



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

5.5

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-91245

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LA SAL DE 5-(R)-2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL-8-HIDROXI-(1H)-QUINOLIN-2-ONA, UTIL COMO UN AGONISTA DE ADRENOCEPTOR.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

COD 215/26
A61K 31/4704

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

Sept. 9-2005

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

28-09-05

1 SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4002 Basilea,
Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/001981 Fecha 27 de febrero de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/076422 A1 Fecha 10 de septiembre de 2004

6 **TÍTULO (54)** PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LA SAL DE 5-(R)-2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL-8-HIDROXI-(1H)-QUINOLIN-2-ONA, UTIL COMO UN AGONISTA DE ADRENOCEPTOR.

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 215/26 ; A61K 31/4704

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de
América

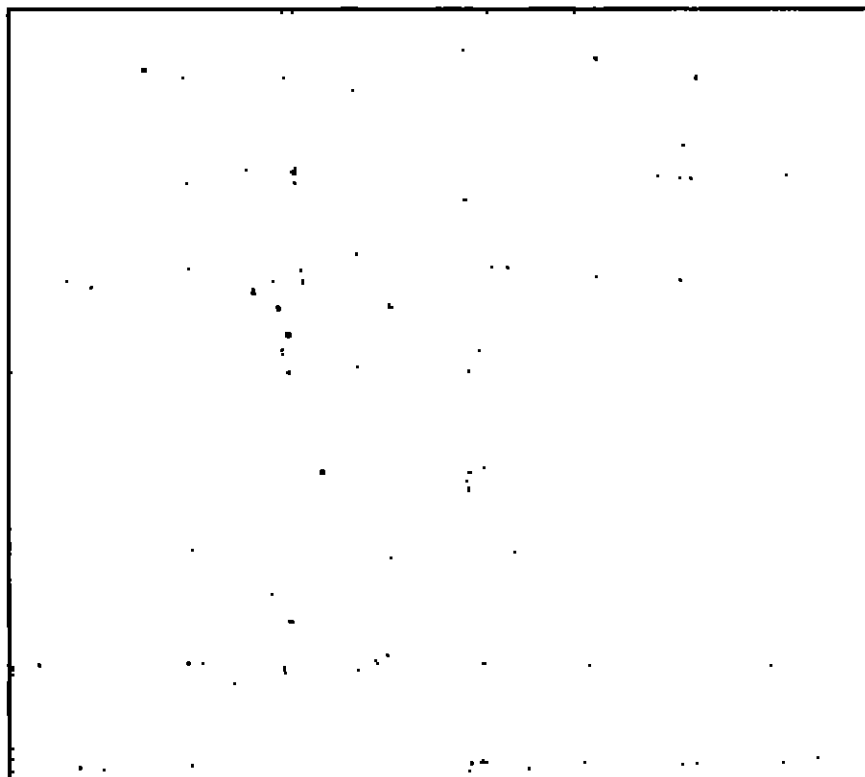
(32) Fecha
28 de febrero de 2003

(31) Número de Solicitud
60/450.945

9 **Comprobante de pago No.** 05 - 51.523 **Fecha** 11 de julio de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros "Opinión escrita" * Carta informando nueva dirección de LOHSE, Olivier.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.G. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2855/PCT

2855 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 51,523
FECHA : JULIO 11 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05091245 00000000 Folios: 48
Fecha (HNB): 2005-09-09 15:42:23
Tramite : 011 PRE-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	33418866	11/07/2005	14,554,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

LOHSE, Olivier

(18, Rue des Sapins, F-68170 Rixheim, Francia);

2.)

VOGEL, Caspar

(Jonas Breitenstein str. 14, 4102 Binningen, Suiza).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **“PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LA SAL DE 5-(R)-2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL-8-HIDROXI-(1H)-QUINOLIN-2-ONA, UTIL COMO UN AGONISTA DE ADRENOCEPTOR”**.

Clase: C07D 215/26



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen.

T.P. 68.228

CO Case PR/4 -32897A/USN

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

"Procedimiento para preparar la sal de
5-(R)-2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi
El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de etil-8-hidroxi-(1H)-Quinolin-2-ONA,
Olivier LOHSE, Rue des Sapins 18, 68170 Rixheim, France, citizen of France útil como un agonista
de adrenoceptor".
Caspar VOGEL, Jonas Breitenstein Str. 14, 4102 Binningen, Switzerland, citizen of Switzerland

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el
invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las
leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de
Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

PROCESS FOR PREPARING 5-(R)-2-(5,6-DIETHYL-INDIAN-2-YLAMINO)-1-HYDROXY-ETHYL-8-
HYDROXY-(1H)-QUINOLIN-2-ONE SALT, USEFUL AS AN ADRENOCEPTOR AGONIST

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to
NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of
Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is
concerned.



Olivier LOHSE
domiciled at
Rue des Sapins 18
68170 Rixheim
France

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Caspar VOGEL
domiciled at
Jonas Breitenstein Str. 14
4102 Binningen
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Olivier Lohse**, French citizen, residing in Belfort, France, and **Mr. Caspar Vogel**, citizen of Trüllikon, Switzerland, residing in Binningen, Switzerland.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

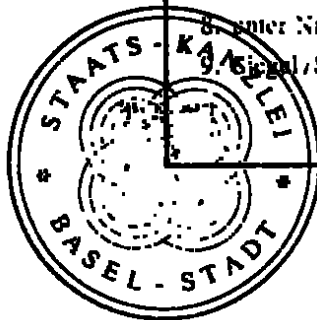
BASEL, this 11th (eleventh) day of August 2005 (twothousandandfive).



M. Staehelin, Notar

Leg.Prot.Nr.: 599 /2005

APOSTILLE	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Schweiz (Suisse)	
Diese öffentliche Urkunde	
2. ist unterschrieben von	M. Staehelin
3. in seiner Eigenschaft als	Notar
4. zu Basel	Gemeinsam
11. Aug. 2005	
5. in der Form	
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt	
8. unter Nr.	7605/121570
9. Siegel / Stempel:	
10. Unterschrift:	Fischer
	Heidi Fischer



BOGOTA D.C. AGOSTO 25, 2005

**TRADUCCIÓN OFICIAL CERTIFICACION NOTARIAL EN DOCUMENTO CESION, CON
APOSTILA EN ALEMAN 7605/12/510
(REVISE ANTES DE PROCEDER)**

(NOTA DE TRADUCCION): SE TRATA DE UN DOCUMENTO, EN IDOMAS INGLES Y EN CASTELLANO, "ASIGNACION DE DERECHOS SOBRE INVENTO" SUSCRITO POR OLIVIER LOHSE Y CASPAR VOGEL, A FAVOR DE NOVARTIS AG, CON LA SIGUIENTE LEGALIZACION AL RESPALDO EN IDIOMA INGLES, Y APOSTILLA NR. 7605/12/510, DEL 11-AGO-2005.

CERTIFICACION:

Yo, el suscrito notario publico de Basel, Suiza, certifico con la presente la autenticidad de las firmas del Sr. OLIVIER LOHSE, Ciudadano de Francia, residente en Belfort, Francia, y el Sr. CASPAR VOGEL, ciudadano de Trullikon, Suiza, residente en Binningen, Suiza.

La autenticidad de estas firmas fue establecida por comparación

BASEL, hoy Agosto 11, 2005.

(HAY FIRMA Y SELLO)

DR. MATTHIAS STAEHELIN, NOTARIO, BASEL.

Leg. Nr. 599/2005.

CERTIFICADO DE AUTENTICIDAD: El suscrito Traductor e Interprete Oficial Juramentado, debidamente registrado ante en Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, con el presente certifica que esta es una traducción auténtica, verdadera, y precisa al Idioma Español del documento en ingles anexo.

Reg. Of. Carrera 18 Nr. 99-13 Of. 411. Telefax (57 1) 218 2308. Tel. (57 1) 623 2928. fidmucia@hotmail.com
Bogota - Colombia.

Fidel Murcia
FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No. 488/94 Ministerio de Justicia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

152724

2005 AUS 30 A 8 39

Fidel Varela

LES

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAGO DE BOGOTÁ D.C.

7

1. País: Suíça

2. Ha sido firmado por el Dr. iur M. Staehelin

4. Lleva el sello / estampilla del Notario Público en Basilea

5. En Basilea

7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea - Ciudad

9. Sello/estampilla

10. Firmado

Heidi Fischer

ADOBE WATZKE
Translator Official
Res. 2438 Minn. Stat. 121

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Adolfo Uscátegui
151958
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 AUG 26 P 2:41
JOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

C Case PR/4 -32897A/USN

Assignment of Priority Rights

I / We, the undersigned

Olivier LOHSE, Rue des Sapins 18, 68170 Rixheim, France, citizen of France

Caspar VOGEL, Jonas Breitenstein Str. 14, 4102 Binningen, Switzerland, citizen of Switzerland

assign to Novartis AG, a body corporate organized according to the laws of Switzerland, of
Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, the right of priority

for **Colombia**

in respect of the invention disclosed and claimed in my (our) patent application(s)
hereinafter identified, and in consequence thereof, authorize Novartis AG to file

in **Colombia**

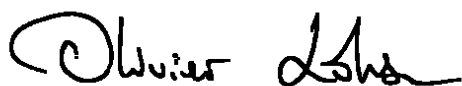
in its name a patent application corresponding to my (our) patent application(s) filed

in **USA**

on **28 February 2003** under No. **60/450945**

while claiming the priority of my (our) above named patent application(s) in conformity with
the dispositions of the International Convention.

dated with effect from **December 18, 2003**



Olivier LOHSE



Caspar VOGEL

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Olivier Lohse**, French citizen, residing in Belfort, France, and **Mr. Caspar Vogel**, citizen of Trüllikon, Switzerland, residing in Binningen, Switzerland.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

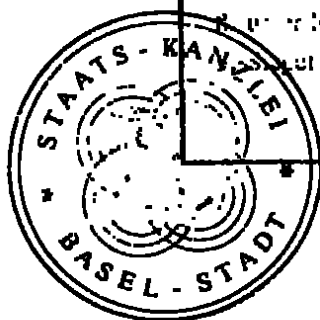
BASEL, this 11th (eleventh) day of August 2005 (twothousandandfive).



M. Staehelin, Notar

Leg.Prot.Nr.: 588 /2005

APOSTILLE (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Schweiz (Suisse)	
2. ist ...	<i>Dr. Staehelin</i>
3. ist ...	<i>off. Notar</i>
4. ist ...	<i>Gemeinde</i>
5. in ...	
6. am ... 11. Aug. 2005	
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt	
8. unter Nr. 7.604/12577	
9. gesetzl. Stempel:	
10. Unterschrift: <i>Fischer</i>	
Heidi Fischer	



BOGOTA D.C. AGOSTO 25, 2005, 2005

TRADUCCIÓN OFICIAL CERTIFICACION NOTARIAL EN DOCUMENTO CESION, CON
APOSTILA EN ALEMAN 7604/12/511
(REVISE ANTES DE PROCEDER)

(NOTA DE TRADUCCION): SE TRATA DE UN DOCUMENTO "ASIGNACION DE PRIORIDAD DE DERECHOS" SUSCRITO POR OLIVIER LOHSE Y CASPAR VOGEL, A FAVOR DE NOVARTIS AG, EN IDIOMA INGLES; SOLICITUD DE PATENTE BAJO EL NR. 60/450945 RADICADA EN USA 28-FEB-2003; CON LA SIGUIENTE LEGALIZACION AL RESPALDO TAMBIEN EN IDIOMA INGLES, Y APOSTILLA NR. 7604/12/511, DEL 11-AGO-2005.

CERTIFICACION:

Yo, el suscrito notario publico de Basel, Suiza, certifico con el presente la autenticidad de las firmas del Sr. OLIVIER LOHSE, Ciudadano Frances, residente en Belfort, Francia, y el Sr. CASPAR VOGEL, ciudadano de Trullicon, Suiza, residente en Binningen, Suiza.

La autenticidad de estas firmas fue establecida por comparación.

BASEL, hoy Agosto 11, 2005.

(HAY FIRMA Y SELLO)
DR. MATTHIAS STAEHELIN, NOTARIO, BASEL.

Leg. Nr. 598/2005.

AGOSTO 11 2005
BASEL
SUIZA

(SE TRADUCE SOLAMENTE LA CERTIFICACION NOTARIAL AL RESPALDO DEL DOCUMENTO DE CESION, A SOLICITUD DEL INTERESADO).

CERTIFICADO DE AUTENTICIDAD: El suscrito Traductor e Interprete Oficial Juramentado, debidamente registrado ante en Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, con el presente certifica que esta es una traducción auténtica, verdadera, y precisa al Idioma Español del documento en Inglés anexo.

Reg. Of. Carrera 15 Nr. 99-13 Of. 411. Telefax (57 1) 218 2308. Tel. (57 1) 623 2925: masa@netmail.com
Bogota - Colombia.

Fidel Antonio Murcia Murcia
FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No. 488/94 Ministerio de Justicia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

151959
Fidel Heredia
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 AUG 26 P 2:42
WCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

El presente documento público

2. Ha sido firmado por el Dr. iur M. Staehelin

3. Actuando en calidad de: Notario público

4. Lleva el sello / estampilla del Notario Público en Basilea

Certificado

5. En Basilea

6. el 11 de agosto de 2005

7. Por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea - Ciudad

8. Bajo el No. 7604 / 12511

9. Sello/estampilla

10. Firmado

Sello de la Cancillería de Estado del
Cantón de Basilea - Ciudad

Heidi Fischer

230811 12:10:10
SUS
ADOLF MATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2483 Minjusticia

230811 12:10:10
121010
230811 12:10:10

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

151960
Hdez Wetzke
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 AUG 26 P 2:42

UES
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES

extraído de P. Edio 11413

13
11

RESUMEN

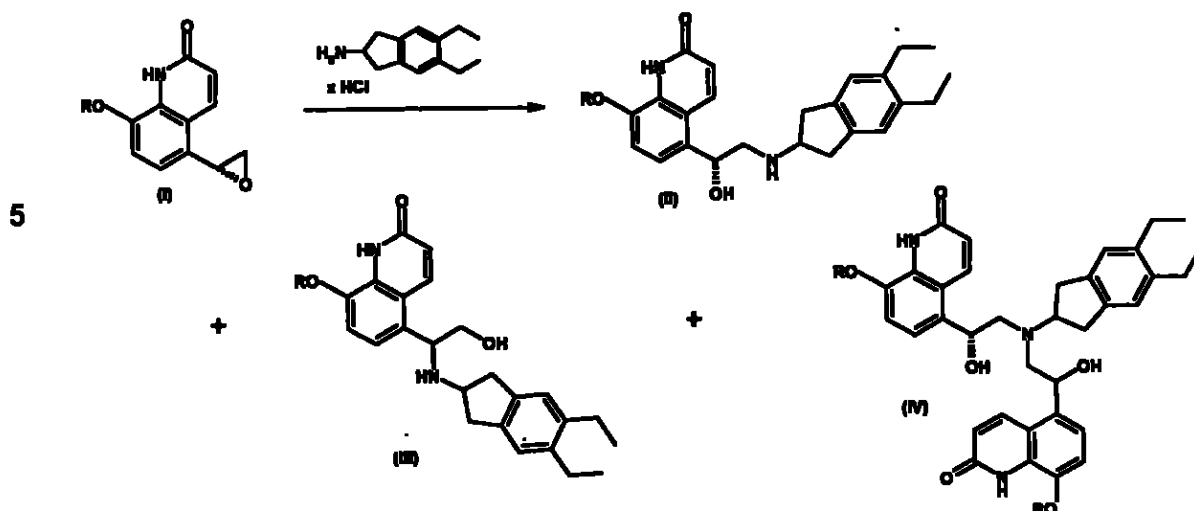
Se describe un procedimiento para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona. El procedimiento implica formar una sal de ácido de oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-substituida (V); y convertir la sal de ácido a una sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (VI) sin aislar la base libre de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona. Fórmula (A); (V): R= un grupo protector, (VI): R = H.

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LA SAL DE 5-(R)-2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL-8-HIDROXI-(1H)-QUINOLIN-2-ONA, UTIL COMO UN AGONISTA DE ADRENOCEPTOR

5 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona sin aislar la base libre de la misma, la cual es inestable en solventes orgánicos.

10 Las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona son agonistas de adrenoceptor β -selectivos con potente actividad bronquodilatadora. Por ejemplo, el maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona es especialmente útil para tratar asma y COPD. Además, la sal de maleato ha mostrado tener una duración
15 de acción muy larga in vitro e in vivo.

 En un procedimiento para preparar maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona, un epóxido, tal como oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida (Fórmula (I)), se hace reaccionar con una amina tal como
20 2-amino-(5-6-dietil)-indan, para formar un intermediario deseado oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-substituido (Fórmula (II)). Sin embargo, la reacción no es regioselectiva y suministra varias cantidades de un regioisómero (Fórmula (III)) y un dímero (Fórmula (IV)).



En general, la mezcla de reacción anterior contiene solamente de aproximadamente 60% a 80% del intermediario deseado que tiene la Fórmula (II). Además, es difícil purificar el intermediario que tiene la Fórmula (II) a través de cristalización sin una alta pérdida de rendimiento. Por ejemplo, se ha utilizado cromatografía de gel de sílice para dicha purificación, sin embargo, la escala de cromatografía de gel de sílice es tediosa y requiere de grandes volúmenes de solventes.

Podría ser deseable desarrollar un procedimiento más eficiente para preparar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona especialmente para producción a gran escala, que proporcione las sales en una alta pureza enantiomérica y un alto rendimiento.

La invención proporciona un procedimiento para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-

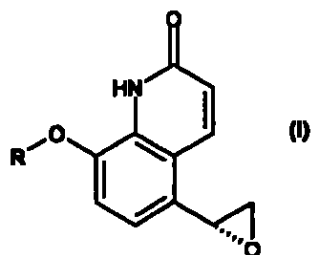
25

3

quinolin-2-ona o un solvato aceptable del mismo, que comprende:

(i) hacer reaccionar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida que tiene la Fórmula (I):

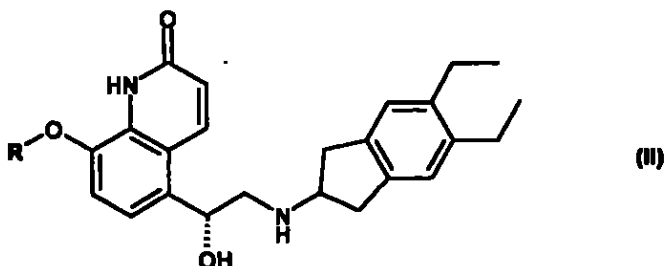
5



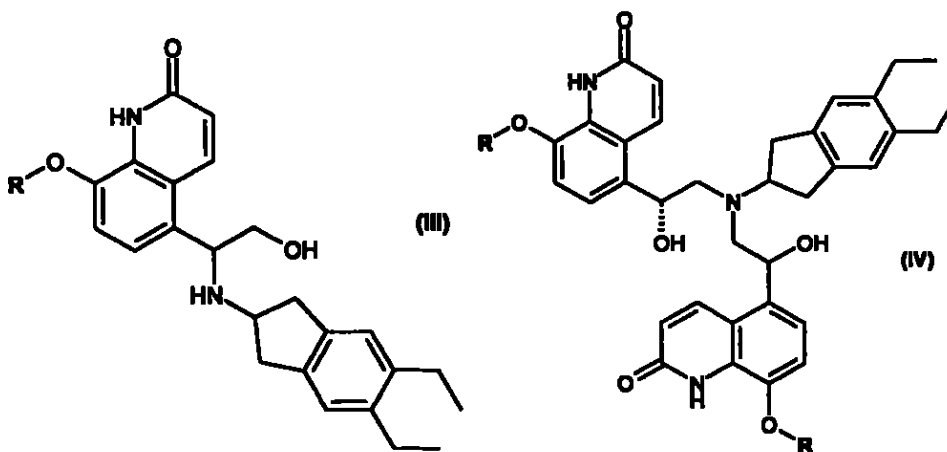
con un 2-amino-(5-6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacción

10 conteniendo compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV):

15



20

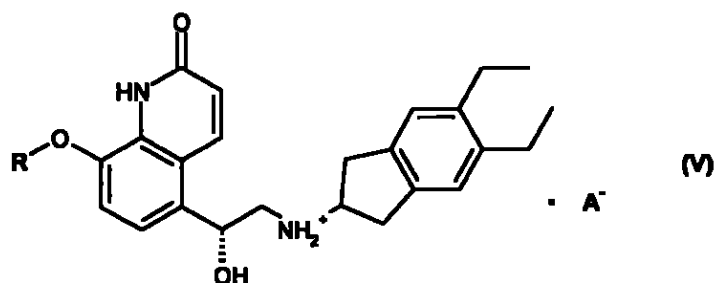


25 en donde R es un grupo protector;

(ii) tratar la mezcla de reacción preparada en el paso (i) con un ácido en presencia de un solvente para formar una sal correspondiente;

(iii) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula (V):

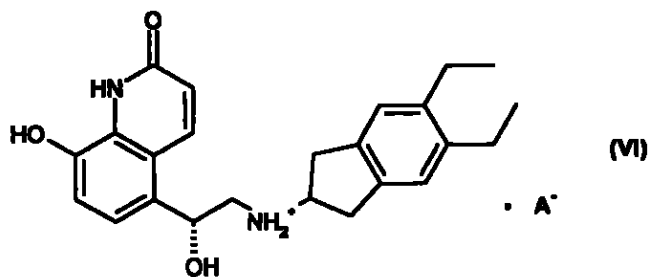
5



10 en donde R es un grupo protector y A⁻ es un anión;

(iv) remover el grupo protector de la sal que tiene la Fórmula (V) en presencia de un solvente para formar una sal que tiene la Fórmula (VI):

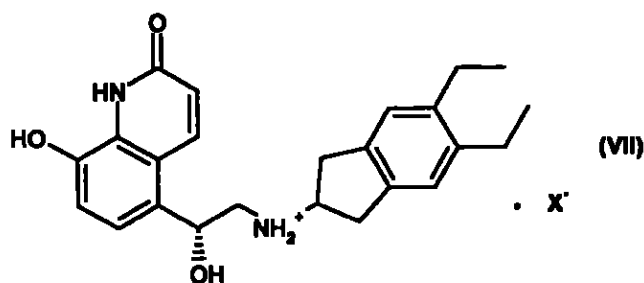
15



en donde A⁻ es un anión; y

20 (v) tratar la sal que tiene la Fórmula (VI) con un ácido en presencia de un solvente para formar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-diethylindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (VII):

25



5

en donde X- es un anión.

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados.

10 Como se utiliza aquí, "alquilo" significa alquilo de cadena recta o ramificada, el cual puede ser, por ejemplo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo recto o ramificado, hexilo recto o ramificado, heptilo recto o ramificado, nonilo recto o
15 ramificado o decilo recto o ramificado. Preferiblemente alquilo es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Ariilo" significa ariilo de 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente ariilo de 6 a 10 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, substituido por al menos un grupo seleccionado de
20 mercapto, dialquilamino, nitro, alcoxi, halógeno, ceto, ciano o una combinación. Preferiblemente, ariilo es fenilo.

"Alcoxi" significa alcoxi de cadena recta o ramificada y puede ser, por ejemplo, alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi,
25 ter-butoxi o pentoxi recto o ramificado, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi,

noniloxi o deciloxi recto o ramificado. Preferiblemente, alcoxi es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alquenilo" significa alquenilo de cadena recta o ramificada, el cual puede ser, por ejemplo, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono tal como vinilo, 1-propinilo, 2-propenilo, 2-butenilo, isobutenilo o pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo o decenilo recto o ramificado. El alquenilo preferido es alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono.

"Cicloalquilo" significa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono que tiene de 3 a 8 átomos de carbono anulares y puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o cicloheptilo, cualquiera de los cuales puede ser substituido por 1, 2 o más grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular grupos metilo. De preferencia, el cicloalquilo es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

"Benzocicloalquilo" significa cicloalquilo, por ejemplo, uno de los grupos cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono mencionados anteriormente, unido a dos átomos de carbono adyacentes a un anillo benceno. Preferiblemente, el benzocicloalquilo es benzo-cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, en especial, benzociclohexilo (tetrahidronaftilo).

"Cicloalquilalquilo" significa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, en donde el grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono tiene de 3 a 8 átomos de carbono anulares y puede ser, por ejemplo, uno de los grupos alquilo

de 1 a 10 átomos de carbono mencionados anteriormente, particularmente uno de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, substituido por uno de los grupos cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono mencionados anteriormente. Preferiblemente, el
5 cicloalquilalquilo es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Aralquilo" representa arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono de cadena recta o ramificada y puede ser, por ejemplo, uno de los grupos alquilo de 1 a 10 átomos
10 de carbono mencionados anteriormente, en particular uno de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono substituido por fenilo, totilo, xililo o naftilo. De preferencia, el aralquilo es fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular bencilo o 2-feniletilo.

"Heterocíclico" significa un grupo heterocíclico monovalente
15 que tiene hasta 20 átomos de carbono y 1,2,3 o 4 átomos heterogéneos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, el grupo opcionalmente teniendo un grupo alquilo, alquilcarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aralquilo unido a un átomo de carbono o nitrógeno anular y estando enlazado al resto de la molécula a
20 través de un átomo de carbono anular, y puede ser, por ejemplo, un grupo, preferiblemente un grupo monocíclico, con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, tal como pirrilo, piridilo, piperidilo, furilo, tetrahidrofurilo o tienilo, o un grupo, preferiblemente un grupo monocíclico, con dos átomos heterogéneos seleccionados de
25 nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como imidazolilo, pirimidinilo,

piperazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. De preferencia, el heterocíclico es un grupo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos anulares y 1 o 2 átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, en el
5 anillo y opcionalmente substituido en un átomo de nitrógeno anular por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Heteroaralquilo" significa aralquilo de cadena recta o
10 ramificada, por ejemplo, uno de los grupos arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono mencionados anteriormente, substituidos por uno o más grupos heterocíclicos.

"Haloalquilo" representa alquilo de cadena recta o ramificada, por ejemplo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, tal como uno de
15 los grupos alquilo de 1 a 10 átomos de carbono mencionados anteriormente, substituidos por uno o más, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor o cloro. De preferencia, haloalquilo es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono substituido por 1, 2 o 3 átomos de flúor o cloro.

20 "Grupo sililo substituido" preferiblemente es un grupo sililo substituido con al menos un grupo alquilo como se define aquí.

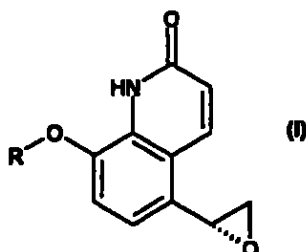
En un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o un solvato
25 aceptable del mismo, que comprende:

(a) hacer reaccionar una oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida con un agente de reducci3n en presencia de un catalizador quiral para formar oxi-5-(R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida.

5 (b) tratar la oxi-5-(R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida con una base en presencia de un solvente para formar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida;

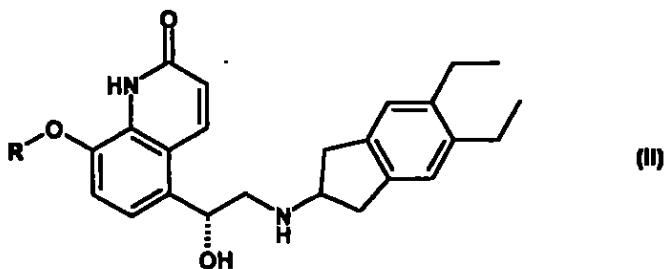
(c) hacer reaccionar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida que tiene la F3rmula (I):

10



15 con 2-amino-(5-6-di2til)-indan para formar una mezcla de reacci3n conteniendo compuestos que tienen las F3rmulas (II), (III) y (IV):

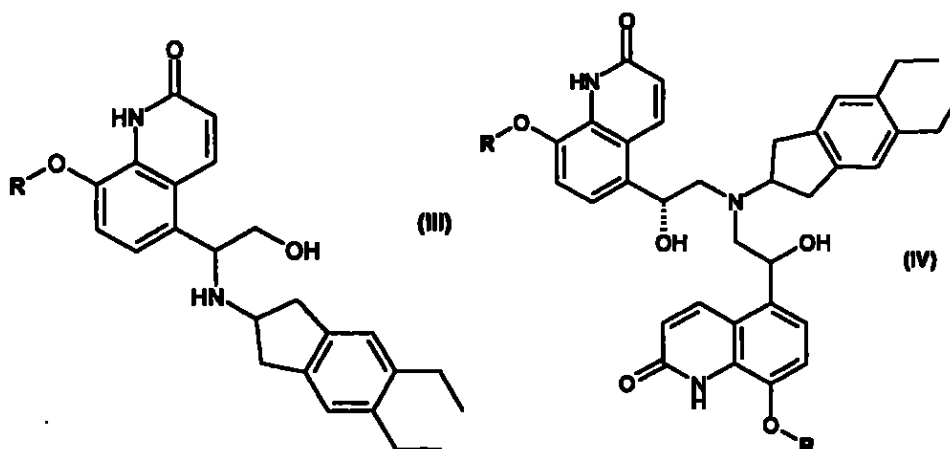
20



25

10

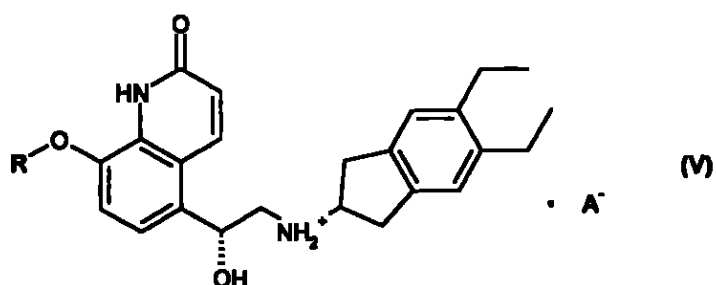
5



en donde R es un grupo protector;

- 10 (d) tratar la mezcla de reacción preparada en el (i) con un ácido en presencia de un solvente para formar una sal correspondiente;
- (e) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula (V):

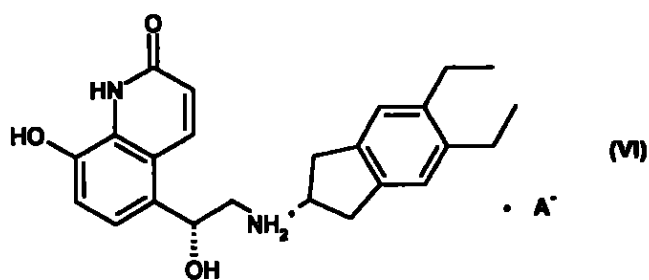
15



en donde R es un grupo protector y A^{-} es un anión;

- (f) remover el grupo protector de la sal que tiene la Fórmula (V) en presencia de un solvente para formar una sal que tiene la Fórmula (VI):

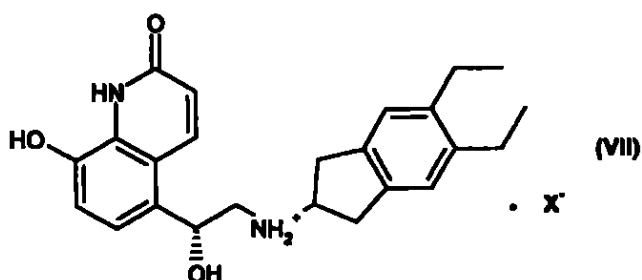
25



en donde A- es un anión; y

(g) tratar la sal que tiene la Fórmula (VI) con un ácido en presencia de un solvente para formar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que

5 tiene la Fórmula (VII):

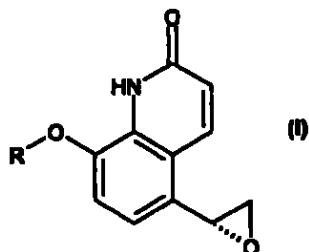


10

en donde X- es un anión.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o un solvato aceptable del mismo.

15 En el primer paso, Paso (i), la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida que tiene la Fórmula (I):

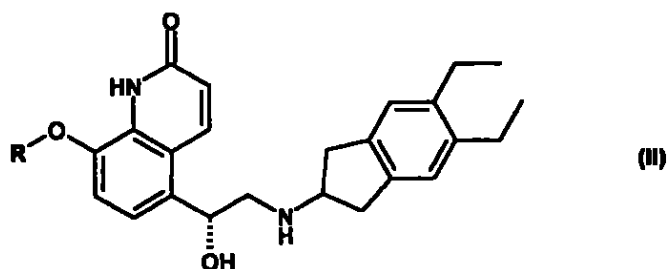


20

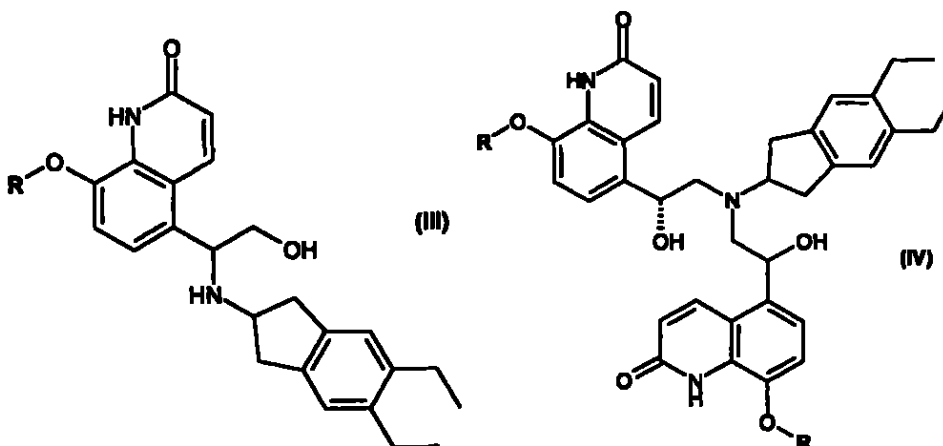
se hace reaccionar con 2-amino-(5-6-dietil)indan para formar una mezcla de reacción conteniendo compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV):

25

12



5



10

en donde R es un grupo protector.

15 Los grupos protectores preferidos son grupos protectores de fenol, los cuales son conocidos por aquellos expertos en la técnica. Muy preferiblemente, el grupo protector se selecciona del grupo que consiste de un grupo alquilo, arilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquilo, benzocicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heterocíclico, 20 heteroaralquilo, haloalquilo, y sililo sustituido. Muy preferiblemente, el grupo protector es bencilo o t-butildimetilsililo.

De preferencia, el Paso (i) se conduce en presencia de un solvente. Los solventes preferidos incluyen: alcoholes, por ejemplo, alcoholes de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como 25 metanol, etanol, propanol, butanol y pentanol; hidrocarburos

alifáticos de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; éteres dialquílicos, por ejemplo, éter diisopropílico, 5 éter 2-metoxietílico y éter dietilénico; sulfóxido de dimetilo; 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno, también conocido como tetrametilensulfona o como tetrametilensulfolano; carbonato de dialquilo, por ejemplo, carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo; 10 solventes acuosos tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados, tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. Muy preferiblemente, el solvente es éter-2-metoxietílico o butanol.

La temperatura usada en el Paso (i) preferiblemente es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 160°C. Muy 15 preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 120°C; y con más preferencia de aproximadamente 90°C a aproximadamente 120°C.

Preferiblemente, el Paso (i) se conduce con un exceso molar de 2-amino-(5-6-dietil)-indan con respecto a la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)- 20 quinolin-2-ona 8-substituida. De preferencia, 1.05 equivalentes molares a 3 equivalentes molares de 2-amino-(5-6-dietil)-indan se utilizan con respecto a la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida. Muy preferiblemente, se utilizan de 1.1 equivalentes molares a 1.5 equivalentes molares de 2-amino-(5-6-dietil)-indan con 25 respecto a la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida.

La oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida es preferiblemente 8-fenilmetoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. La oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-substituida es preferiblemente 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

La oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida puede ser preparada haciendo reaccionar una oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida con un agente de reducción en presencia de un catalizador quiral para formar oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida; y tratar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida con una base en presencia de un solvente para formar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida. Esto se describe con mayor detalle más adelante.

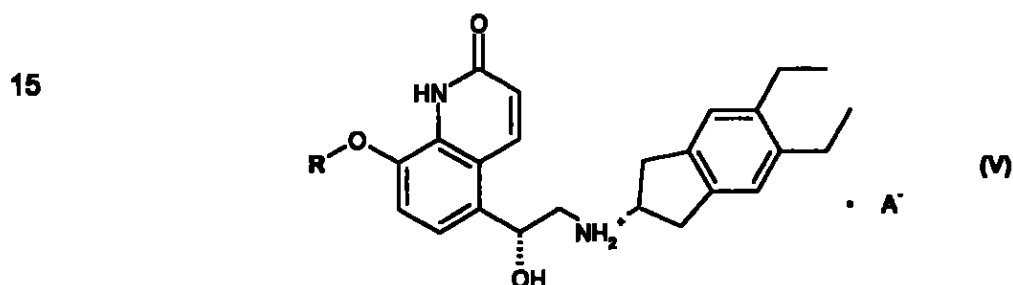
En el segundo paso, Paso (ii), la mezcla de reacción preparada en el Paso (i) se trata con un ácido en presencia de un solvente para formar una sal correspondiente.

Los solventes preferidos para utilizarse en el Paso (ii) incluyen: alcoholes, por ejemplo, alcoholes alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, butanol y pentanol; hidrocarburos alifáticos de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; éteres dialquílicos, por ejemplo, éter diisopropílico, éter 2-metoxietílico y éter dietilénico; sulfóxido de

dimetilo; 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno, también conocido como tetrametilensulfona o como tetrametilensulfolano; carbonato de dialquilo, por ejemplo, carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo; solventes acuosos tales como agua; líquidos iónicos; solventes
5 clorados tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. Muy preferiblemente, el solvente es etanol.

La temperatura utilizada en el Paso (ii) de preferencia es de aproximadamente menos 10°C a aproximadamente 160°C. De
10 preferencia, la temperatura es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C; y muy preferiblemente es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 75°C.

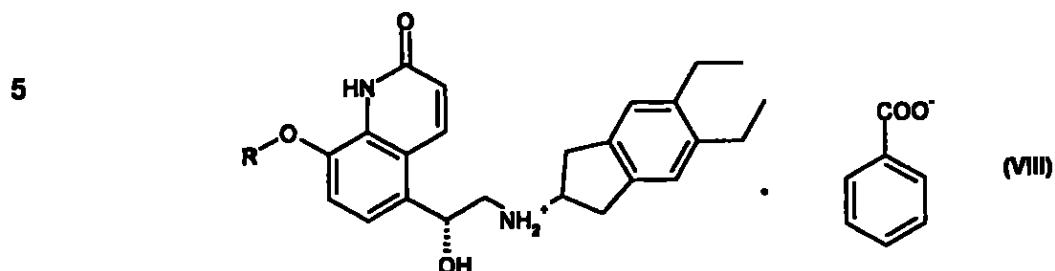
En el tercer paso, Paso (iii), una sal que tiene la Fórmula (V):



20 es aislada y cristalizada, en donde R es un grupo protector; y A⁻ es un anión. El anión corresponde ácido utilizado en el Paso (ii). El ácido utilizado en el Paso (ii) de preferencia es un ácido carboxílico, tal como ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico o ácido tartárico; o un ácido mineral, tal como ácido
25 clorhídrico. Muy preferiblemente, el ácido utilizado en el Paso (ii) es

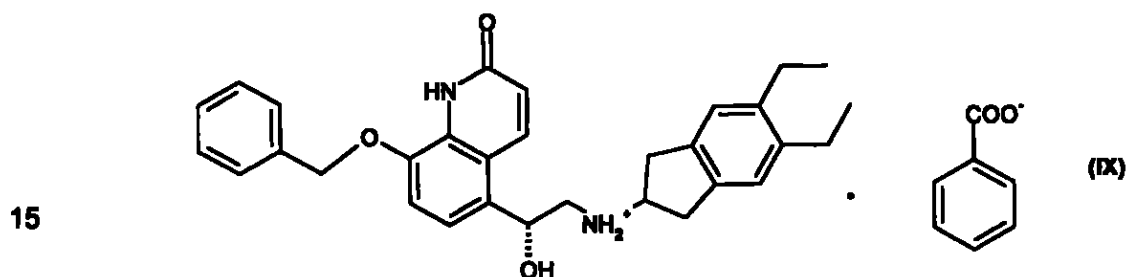
ácido benzoico.

La sal que tiene la Fórmula (V) es preferiblemente una sal de benzoato que tiene la Fórmula (VIII):

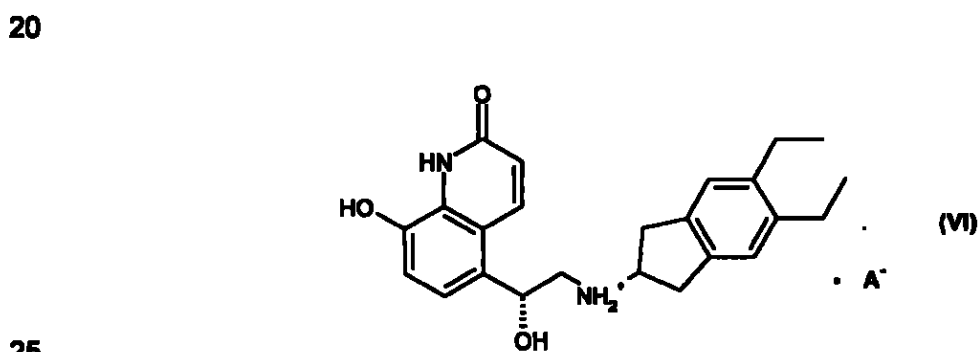


en donde R es un grupo protector.

10 Muy preferiblemente, la sal de benzoato que tiene la Fórmula (VIII) es una sal de benzoato que tiene la Fórmula (IX):

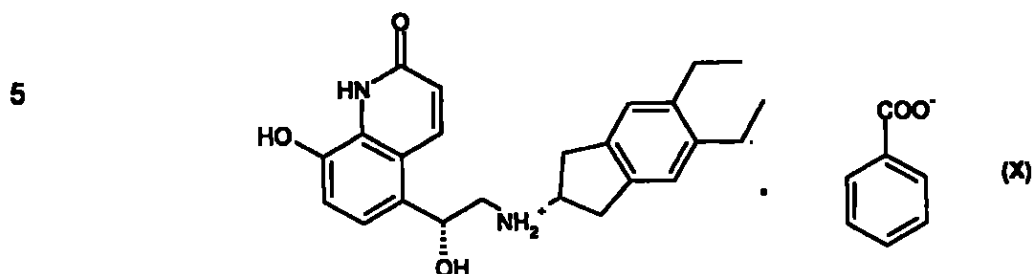


En el cuarto paso, Paso (IV), el grupo protector en la sal que tiene la Fórmula (V) es removido en presencia de un solvente para formar una sal que tiene la Fórmula (VI):



en donde A- es un anión.

La sal que tiene la Fórmula (VI) es de preferencia una sal de benzoato que tiene la Fórmula (X):



La remoción de un grupo protector es bien conocida por
 10 aquellos expertos en la técnica y depende del tipo de grupo protector. En una modalidad, en donde el grupo protector es bencilo, un método preferido para remover el grupo bencilo en la sal que tiene la Fórmula (V) es tratar la sal con hidrógeno en presencia de un catalizador. Los catalizadores preferidos incluyen paladio,
 15 hidróxido de paladio, paladio sobre carbón activado, paladio sobre alúmina, paladio sobre polvo de carbón, platino, platino sobre carbón activado y níquel Raney®. También se puede utilizar una combinación de catalizadores. Muy preferiblemente, el catalizador es paladio sobre carbón activado.

20 En una modalidad en donde el grupo protector es t-butildimetilsililo, un método preferido para remover el grupo t-butildimetilsililo en la sal que tiene la Fórmula (V) es tratando la sal con fluoruro de t-butilamonio o fluoruro de potasio.

El solvente utilizado en el Paso (iv) preferiblemente se
 25 selecciona de acetato de alquilo, por ejemplo, acetato de alquilo de

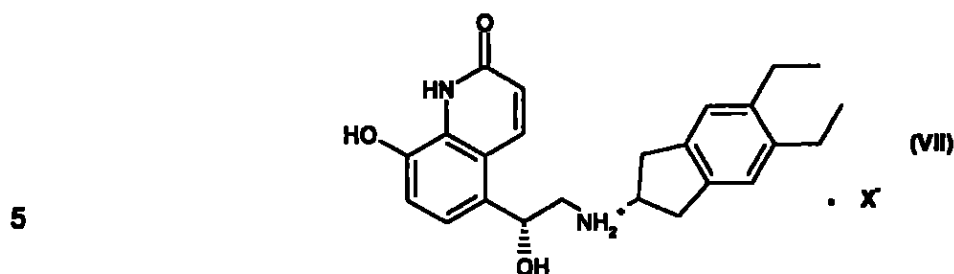
1 a 6 átomos de carbono, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alquilamina de alquilo inferior, por ejemplo, alquilamina de 1 a 6 átomos de carbono; alcoholes, por ejemplo, alcoholes alquilicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como
5 metanol, etanol, propanol, butanol y pentanol; hidrocarburos de 6 a 12 átomos de carbono alifáticos, por ejemplo, isooctano, heptano, dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; acetonitrilo, heterociclos tales como tetrahidrofurano; éteres dialquilicos, por ejemplo, éter diisopropílico, éter 2-
10 metoxietílico y éter dietilénico; un ácido, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido propiónico; solventes acuosos tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados, tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. Muy preferiblemente, el solvente es ácido acético o 2-
15 propanol.

La temperatura usada en el Paso (iv) de preferencia es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. Muy preferiblemente la temperatura es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C; y de preferencia de aproximadamente 10°C a aproximadamente
20 30°C.

La sal que tiene la Fórmula (IV) es preferiblemente benzoato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

En el quinto paso, Paso (v), la sal que tiene la Fórmula (VI) es
25 tratada con un ácido en presencia de un solvente para formar una sal

que tiene la Fórmula (VII):

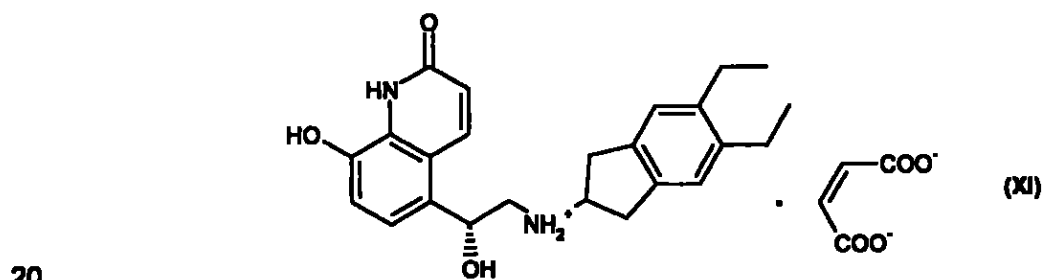


en donde X- es un anión. El anión corresponde al ácido utilizado en el Paso (v). El ácido utilizado en el Paso (v) de preferencia es un ácido carboxílico, tal como ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico o ácido tartárico. Muy preferiblemente, el

10 ácido utilizado en el Paso (v) es ácido maleico.

La sal que tiene la Fórmula (VII) es aislada, preferiblemente a través de filtración. La sal que tiene la Fórmula (VII) es preferiblemente maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (XI):

15



El solvente utilizado en el Paso (v) se selecciona preferiblemente de un acetato de alquilo, por ejemplo, acetato de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alcoholes, por ejemplo,

25 alcoholes alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como

metanol, etano, propano, isopropanol, butano y pentano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; dialquilcetonas, por ejemplo, acetona y metilisobutilcetona; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; éteres
5 dialquílicos, por ejemplo, éter diisopropílico, éter 2-metoxietílico y éter dietilénico; un ácido tal como ácido acético y ácido propionico, solventes acuosos tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados, tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. Muy preferiblemente, el solvente es
10 etanol.

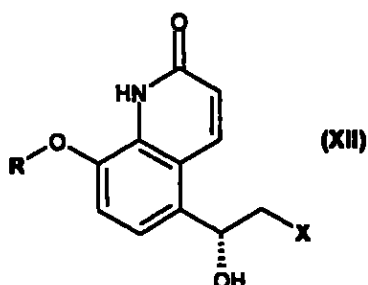
La temperatura usada en el Paso (v) es preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. De preferencia, la temperatura es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 60°C; y muy preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente
15 50°C.

Como se mencionó anteriormente, la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida puede ser preparada haciendo reaccionar, (a) una oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida con un agente de reducción en presencia de un catalizador quiral
20 para formar oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida; y después (b) tratar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida con una base en presencia de un solvente para formar 5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida.

Por ejemplo, en el Paso (a), la oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida se hace reaccionar con un agente de reducción en
25 ona 8-substituida se hace reaccionar con un agente de reducción en

presencia de un catalizador quiral para formar una oxi-5-[(R)-2-halo-1-hidroxi-etil]-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida de la Fórmula (XII):

5

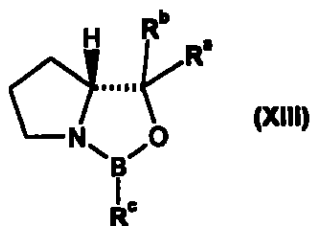


en donde R es un grupo protector; y X es un halógeno. El halógeno se selecciona de bromo, cloro, flúor y yodo. Preferiblemente, el
10 halógeno es cloro.

La oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida está comercialmente disponible o puede ser preparada a través de halogenación de la metil cetona correspondiente, por ejemplo, utilizando procedimientos descritos en la solicitud de patente
15 internacional WO 95/25104. La metil cetona está comercialmente disponible o puede ser preparada utilizando el procedimiento descrito en *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1984, 19, 341-346.

De preferencia, el catalizador quiral es un compuesto de
20 oxazaborolidina de la Fórmula (XIII):

25



en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo o arilo-alifático. De preferencia, R^a y R^b se seleccionan independientemente de fenilo, 4-metilfenilo y 3,5-dimetilfenilo. Muy preferiblemente, R^a y R^b son fenilo, y

R^c se selecciona de un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo o arilo-alifático, el cual, en cada caso, puede estar enlazado a un polímero. Muy preferiblemente, R^c es metilo.

R^a , R^b y R^c preferiblemente están no sustituidos, pero pueden estar sustituidos, por ejemplo, por uno o más, por ejemplo 2 o 3 residuos, por ejemplo, aquellos seleccionados de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, $-O-CH_2-O-$, $-CHO$, oxo sustituido de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 8 átomos de carbono, halógeno, por ejemplo, cloro o flúor, nitro, ciano y CF_3 .

Los residuos de hidrocarburo alifático incluyen alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono o en segundo lugar alquino de 2 a 7 átomos de carbono. El alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, en particular, es alqueno de 3 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo, 2-propeno o 1-, 2-, o 3-butenilo. Se prefiere el alqueno de 3 a 5 átomos de carbono. El alquino de 2 a 7 átomos de carbono, en particular, es alquino de 3 a 7 átomos de carbono y de preferencia es propilino.

Los residuos cicloalifáticos incluyen cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o, en segundo lugar, cicloalqueno de 3 a 8 átomos de carbono. El cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono de

preferencia es ciclopentilo o ciclohexilo. El cicloalquenilo de 3 a 8 átomos de carbono es cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono y preferiblemente es ciclopenten-2-en-ilo y ciclopenten-3-enilo, o ciclohex-2-en-ilo y ciclohex-3-en-ilo.

- 5 Los residuos cicloalifáticos-alifáticos incluyen cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, pero en especial ciclopropilmetilo.

- El residuo arilo puede ser, por ejemplo, un residuo aromático
10 carbocíclico o heterocíclico, en particular, fenilo o, en particular, un residuo mono o multicíclico de 5 o 6 miembros apropiado, el cual tiene hasta 4 átomos heterogéneos idénticos o diferentes, tales como átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, preferiblemente 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. Los
15 residuos heteroarilo de 5 miembros adecuados incluyen radicales arilo monoaza-, diaza-, triaza-, tetraaza- monooxa- o monotiacíclicos, tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo y tienilo, con residuos de 6 miembros apropiados adecuados, en particular, piridilo. Los residuos
20 multicíclicos apropiados son antracenilo, fenantrilo, benzo(1,3]-dioxol o pirenilo. Un residuo arilo puede ser monosustituido por, por ejemplo, NH₂, OH, SO₃H, CHO o disustituido por OH o CHO y SO₃H.

- Los residuos arilo-alifáticos incluyen fenilalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilalquenilo de 2 a 7 átomos de carbono y
25 fenilalquinilo de 2 a 7 átomos de carbono.

Los polímeros adecuados incluyen poliestireno (PS), PS entrelazados (J), glicol polietilénico (PEG) o un residuo de gel de sílice (Si). Los ejemplos son NH-R^d , en donde R^d es $\text{C(O)(CH}_2)_n\text{-PS}$ o $\text{C(O)NH(CH}_2)_n\text{-PS}$; y $-\text{O-Si(R}^e)_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^f$, en donde n es 1-7, R^e es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, etilo, y R^f es poliestireno, poliestireno entrelazado, glicol polietilénico o un residuo de gel de sílice.

El agente de reducción que es utilizado para reducir la oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida preferiblemente es un reactivo de borano tal como un complejo de borano-tetrahidrofurano, un complejo de borano-N,N-di-etilanilina o un complejo de borano-metilsulfuro. Especialmente se prefiere un complejo de borano-tetrahidrofurano. El catalizador quiral de oxazaborolidina es preferiblemente (R)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-(1H, 3H)-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, también conocido como (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (Me-CBS).

Preferiblemente, un solvente se utiliza en el Paso (a). Los solventes preferidos incluyen: un acetato de alquilo, por ejemplo, acetatos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alquilaminas, por ejemplo, alquilaminas de 1 a 6 átomos de carbono; alcoholes alquílicos inferiores, por ejemplo, alcoholes alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol propanol, isopropanol, butanol y pentanol; hidrocarburos de 6 a 12 átomos de carbono alifáticos, por ejemplo, isooctano, heptano;

dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; éteres dialquílicos, por ejemplo, éter diisopropílico, éter 2-metoxietílico y éter dietilénico; solventes acuosos tales como agua; 5 líquidos iónicos; y solventes clorados, tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. El solvente preferido para utilizarse en el Paso (a) es tetrahidrofurano.

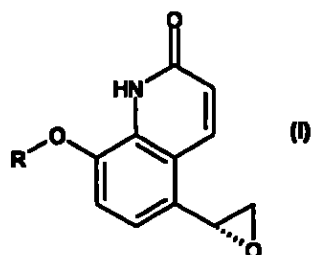
La temperatura utilizada en el Paso (a) preferiblemente es de 10 aproximadamente -10°C a aproximadamente 80°C . Muy preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C .

La oxi-5((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida es preferiblemente 8-fenilmetoxi-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi- 15 etil)-(1H)-quinolin-2-ona.

Opcionalmente, el producto de oxi-5((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida puede ser purificado a través de cualquiera de las varias técnicas conocidas en el campo, tales como mediante cristalización y, opcionalmente, puede conducirse en 20 presencia de carbono.

En el Paso (b), la oxi-5((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida se trata con una base en presencia de un solvente para formar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida. La oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida 25 tiene la Fórmula (I):

26



5

en donde R es un grupo protector.

Las bases preferidas incluyen etóxido de sodio, hidróxido de sodio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio y carbonato de cesio. También se puede utilizar una
10 combinación de bases. La base muy preferiblemente es carbonato de potasio.

El solvente utilizado en el Paso (b) preferiblemente se selecciona de un acetato de alquilo, por ejemplo, acetatos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como acetato de etilo, acetato de
15 isopropilo y acetato de butilo; alcoholes, por ejemplo, alcoholes alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, butanol y pentanol; hidrocarburos de 6 a 12 átomos de carbono alifáticos, por ejemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y
20 benceno; dialquilcetonas, por ejemplo, acetona, metilisobutilcenotan; acetonitrilo; heterociclos tales como tetrahidrodurano; éteres dialquílicos, por ejemplo, éter diisopropílico, éter 2-metoxietílico y éter dietilénico; solventes acuosos tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados tales como cloruro de metileno. También se
25 puede utilizar una combinación de solventes. Un solvente preferido

para utilizarse en el Paso (b) es una combinación de acetona y agua.

La temperatura utilizada en el Paso (b) de preferencia es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 160°C. Muy preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 30°C a 5 aproximadamente 80°C; y de preferencia de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C.

La oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida de preferencia es 8-fenilmetoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.

Opcionalmente, el producto de oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-10 2-ona 8-substituida puede ser purificado a través de cualquiera de las varias técnicas conocidas en el campo, tales como mediante cristalización.

La cristalización a partir de tolueno o acetona es especialmente preferida, y, opcionalmente puede ser conducida en presencia de 15 carbón.

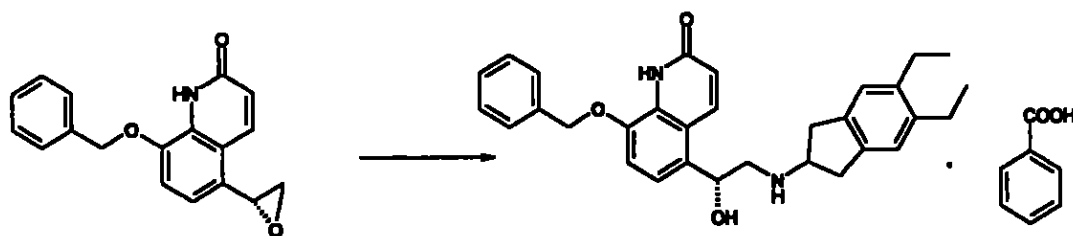
La invención se ilustra a través de los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Preparación de Benzoato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-fenilmetoxi-(1H)-quinolin-2-ona

20

25



A un matraz de 4 cuellos de 1 litro equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y condensador de reflujo se le cargaron 30.89 gramos de 2-amino-5,6-dietilindan y éter dimetílico de glicol dietilénico. A esta solución se agregaron 36.4
5 gramos de 8-fenilmetoxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona. La suspensión resultante se calentó a una temperatura de 110°C y se agitó a esta temperatura durante 15 horas. La solución de color café resultante se enfrió a 70°C. A 70°C, se agregaron 210 ml de etanol seguido por una solución de 30.3 gramos de ácido benzoico en 140
10 ml de etanol. La solución se enfrió a 45-50°C y se sembró. La suspensión se enfrió a 0-5°C.

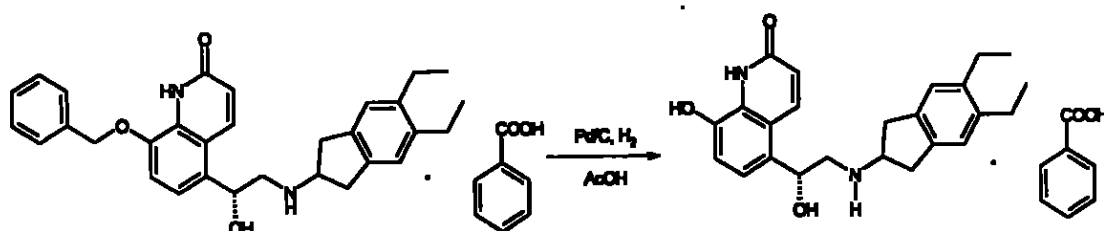
El benzoato de 8-fenilmetoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona crudo se aisló a través de filtración y se lavó con 150 ml de etanol en 3 porciones. La torta de
15 filtró húmeda se purificó a través de recristalización a partir de 1400 ml de etanol, el cual proporcionó 50.98 g de benzoato de 8-fenilmetoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona puro como un polvo cristalino blanco.

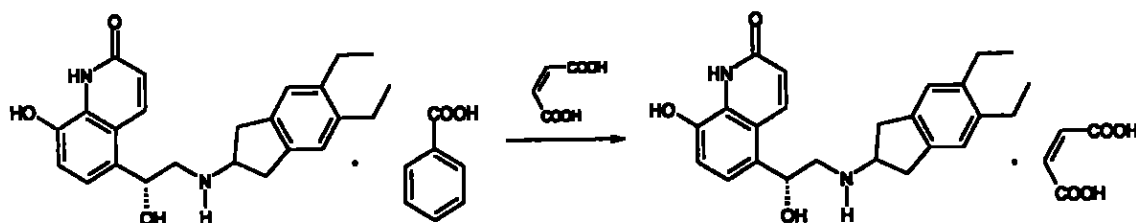
20

EJEMPLO 2

Preparación de Maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona

25





5

A un recipiente de hidrogenación de 1 litro se le cargaron 40 gramos de benzoato de 8-fenilmetoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona y 400 ml de ácido acético. Se agregó paladio sobre carbón al 5% (5.44 g) y la masa de reacción se hidrógeno durante 2-8 horas hasta la completa conversión a 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de auxiliar de filtro. El filtrado se concentró a 50-60°C bajo vacío (100 mbarias) a un volumen de 70-90 ml. Este residuo se disolvió en 400 ml de etanol y se calentó a 50-60°C. Se agregó una solución de 11.6 g de ácido maleico en 24 ml de etanol y la solución clara resultante se sembró a una temperatura interna de 50°C con una suspensión de 350 mg de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona micronizada en 20 ml de isopropanol. El producto se cristalizó enfriando a 0-5°C.

La filtración y el lavado con 50 ml de etanol seguido por 25 ml de isopropanol proporcionó 65 g de maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona crudo, el cual además se purificó a través de cristalización a partir de 1.36 litros de etanol. Esto proporcionó 24.3 g de maleato de 5-[(R)-2-(5,6-

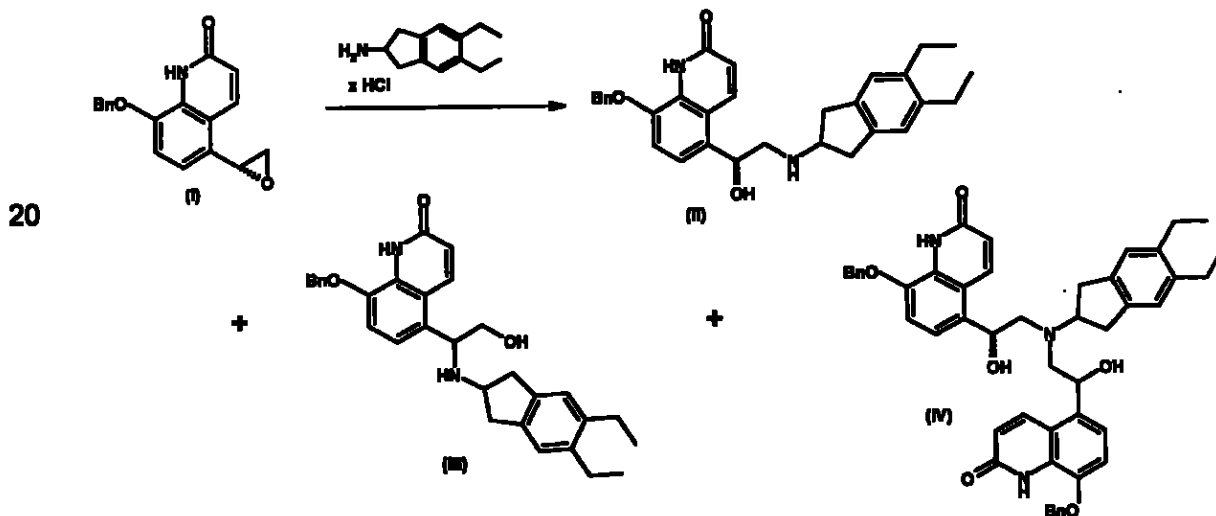
dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona puro como un polvo cristalino blanco.

EJEMPLO 3

5 Pureza y rendimiento de diferentes sales de oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8- substituida

Un matraz de 4 cuellos de 1 litro equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y condensador de reflujo
10 se cargó con 30.89 gramos de 2-amino-5,6-dietilindan y éter dimetilico de glicol dietilénico. A esta solución se agregaron 36.4 gramos de 8-fenilmetoxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona. La suspensión resultante se calentó a una temperatura de 110°C y se agitó a esta temperatura durante 15 horas. La solución de color café
15 resultante se enfrió a 70°C.

La reacción se condujo como sigue:



Según determinado a través de HPLC, la mezcla de reacción contuvo 68.7% de un compuesto teniendo la Fórmula (II), 7.8% de un compuesto teniendo la Fórmula (III), y 12.4% de un compuesto teniendo la Fórmula (IV). La mezcla de reacción se dividió en 5 porciones iguales y cada porción se trató individualmente con un ácido seleccionado de ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartático y ácido clorhídrico. Los resultados se resumen en el Cuadro 1 a continuación.

10

CUADRO 1

15

Sal	Pureza [% (Area)]	Rendimiento [%]
Benzoato	98	60
Maleato	98	28
Fumarato	97	48
Succinato	98	30
Tartrato	98	25
Clorhidrato	87	25

Como se establece en el Cuadro 1, el porcentaje de rendimiento se basó en la cantidad de oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida, y la pureza se basó en la sal teniendo la Fórmula (II) y se determinó a través de HPLC.

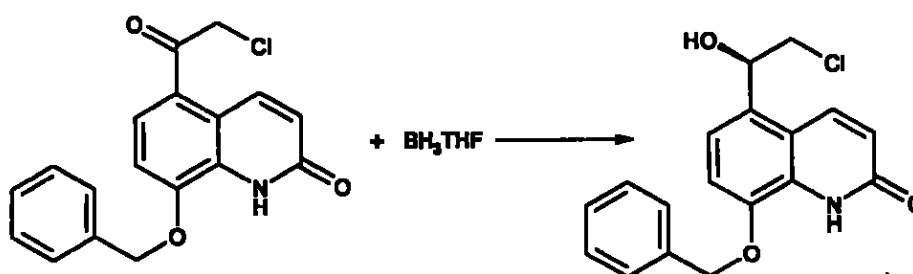
De esta manera, se encontró sorprendentemente que (a) el rendimiento de la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona puede ser significativamente incrementado formando una sal de ácido de oxi-

(1H)-quinolin-2-ona 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-substituida; y (b) la sal ácida puede ser convertida a una sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona sin aislar la base libre de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

EJEMPLO 4

Preparación de 8-(fenilmetoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona

10



15

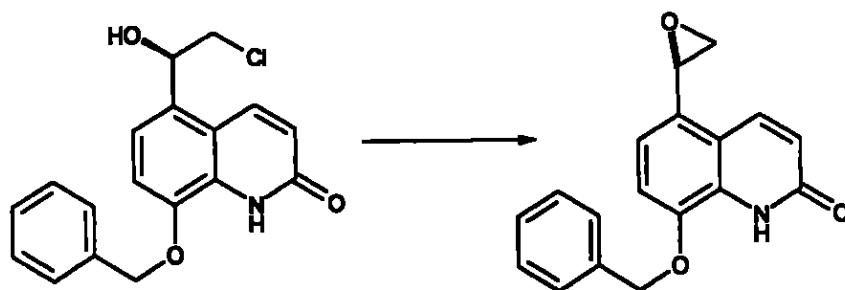
Un matraz de cuatro cuellos de 3 litros seco equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y condensador de reflujo se cargó con 50 g de 8-(fenilmetoxi)-5-(α -cloroacetil)-(1H)-quinolin-2-ona y 600 ml de THF seco bajo N_2 . Después, se agregaron 15 ml de una solución de 1 molar de (R)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-(1H,3H)-pirrolo[1,2-c][1,3,2]-oxazaborol en tolueno. La mezcla se enfrió a temperatura interna de 0-2°C y mientras tanto se mantuvo una temperatura interna de 0-2°C, se agregaron 153 ml de una solución de 1 molar de BH_3 en THF durante 1-2 horas. La reacción se agitó durante otra hora a una temperatura interna de 0-2°C y

25

después se extinguió a través de la adición de 65 ml de metanol. La solución resultante se calentó a 25°C y se concentró a un volumen de 250 ml (50°C/200 mbarias). A este concentrado se le agregó una mezcla de 713 ml de agua y 37 g de clorhidrato al 37%. Durante la adición, se precipitó 8-(fenilmetoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-1H-quinolin-2-ona como una precipitación casi incolora. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a 25°C, se filtró y se lavó con 220 ml de agua en varias porciones. El secado en un secador al vacío a 50°C durante 12 horas dio como resultado 47.41 g de 8-(fenilmetoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona como un polvo ligeramente amarillento.

EJEMPLO 5

Preparación de 8-(fenilmetoxi)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona



Un matraz de 4 cuellos de 3 litros equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y condensador de reflujo se cargó con 50 g de 8-(fenilmetoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona, 52.42 g de carbonato de potasio, 2500 ml de

47
45

acetona y 25 ml de agua. La mezcla se calentó bajo agitación a reflujo. El reflujo se mantuvo durante 5-10 horas hasta que un control de procedimiento mostró la completa conversión de 8-(fenilmetoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona a 8-
5 fenilmetoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. Cuando la reacción se completó, la mezcla de reacción caliente (45-50°C) se filtró para remover las sales inorgánicas. El residuo se lavó con varias porciones de acetona, y el licor madre combinado y los lavados de acetona se concentraron a un volumen de 450 ml. A la suspensión
10 resultante se le agregaron 235 ml de heptanos a 25°C y después la suspensión se enfrió a una temperatura interna de 0-2°C y se agitó a esta temperatura durante 2-3 horas. La filtración y el lavado dieron como resultado una 8-fenilmetoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona, la cual se recrystalizó a partir de tolueno. Esto dio como resultado
15 36.7 g de 8-(fenilmetoxi)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona como un sólido casi incoloro.

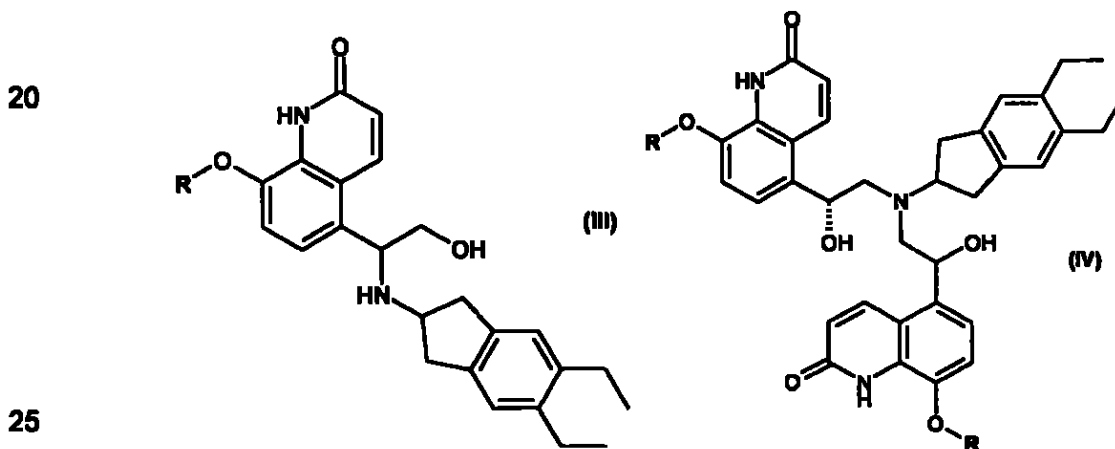
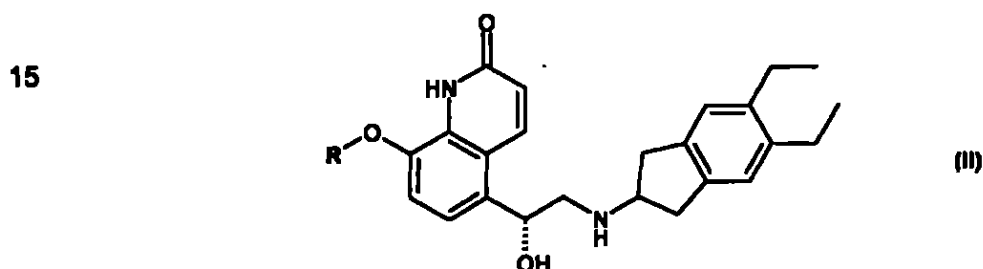
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o un solvato aceptable del mismo, que comprende:

(i) hacer reaccionar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida que tiene la Fórmula (I):



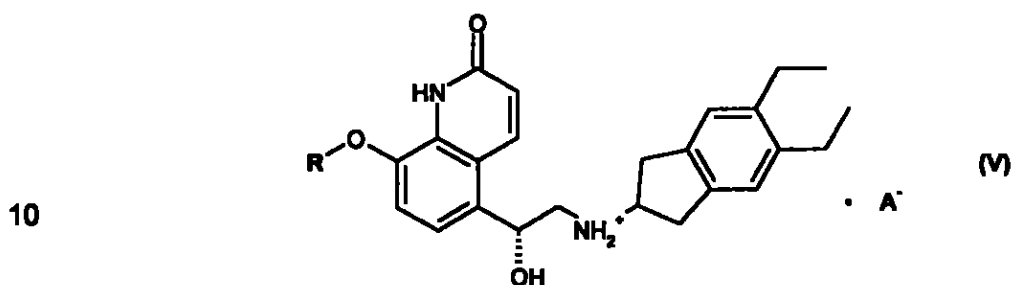
con un 2-amino-(5-6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacción conteniendo compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV):



en donde R es un grupo protector;

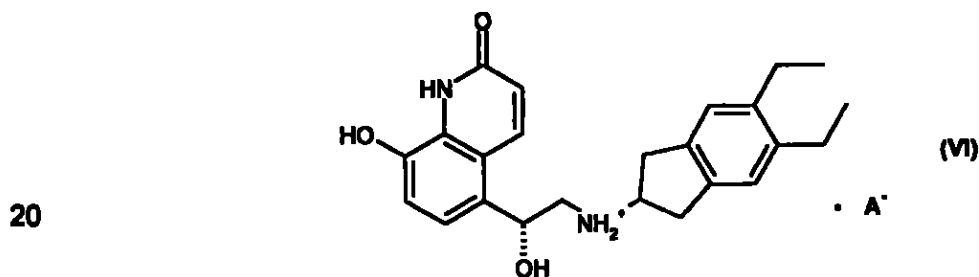
(ii) tratar la mezcla de reacción preparada en el paso (i) con un ácido en presencia de un solvente para formar una sal correspondiente;

5 (iii) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula (V):



en donde R es un grupo protector y A- es un anión;

(iv) remover el grupo protector de la sal que tiene la Fórmula (V) en presencia de un solvente para formar una sal que tiene la Fórmula (VI):



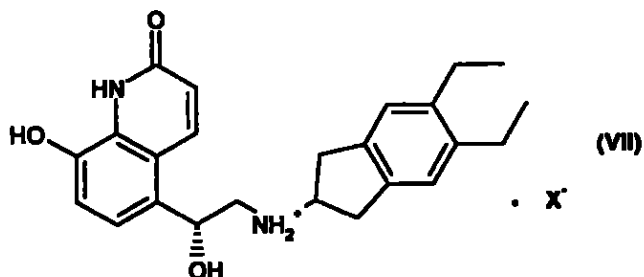
en donde A- es un anión; y

(v) tratar la sal que tiene la Fórmula (VI) con un ácido en presencia de un solvente para formar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que

25

tiene la Fórmula (VII):

5

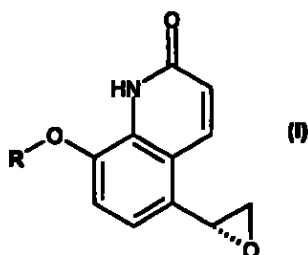


en donde X- es un anión.

2.- Un procedimiento para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-
10 dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o
un solvato aceptable del mismo, que comprende:

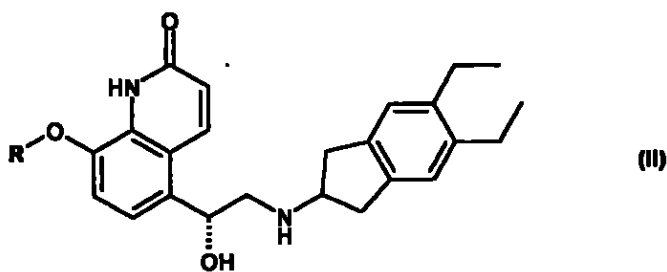
(i) hacer reaccionar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-
substituida que tiene la Fórmula (I):

15



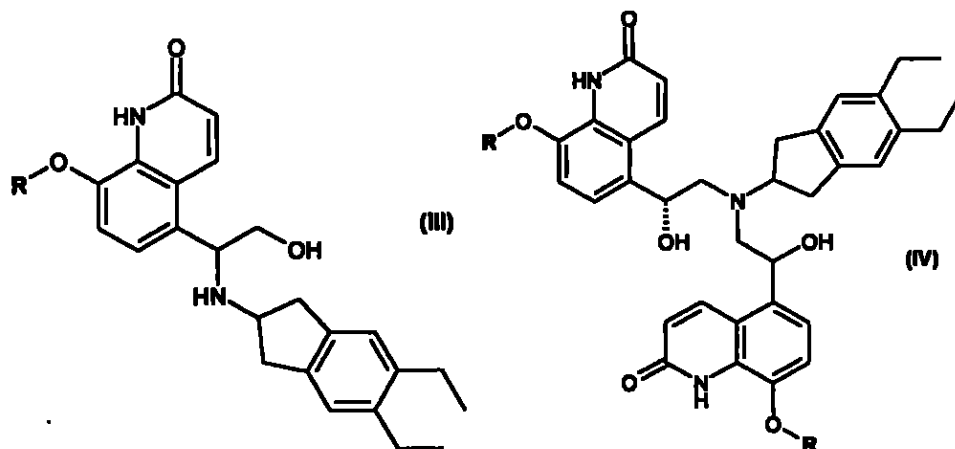
con un 2-amino-(5-6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacción
20 conteniendo compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV).

25



38

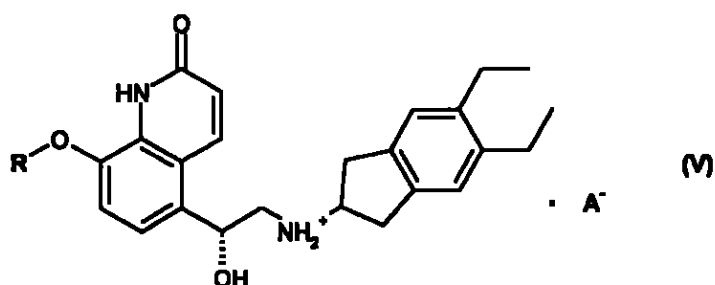
5



en donde R es un grupo protector;

- 10 (ii) tratar la mezcla de reacción preparada en el paso (i) con un ácido carboxílico en presencia de un solvente para formar una sal correspondiente;
- (iii) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula (V):

15



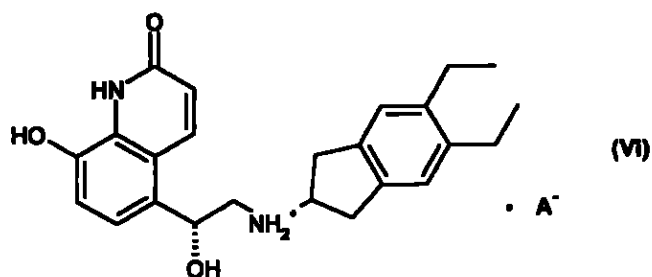
20

en donde R es un grupo protector y A- es un anión;

- (iv) remover el grupo protector de la sal que tiene la Fórmula (V) en presencia de un solvente para formar una sal que tiene la Fórmula (VI):

25

39

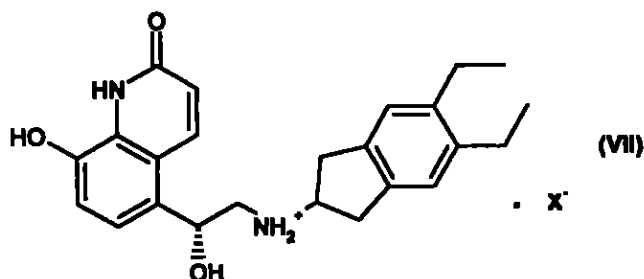


5

en donde A⁻ es un anión; y

(v) tratar la sal que tiene la Fórmula (VI) con un ácido carboxílico en presencia de un solvente para formar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-diethylindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que

10 tiene la Fórmula (VII):



15

en donde X⁻ es un anión.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el ácido carboxílico en el Paso (ii) y/o el Paso (v) se selecciona del grupo que consiste de ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, y ácido tartárico.

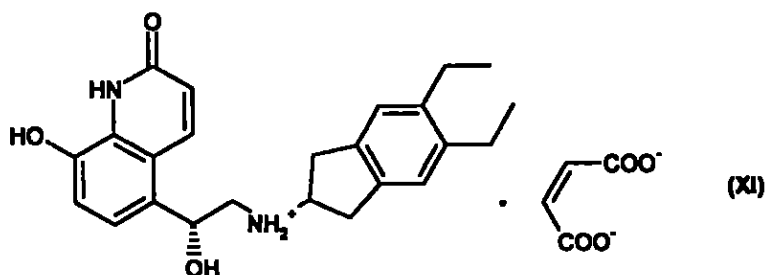
4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico en el Paso (ii) es ácido benzoico.

5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico en el Paso (v) es ácido maleico.

25

6.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal de 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona tiene la Fórmula (XI):

5



10

7.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el grupo protector se selecciona del grupo que consiste de un grupo alquilo, arilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquilo, benzocicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heterocíclico, heteroaralquilo, haloalquilo, y un sililo sustituido.

15

8.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el grupo protector es bencilo o t-butildimetilsililo.

20

9.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el grupo protector en la sal que tiene la Fórmula (V) es bencilo y se remueve tratando la sal con hidrógeno en presencia de un catalizador.

25

10.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el catalizador se selecciona del grupo que consiste de paladio, hidróxido de paladio, paladio sobre carbón activado, paladio sobre alúmina, paladio sobre polvo de carbón, platino, platino sobre

carbón activado, níquel Raney™, y combinaciones de los mismos.

11.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el grupo protector en la sal que tiene la Fórmula (V) es t-butildimetilsililo y se remueve tratando la sal con fluoruro de t-butilamonio o fluoruro de potasio.

12.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la temperatura en el Paso (i) es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 160°C, la temperatura en el Paso (ii) es de aproximadamente -10°C a aproximadamente 160°C, la temperatura en el Paso (iii) es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C, la temperatura en el Paso (iv) es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C, y la temperatura en el Paso (v) es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C.

13.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde en el Paso (i) un exceso molar de 2-amino-(5,6-dietil)-indan se utiliza basándose en la cantidad de oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida.

14.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal que tiene la Fórmula (V) es benzoato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-fenilmetoxi-(1H)-quinolin-2-ona.

15.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida de la Fórmula (I) se prepara a través de

los pasos que comprenden:

(a) hacer reaccionar una oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida con un agente de reducción en presencia de un catalizador quiral para formar oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida; y

(b) tratar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida con una base en presencia de un solvente para formar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida.

16.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en donde en el Paso (a) la oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida se hace reaccionar con un agente de borano en presencia de un catalizador quiral de oxazaborolidina.

17.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el reactivo de borano se selecciona del grupo que consiste de borano-tetrahidrofurano, borano-N,N-dietilanilina y borano-metilsulfuro, y el catalizador quiral es (R)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-(1H, 3H)-pirrolo(1,2-c)[1,3,2]-oxazaborol.

18.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde la temperatura en el Paso (a) es de aproximadamente -10°C a aproximadamente 80°C , y la temperatura en el Paso (b) es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C .

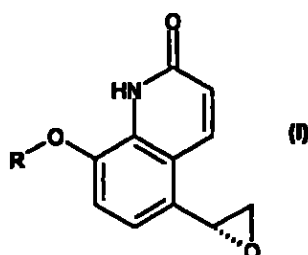
19.- Un procedimiento para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o un solvato aceptable de la misma, que comprende:

(a) hacer reaccionar una oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida con un agente de reducci3n en presencia de un catalizador quiral para formar oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida; y

5 (b) tratar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida con una base en presencia de un solvente para formar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida;

(c) hacer reaccionar la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida que tiene la F3rmula (I):

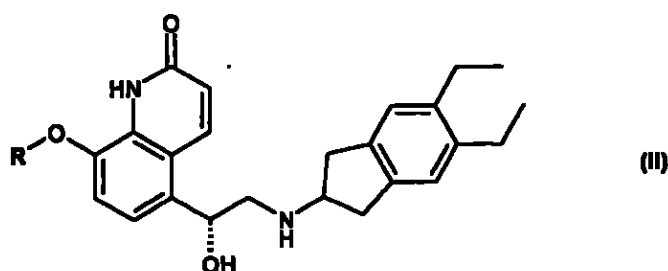
10



15

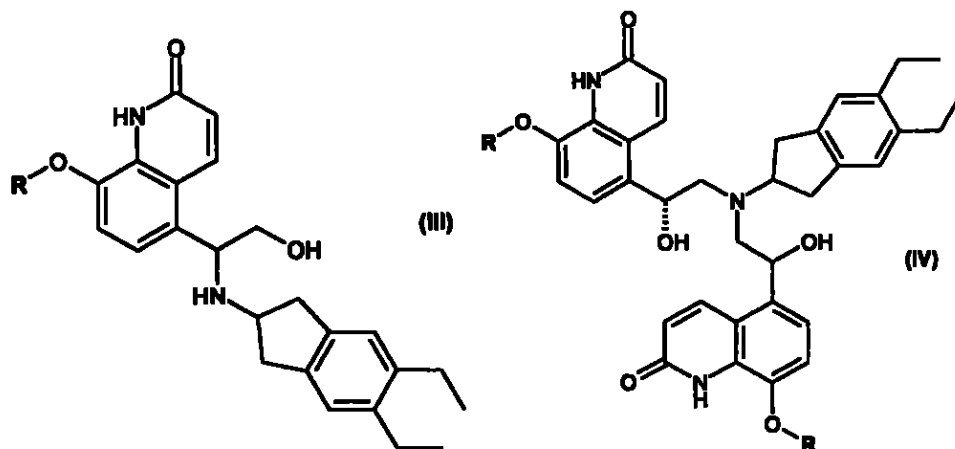
con 2-amino-(5-6-dietyl)-indan para formar una mezcla de reacci3n que contiene compuestos que tienen las F3rmulas (II), (III) y (IV):

20



25

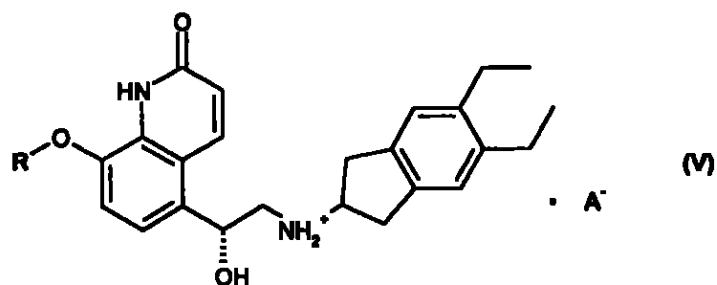
5



en donde R es un grupo protector;

- 10 (d) tratar la mezcla de reacción preparada en el Paso (i) con un ácido en presencia de un solvente para formar una sal correspondiente;
- (e) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula (V):

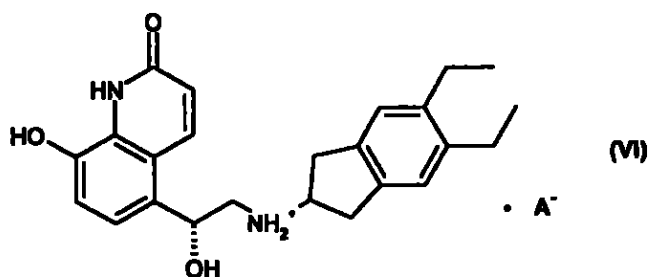
15



en donde R es un grupo protector y A⁻ es un anión;

- 20 (f) remover el grupo protector de la sal que tiene la Fórmula (V) en presencia de un solvente para formar una sal que tiene la Fórmula (VI):

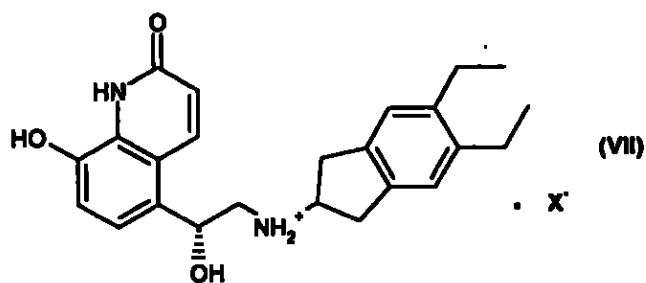
25



en donde A- es un anión; y

(g) tratar la sal que tiene la Fórmula (VI) con un ácido en presencia de un solvente para formar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que

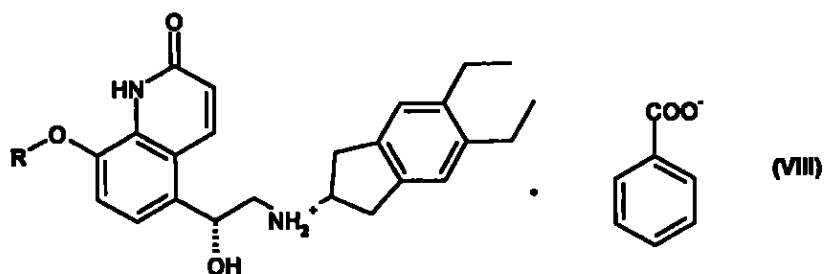
5 tiene la Fórmula (VII):



10

en donde X- es un anión.

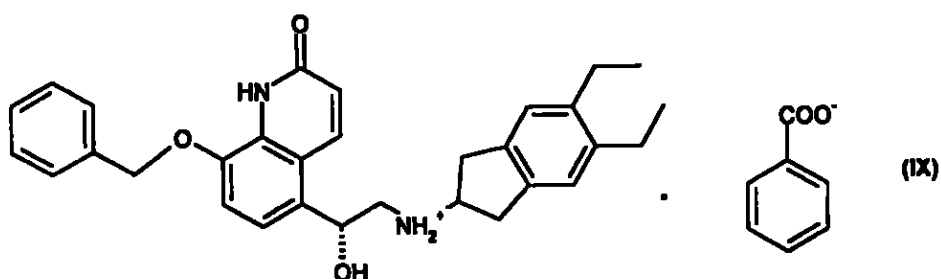
20.- Un compuesto que tiene la Fórmula (VIII):



15

en donde R es un grupo protector.

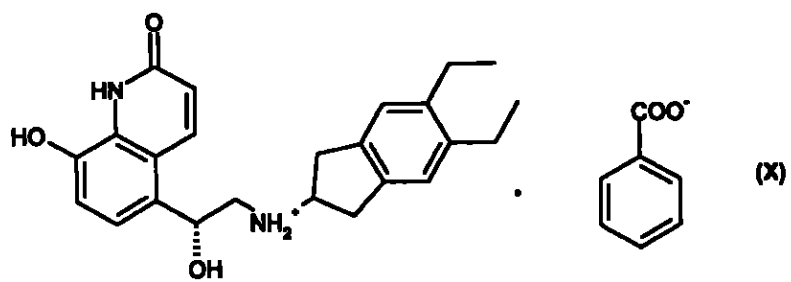
21.- Un compuesto que tiene la Fórmula (IX):



25

22.- Un compuesto que tiene la Fórmula (X):

5



PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP200 4 / 0 0 1 9 8 1
International Application No.

27 FEB 2004 (27. 02 2004)
International Filing Date

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS
DEMANDE INTERNATIONALE PCT
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -32897A/USN

Box No. I TITLE OF INVENTION ORGANIC COMPOUNDS	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

59

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> LOHSE, Olivier Rue des acacias 26A 90000 Belfort FR	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: FR	State <i>(that is, country)</i> of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> VOGEL, Caspar Jonas Breitenstein Str. 14 4102 Binningen CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CH	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(f) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
- (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below:* Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)
- (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant:* Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.
- (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
- (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
- (v) *If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other parent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).*
3. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).*

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 28 February 2003 (28.02.03)	60/450945	US		
item (2)				
item (3)				

- ☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

- ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																																			
This international application contains: (a) in paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 5 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 22 claims : 9 abstract : 1 drawings : 1 Sub-total number of sheets : 37 sequence listing : 1 tables related thereto : 1 <i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i> Total number of sheets : 37 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">: 1</td> </tr> <tr> <td>2. ☒ original separate power of attorney</td> <td style="text-align: right;">: 1</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ original general power of attorney</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 46171</td> <td style="text-align: right;">: 2</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)</td> <td style="text-align: right;">: 1</td> </tr> <tr> <td>7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>9. ☐ sequence listing in computer readable form (Indicate type and number of carriers)</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (Indicate type and number of carriers)</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>11. ☐ other (specify):</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	: 1	2. ☒ original separate power of attorney	: 1	3. ☐ original general power of attorney	:	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 46171	: 2	5. ☐ statement explaining lack of signature	:	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)	: 1	7. ☐ translation of international application into (language):	:	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	9. ☐ sequence listing in computer readable form (Indicate type and number of carriers)	:	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	:	10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (Indicate type and number of carriers)	:	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:	(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	:	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:	11. ☐ other (specify):	:
1. ☒ fee calculation sheet	: 1																																		
2. ☒ original separate power of attorney	: 1																																		
3. ☐ original general power of attorney	:																																		
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 46171	: 2																																		
5. ☐ statement explaining lack of signature	:																																		
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)	: 1																																		
7. ☐ translation of international application into (language):	:																																		
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:																																		
9. ☐ sequence listing in computer readable form (Indicate type and number of carriers)	:																																		
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:																																		
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:																																		
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	:																																		
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (Indicate type and number of carriers)	:																																		
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:																																		
(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	:																																		
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:																																		
11. ☐ other (specify):	:																																		
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English																																		
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>																																			
In the name of the applicants, the representative 																																			
28.01.2004 GRUBB, Philip AV 36671 + 46171																																			

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 27 FEB 2004 (27. 02. 04)	2. Drawings: ☐ received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	☐ not received:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 September 2004 (10.09.2004) ✓

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/076422 A1 ✓

(51) International Patent Classification⁷: C07D 215/26
(21) International Application Number: PCT/EP2004/001981 ✓
(22) International Filing Date: 27 February 2004 (27.02.2004) ✓
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Priority Data: 60/450,945 ✓ 28 February 2003 (28.02.2003) ✓ US ✓

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). ✓

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT). ✓

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LOHSE, Olivier [FR/FR]; Rue des acacias 26A, F-90000 Belfort (FR). VOGEL, Caspar [CH/CH]; Jonas Breitenstein str. 14, 4102 Binningen (CH).

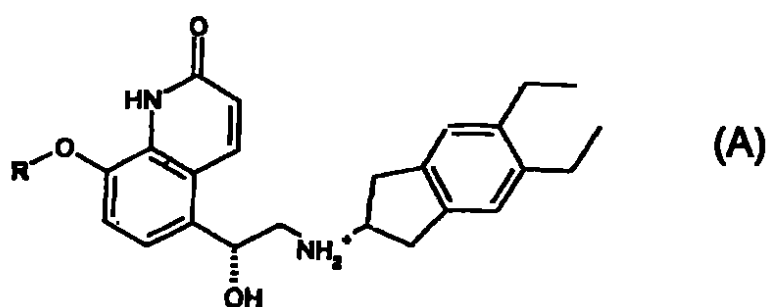
Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 5-[(R)-2-(5,6-DIETHYL-INDAN-2-YLAMINO)-1-HYDROXY-ETHYL]-8-HYDROXY-(1H)-QUINOLIN-2-ONE SALT, USEFUL AS AN ADRENOCEPTOR AGONIST



(57) Abstract: A process for preparing 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one salt. The process involves forming an acid salt of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one (V); and converting the acid salt to a salt of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one (VI) without isolating the free base of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one. Formula (A); (V): R = a protecting group, (VI): R = H.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32897A/USN	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/001981	International filing date (day/month/year) 27/02/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/02/2003
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐

The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐

With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐

the text is approved as submitted by the applicant.

☒

the text has been established by this Authority to read as follows:

PROCESS FOR PREPARING 5- (R) -2- (5, 6-DIETHYL-INDIAN-2-YLAMINO) -1-HYDROXY-ETHYL-1-8-HYDROXY- (1H) -QUINOLIN-2-ONE SALT, USEFUL AS AN ADRENOCEPTOR AGONIST

5. With regard to the abstract,

☐

the text is approved as submitted by the applicant.

☒

the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant.

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/001981

67
65

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of Item 5 of the first sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/00198168
65A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D215/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/75114 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); BEATTIE DAVID (GB); B) 14 December 2000 (2000-12-14) page 9, line 7 - line 18; claims 3,16; examples 2,21	1-3,6-19

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 June 2004

Date of mailing of the international search report

02/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentizen 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, C

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/001981

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0075114	A	14-12-2000	
		AU 765919 B2	02-10-2003
		AU 5074500 A	28-12-2000
		BR 0011324 A	05-03-2002
		CA 2375810 A1	14-12-2000
		CN 1353692 T	12-06-2002
		CZ 20014301 A3	13-03-2002
		WO 0075114 A1	14-12-2000
		EP 1183240 A1	06-03-2002
		HU 0201658 A2	28-08-2002
		JP 2003501417 T	14-01-2003
		NO 20015912 A	21-01-2002
		NZ 515669 A	30-01-2004
		PL 352100 A1	28-07-2003
		SK 17432001 A3	04-06-2002
		TR 200103497 T2	21-05-2002
		ZA 200109931 A	05-06-2002

CSM 162
70
63

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference PR/4 -32897A/USN	
International application No. PCT/EP 2004/001981	International filing date (day/month/year) 27 February 2004 (27.02.04)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 28 February 2003 (28.02.03)	
Title of invention PROCESS FOR PREPARING 5-(R)-2-(5, 6-DIETHYL-INDIAN-2-YLAMINO)-1-HYDROXY-ETHYL-8-HYDROXY-(1H)-QUINOLIN-2-ONE SALT, USEFUL AS AN ADRENOCEPTOR AGONIST	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11
	Facsimile No. +4161 322 75 32
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) LOHSE, Olivier Rue des acacias 26A 90000 Belfort FR	
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

21
09

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 2004/001981

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

VOGEL, Caspar
Jonas Breitenstein Str. 14
4102 Binningen
CH

State *(that is, country)* of nationality:
CH

State *(that is, country)* of residence:
CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The following person is ☒ agent ☐ common representative	
and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.	
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.	
☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11
	Facsimile No. +4161 322 75 32
	Teleprinter No.
	Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	
Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION	
Statement concerning amendments:*	
1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:	
☒ the international application as originally filed	
the description	☐ as originally filed
	☐ as amended under Article 34
the claims	☐ as originally filed
	☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
	☐ as amended under Article 34
the drawings	☐ as originally filed
	☐ as amended under Article 34
2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.	
3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).	
4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).	
* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.	
Language for the purposes of international preliminary examination: English	
☒ which is the language in which the international application was filed.	
☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.	
☒ which is the language of publication of the international application.	
☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.	
Box No. V ELECTION OF STATES	
The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.	

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants, the representative



23.09.2004

GRUBB, Phillip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.

7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.

8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

74
72

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 2004/001981 Applicant's or agent's file reference PR/4 -32897A/USN Applicant Novartis AG et al.	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1. Preliminary examination fee EUR 1530.- P 2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>) EUR 129.- H 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box EUR 1659.- TOTAL	
MODE OF PAYMENT ☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below) ☐ cheque ☐ postal money order ☐ bank draft ☐ cash ☐ revenue stamps ☐ coupons ☐ other (specify):	

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT
(This mode of payment may not be available at all IPEAs)

IPEA/ EP

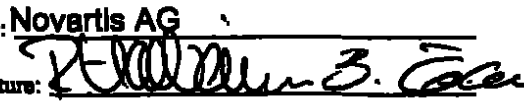
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.

☒ *(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)* Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

Deposit Account No.: 2811 0031

Date: 23.09.04

Name: Novartis AG

Signature: 

PATENT COOPERATION TREATY

28
13

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/001981

International filing date (day/month/year)
27.02.2004

Priority date (day/month/year)
28.02.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D215/26

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 86.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Johnson, C
Telephone No. +49 89 2369-8287



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/EP2004/001981

26
74

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

7

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

27
15

International application No.
PCT/EP2004/001981

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	4,5,14,20-22
	No: Claims	1-3,6-13,15-19
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

28
76

V. Reasoned statement

Reference is made to the following document:

D1: WO 00/75114

Novelty

The present processes of claims 1-19 differ from that of D1 because the O-protected product is isolated as its salt (formula (V)), whereas in D1 the O-protected product is isolated as the free base (examples 2 and 21).

The compounds of claims 20 and 21 differ from those disclosed in D1 because they are salts of the O-protected product. In D1 deprotection occurs before the salts are prepared.

The compound of claim 22 falls within the general scope of formula (I) of D1, as this formula encompasses salts, and representative salts on p. 9 include the benzoic acid salt. However, as there is no disclosure of the specific compound as its benzoate salt claim 22 may be considered as a novel selection from D1.

Claims 1-22 fulfil the requirements of Article 33(2) PCT.

Inventive step

The technical problem underlying the present claims may be taken as the provision of an alternative process for preparing salts of the adrenoceptor agonist known from D1. D1 is the closest prior art. This problem is solved by preparing the salt of the O-protected product followed by deprotection, in contrast to D1 wherein deprotection occurs before salt formation.

Insofar as the present process is simply an alternative, the claimed process appears to be a routine modification of the prior art process, which would be an obvious way of solving the above-formulated technical problem.

According to the description, the present process allows a simplified and high-yielding isolation of the O-protected intermediate as its salt, whereas the O-protected intermediate as its free base is difficult to purify without loss of yield. In

29
77.

this case the technical problem may be taken as the provision of an improved process. Insofar as the process over its entire scope allows a simple and high-yielding crystallisation of the O-protected salt, an inventive step may be recognised, as the products of D1 are isolated by chromatography, and crystallisation is clearly an advantageous isolation method, particularly on the large scale. However, it is noted that the present process is exemplified solely for products wherein the salt is a benzoate salt, whereas in claim 1 the acid used may be any acid, in claim 2 it may be any carboxylic acid, and in claim 3 it may be a variety of structurally dissimilar carboxylic acids. There does not appear to be any basis for extrapolating the results obtained using benzoic acid to other carboxylic acids, let alone to all acids. Thus at present only those processes which have been shown to be advantageous, namely those of claims 4, 5 and 14 are considered inventive.

As the good crystallisability of the O-protected benzoate salt is responsible for the recognition of inventive step for the process, the O-protected benzoate salts of claims 20 and 21 are also inventive. In order to prepare the desired final products from these benzoate salts, it is necessary to proceed via the deprotected benzoate salt of claim 22. This compound may thus also be considered inventive.

Claims 4, 5, 14 and 20-22 fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

Industrial applicability

Claims 1-22 fulfil the requirements of Article 33(4) PCT.

30
78

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

C O U R I E R

July 13, 2005

Your Ref:

Our Ref:
RHA

Case: PR/4 -32897A/USN
International Application No. PCT/EP 2004/001981

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: LOHSE Olivier
Rue des Sapins 18
68170 Rixheim
France

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative


VON SPRECHER, Georg GA 36671

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4 -32897AUSN	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2004/001981	International filing date (day/month/year) 27.02.2004	Priority date (day/month/year) 28.02.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D215/26		
Applicant NOVARTIS AG		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☒ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 24.09.2004	Date of completion of this report 17.01.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Johnson, C Telephone No. +49 89 2399-8287 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/001981

82
80

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-22 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

83
81

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/001981

Box No. II Priority

1. ☒ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement		
Novelty (N)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	4,5,14,20-22
	No: Claims	1-3,6-13,15-19
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):
see separate sheet

V. Reasoned statement

Reference is made to the following document:

D1: WO 00/75114

Novelty

The present processes of claims 1-19 differ from that of D1 because the O-protected product is isolated as its salt (formula (V)), whereas in D1 the O-protected product is isolated as the free base (examples 2 and 21).

The compounds of claims 20 and 21 differ from those disclosed in D1 because they are salts of the O-protected product. In D1 deprotection occurs before the salts are prepared.

The compound of claim 22 falls within the general scope of formula (I) of D1, as this formula encompasses salts, and representative salts on p. 9 include the benzoic acid salt. However, as there is no disclosure of the specific compound as its benzoate salt claim 22 may be considered as a novel selection from D1.

Claims 1-22 fulfil the requirements of Article 33(2) PCT.

Inventive step

The technical problem underlying the present claims may be taken as the provision of an alternative process for preparing salts of the adrenoceptor agonist known from D1. D1 is the closest prior art. This problem is solved by preparing the salt of the O-protected product followed by deprotection, in contrast to D1 wherein deprotection occurs before salt formation.

Insofar as the present process is simply an alternative, the claimed process appears to be a routine modification of the prior art process, which would be an obvious way of solving the above-formulated technical problem.

According to the description, the present process allows a simplified and high-yielding isolation of the O-protected intermediate as its salt, whereas the O-protected intermediate as its free base is difficult to purify without loss of yield. In

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/001981

this case the technical problem may be taken as the provision of an improved process. Insofar as the process over its entire scope allows a simple and high-yielding crystallisation of the O-protected salt, an inventive step may be recognised, as the products of D1 are isolated by chromatography, and crystallisation is clearly an advantageous isolation method, particularly on the large scale. However, it is noted that the present process is exemplified solely for products wherein the salt is a benzoate salt, whereas in claim 1 the acid used may be any acid, in claim 2 it may be any carboxylic acid, and in claim 3 it may be a variety of structurally dissimilar carboxylic acids. There does not appear to be any basis for extrapolating the results obtained using benzoic acid to other carboxylic acids, let alone to all acids. Thus at present only those processes which have been shown to be advantageous, namely those of claims 4, 5 and 14 are considered inventive.

As the good crystallisability of the O-protected benzoate salt is responsible for the recognition of inventive step for the process, the O-protected benzoate salts of claims 20 and 21 are also inventive. In order to prepare the desired final products from these benzoate salts, it is necessary to proceed via the deprotected benzoate salt of claim 22. This compound may thus also be considered inventive.

Claims 4, 5, 14 and 20-22 fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

Industrial applicability

Claims 1-22 fulfil the requirements of Article 33(4) PCT.

Corporate Intellectual Property

- 2 Aug. 2005

PATENT COOPERATION TREATY

86
84

☒ M/D	☐ F/L	☐ PS	☐ Copy
---	------------------------------	-----------------------------	-------------------------------

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year) 25 July 2005 (25.07.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 4 -32897A/USN	
International application No. PCT/EP2004/001981	International filing date (day/month/year) 27 February 2004 (27.02.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

LOHSE, Olivier
Rue des acacias 26A
F-90000 Belfort
France

State of Nationality

FR

State of Residence

FR

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

LOHSE, Olivier
18, Rue des Sapins
F-68170 Rixheim
France

State of Nationality

FR

State of Residence

FR

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.70.80	Authorized officer S. Dlot Telephone No. (41-22) 338 8808
--	---

88
874
88
to 11/05
to 1/01
to 1/01

25
25

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 83891245 00000000 Folios: 88
Fecha (AMB): 2005-09-09 15:42:23
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 o 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 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:

98
86

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 91245

Fecha: 08 DE NOVIEMBRE DE 2005

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo N° 311, obra el poder
N° 17.398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTISSA) (NOVARTIS INC.)
domiciliado(a) en Basilea - Suiza
al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado 202027.

41
87

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

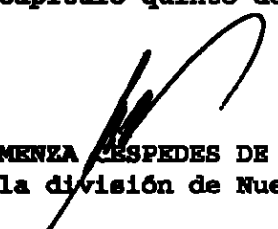
REFERENCIA	Radicación No.	5 91245
	Solicitud internacional	PCT/EP2004/001981
	Fecha inicio fase nacional	28/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10664

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 11 NOV 2005
adpal