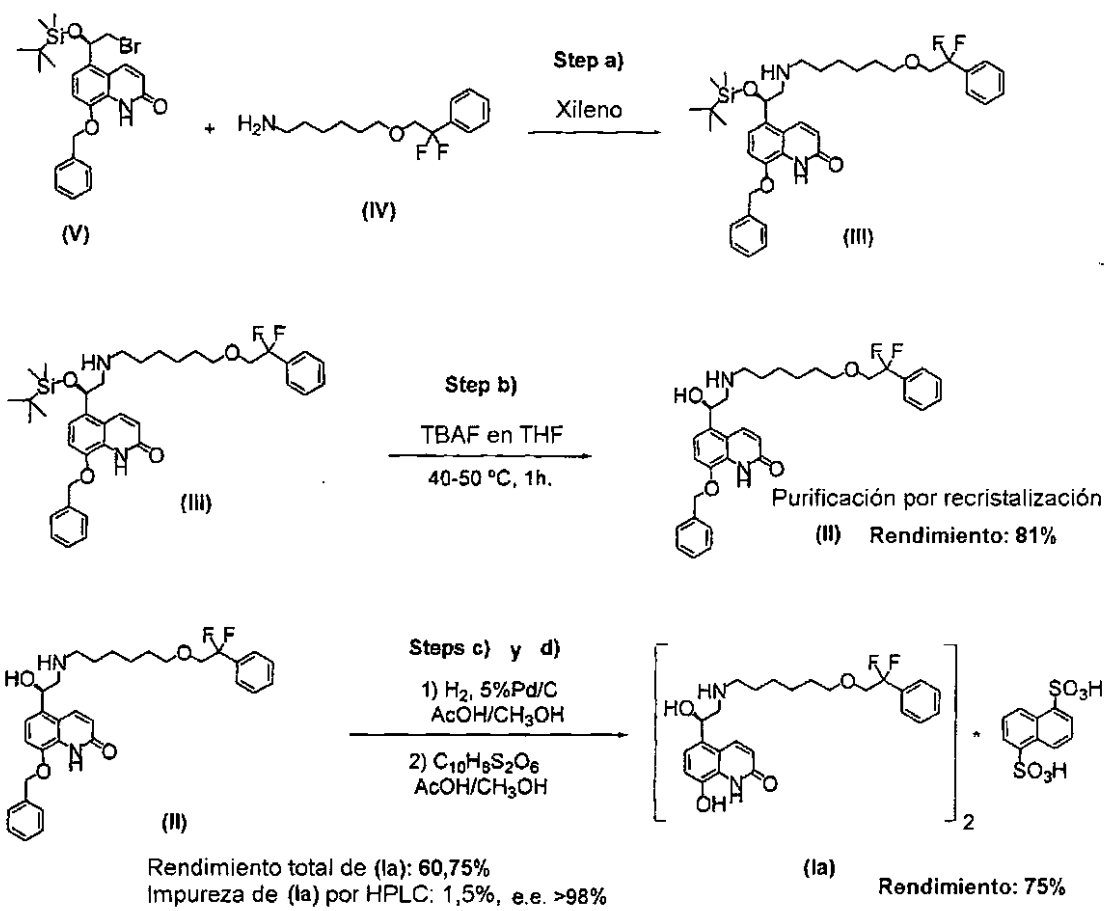


- 15 para dar un compuesto de fórmula (III)



- b) llevar a cabo una etapa de desprotección P_1 y una etapa de desprotección P_2 , para eliminar los grupos protectores P_1 y P_2 dando lugar al compuesto (I).

Figura 1



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081432

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 17:01:47

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764102	22/08/2011	56.093.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN N. CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-107614- -00001-0000

Fecha: 2011-09-02 10:58:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 27

COTO: 17153-841-059-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 22 de 2011 - 17:02:01