



No. 05-091245-00007-0000

Fecha: 2009-01-16 14:59:14 Dep. 2020 NUECRLACION
Fra. 11 PATENTE (YII) Lve. 379 PASL NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUERIDA Folios 51

2855/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **05.091.245**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG.**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 11658 del 12 de septiembre de de 2008 relacionado con el concepto técnico No. 2452, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 17 reivindicaciones y en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se canceló la antigua reivindicación 1 que hacía alusión de manera general a un ácido para tratar la mezcla de reacción en el paso (ii) del proceso. De esta manera, la reivindicación 2 se renumeró como nueva reivindicación 1, donde se limita el ácido a un ácido carboxílico.

1.2 En esta misma reivindicación 1 se limitó el solvente empleado en la etapa ii, al ácido benzoico y se especificó que la sal es la sal del benzoato O-protégida.

1.3 Adicionalmente, en esta nueva reivindicación se limitó el anión al grupo benzoato.

1.4 Se cancelaron además las antiguas reivindicaciones 4 y 20 a 22.

1.5 Se limitaron las posibilidades para los grupos protectores y se especificó el número de átomos de carbono según lo manifestado en las páginas 5 a 9 de la memoria descriptiva.

1.6 En la página 10 de la descripción se corrigió un error involuntario, toda vez que en el paso (d) donde de manera evidente se debe tratar la mezcla de reacción del paso (c) y no la del paso (i). Esto mismo se corrigió en el nuevo juego de reivindicaciones.

1.7 En la página 18 se reemplazó la expresión "alquilamina de alquilo inferior" por el término correcto "alquilamina inferior".

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar que las modificaciones anteriormente expuestas no amplían de ninguna manera el alcance de la solicitud como fue originalmente presentada y se proporcionan con el ánimo de subsanar las objeciones de claridad y patentabilidad presentadas por el señor examinador en el concepto técnico No. 2452.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 09-2,617 del 13 de enero de 2009, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación en cuanto a la solicitud en trámite.

2. Claridad de la solicitud

Sobre este particular, me permito decir que las antiguas reivindicaciones 1 y 2 no contenían "exactamente" la misma materia, pues la reivindicación 2 limitaba el alcance de la cláusula 1 en términos del ácido empleado en el paso (ii), es decir, se restringía a un ácido carboxílico. No obstante, el solicitante en pro de limitar y aclarar la invención, canceló la antigua reivindicación 1.

3. Novedad

Respecto a la novedad de la antigua reivindicación 22, me permito manifestar que con la cancelación de esta cláusula queda cabalmente superada la objeción planteada por ese Despacho.

4. Nivel inventivo

El señor examinador en su concepto técnico 2452, establece que: *"La diferencia esencial con D1, es que esta solicitud menciona que la sal 5-(R)-2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-IL-AMINO)-1-HIDROXI-ETIL-8-HIDROXI-(11)-QUINOLIN-2-ONA (fórmula V'), se obtiene mediante la desprotección del compuesto de la fórmula V (sal protegida), pero dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado porque la solicitud no muestra resultados de rendimiento y pureza enantiomérica (problema a resolver), de las sales obtenidas mediante el procedimiento reivindicado, que sean superiores a los de las sales preparadas con procedimientos ya conocidos en el estado de la técnica(D1).*

El problema técnico planteado en esta solicitud: que es la necesidad de proporcionar un procedimiento más eficiente para preparar sales de 5-(R)-2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-IL-AMINO)-1-HIDROXI-ETIL-8-HIDROXI-(11)-QUINOLIN-2-ONA especialmente para producción a gran escala, con alta pureza enantiomérica y un alto rendimiento; no se ve resuelto mediante el procedimiento que se pretenden reivindicar, por lo que se constituiría en una alternativa para obtener esta sal y no se considera que tal procedimiento presente nivel inventivo.

Dado que el procedimiento reclamado no tiene nivel inventivo, las sales de benzoato O-protegida (que intervienen en dicho procedimiento) de las reivindicaciones 20-21, tampoco lo tienen."

121
727

En cuanto a estos argumentos, me permito decir que la presente solicitud se encuentra encaminada a la protección de un método para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)quinolin-2-ona, que se conoce como indacaterol. La sal de malato de este compuesto en la actualidad se encuentra en la Fase III del desarrollo para el tratamiento de la enfermedad crónica obstructiva pulmonar.

En este sentido, ese despacho puede observar que la nueva reivindicación 1 cubre la preparación de sales de indacaterol a partir de un intermediario epóxidado en los pasos (i) a (v). Por su parte, la nueva reivindicación 13 cubre la preparación del intermediario epoxidado a partir de un intermediario haloacetilado en los pasos (a) y (b). La reivindicación 17 cubre la preparación de sales de indacaterol a partir del intermediario haloacetilado en las etapas (a) a (g) vía el intermediario epoxidado, es decir, el que corresponde a los pasos (a) y (b) de la reivindicación 13 seguidos de las etapas (i) hasta (v) de la reivindicación 1.

En contraste con lo enunciado anteriormente, la referencia D1 (WO 00/75114) describe agonistas del adrenoreceptor beta-2 que incluyen el compuesto 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona. Particularmente, el ejemplo 22 de esta anterioridad reporta un proceso para la preparación de la sal de malato de dicho compuesto. No obstante, el proceso allí revelado involucra la preparación de una forma O-protegida de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, purificada por cromatografía y donde se retira el grupo protector del compuesto purificado y luego, se procede a la preparación de la sal de malato del compuesto purificado y desprotegido.

Lo anterior no podría llevar a una persona medianamente versada en la técnica a la materia de la presente invención, toda vez que en la solicitud en estudio el proceso para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, que incluye la sal de malato de dicho compuesto, comprende una serie de pasos empleados en la preparación de dichas sales.

En efecto, el proceso reclamado no podría ser evidente a partir de D1, ya que dicha anterioridad no revela ni sugiere los pasos de la preparación de la sal de benzoato O-protegida de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, la separación de dicha sal mediante cristalización, la remoción del grupo protector y luego la preparación de la forma de sal deseada.

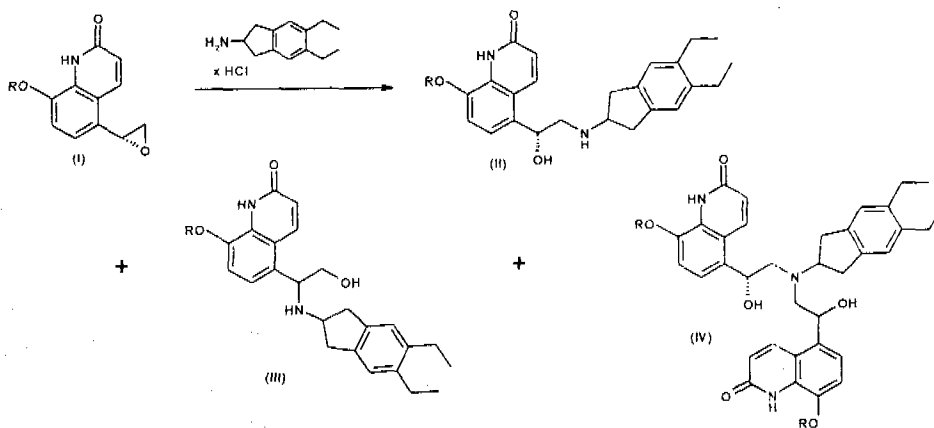
De hecho, el proceso de la solicitud en estudio involucra la preparación de una sal de benzoato O-protegida antes de la desprotección y formación de la sal deseada, en tanto que la anterioridad D1 sugiere que la desprotección debe ocurrir antes de la formación de cualquier tipo de sal.

De otra parte, considerando el problema técnico que se resuelve la presente solicitud, es decir el proporcionar un proceso mucho más eficiente para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, específicamente a gran escala con una alta pureza enantiomérica y alto rendimiento, el

122

documento D1 enseña y sugiere la preparación de un compuesto O-protegido pero no la sal protegida de dicho compuesto, la purificación del producto O-protegido mediante técnicas cromatográficas y luego la remoción del grupo protector y la conversión de dicho compuesto en la sal deseada.

Según lo manifestado por D1, el proceso en mención es adecuado para la escala de síntesis en laboratorio como así se puede corroborar desde la página 1, línea 10 hasta la página 2 línea 3 de la descripción de esa anterioridad. De hecho, D1 asegura que el mismo es no apto para aplicaciones a gran escala de producción comercial, donde es importante el suministro de compuestos con una alta pureza enantiomérica y un alto rendimiento. En ese orden de ideas, me permito decir que la reacción del material de partida epoxidado, es decir del compuesto de fórmula (I) y la amina (2-amino-8,5,6-dietil-indan) para formar el intermediario deseado 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-oxi sustituido -(1H)-quinolin-2-ona de la fórmula (II) mostrado abajo, no es regioselectivo y por lo tanto, suministra varias cantidades de regioisómeros de fórmula III y un dímero de la fórmula IV como se muestra a continuación:



Estas reacciones colaterales dificultan la purificación del intermediario de fórmula II cuando se realiza mediante la cristalización con una gran pérdida de rendimiento.

Por consiguiente, la anterioridad D1 no podría de ninguna manera anticipar el proceso reivindicado en la solicitud en estudio, toda vez que la sal de benzoato O-protegida de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona se prepara y se aísla de los otros regioisómeros mediante un paso de cristalización (sin que los indeseables regioisómeros permanezcan en la mezcla de reacción), y luego la sal de benzoato O-protegida se emplea para la preparación de la sal deseada de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona en un proceso de escala industrial con una alta pureza enantiomérica y un alto rendimiento.

En este orden de ideas, en la descripción se puede apreciar el éxito alcanzado por el método de la invención, principalmente en el cuadro 1, ubicado en la página 31, donde se observa que el método que utiliza como punto de partida la sal de benzoato O-

protegida, presenta una pureza enantiomérica del 96% y un rendimiento del 60% en comparación con métodos donde la mezcla de reacción es tratada con otros ácidos como ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido clorhídrico para producir las respectivas sales de malato, fumarato, succinato y clorhidrato que aunque presentan purzas bastante altas, sus rendimientos son muy bajos.

En este sentido, ese despacho debe considerar que el proceso reclamado en la solicitud en estudio tiene altura inventiva sobre lo revelado en D1, toda vez que dicho documento no le enseña ni sugiere a una persona medianamente versada en la materia que estuviera motivado a solucionar el problema anteriormente planteado, la manera como se lleva a cabo el proceso de la invención, pues el proceso mostrado en D1 presenta etapas y un orden en las mismas totalmente contrario a la secuencia de pasos enseñados para el procedimiento reclamado en el nuevo juego de reivindicaciones.

Finalmente, me permito decir que el señor examinador debe estudiar la solicitud teniendo en cuenta que se basa en los conocimientos de la misma y por lo tanto, debe entender que su raciocinio no tiene porqué verse afectado por la solución que ofrece la patente en estudio. Sobre este particular, atentamente me permito dirigir la atención del examinador al *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina*, principalmente al numeral 10.2 que versa sobre el método para la evaluación del nivel inventivo, en especial a la página 78 donde se manifiesta que “se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar un esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención.” (El resaltado es mío).

En efecto, el examinador no sólo debe encontrar el arte previo más cercano sino evaluar si condiciones como la condición de la aplicación del proceso reclamado a nivel industrial con buenas características de rendimiento y pureza, habrían sido o no evidentes por la persona medianamente versada en la materia a partir de lo revelado en D1, que como anteriormente se mencionó, sugiere un proceso que es adecuado a nivel de síntesis de laboratorio pero que como D1 plantea, no es el más adecuado para llevarlo a escala de producción industrial.

Teniendo en cuenta lo anterior, es menester del señor examinador formularse las tres preguntas básicas en cuanto a la existencia del nivel inventivo, toda vez que si bien una persona posiblemente habría podido plantearse el problema técnico de la solicitud en estudio, también es cierto que dicha persona no habría podido solucionarlo de la manera como se llevó a cabo en la invención en cuestión y mucho menos habría podido prever los resultados obtenidos de rendimiento y pureza de la sal de benzoato a nivel industrial a partir de lo mencionado en D1, pues este documento sugiere más la síntesis a nivel micro y descarta de plano su

aplicación a gran escala.

En conclusión, me permito decir que la presente invención considerada mediante un enfoque adecuado en el momento en que se produjo y teniendo en cuenta los lineamientos anteriores, cumple con el requisito de nivel inventivo y así las cosas, ruego a ese despacho aceptar la argumentación presentada y conceder finalmente el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
CC39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,617
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-091245- -00007-0000

Fecha: 2009-01-16 14:59:14 Dep: 2020 NULCREACIONE
Tra: 11 PATENTEYII Ene 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 51

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

726
775

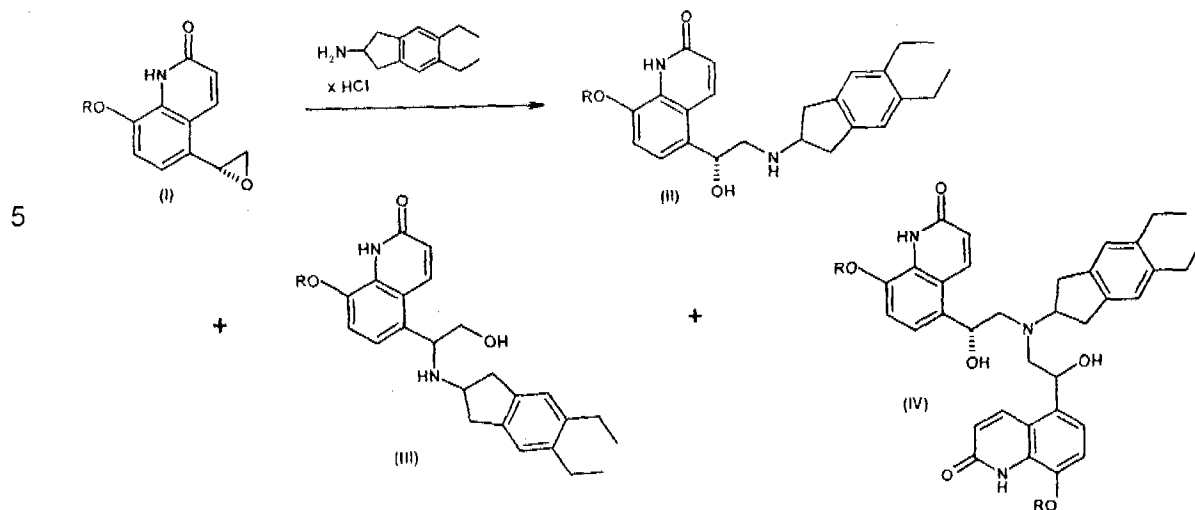
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA SAL DE 5-(R)-2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL-8-HIDROXI-(1H)-QUINOLIN-2-ONA, UTIL COMO UN AGONISTA DE ADRENOCEPTOR

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.

 Las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-
10 8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona son agonistas de adrenoceptor β -selectivos con potente actividad bronquiodilatadora. 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)).

127



10

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.

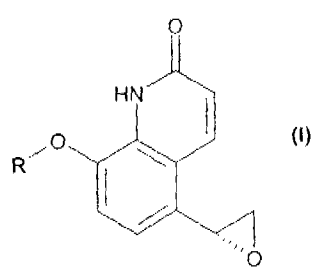
La invención proporciona un procedimiento para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-

128
128

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):

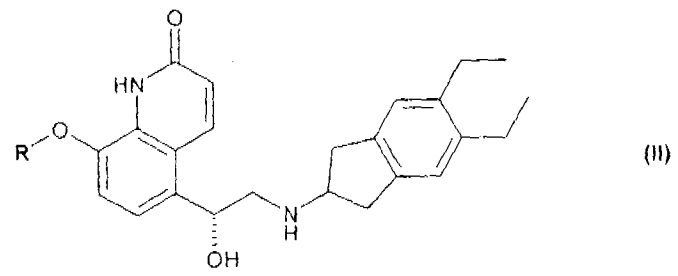
5



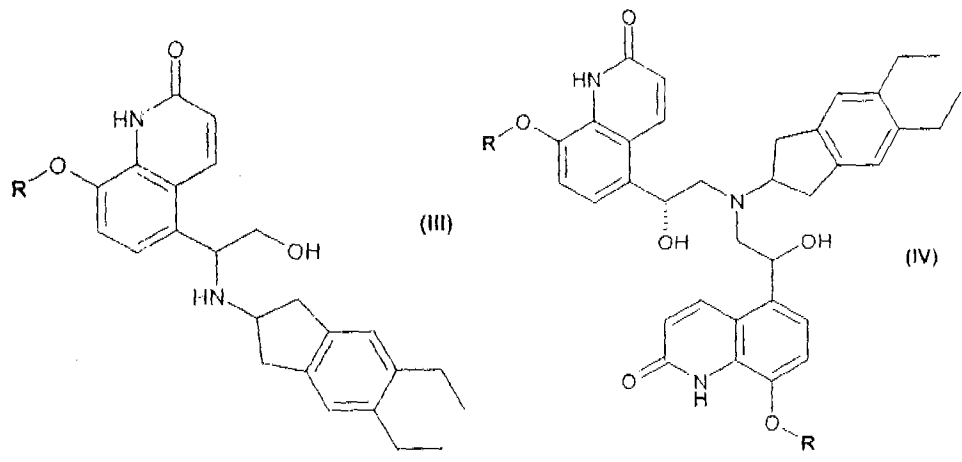
con un 2-amino-(5-6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacción

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

15



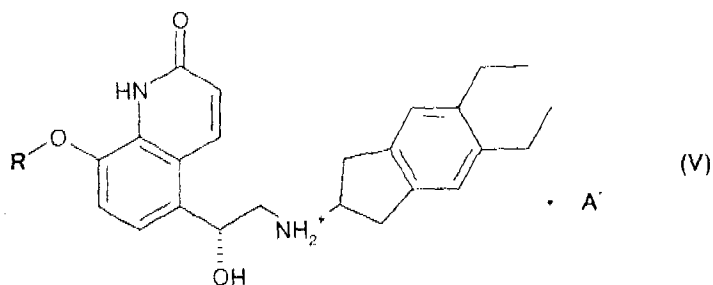
20



25 en donde R es un grupo protector;

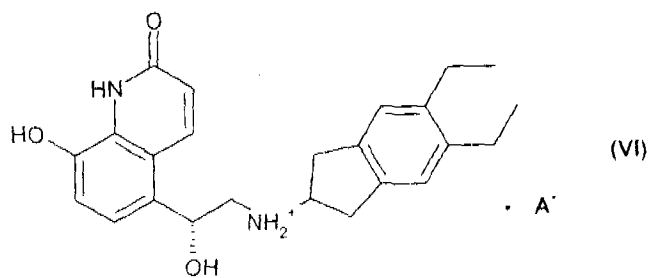
- (ii) tratar la mezcla de reacción preparada en el paso (i) con un ácido en presencia de un solvente para formar una sal correspondiente;
- (iii) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula (V):

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):

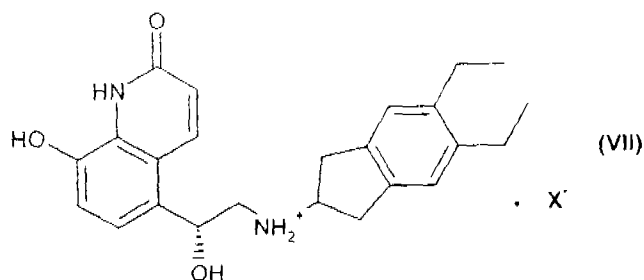
15



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.

"Arilo" significa arilo de 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente arilo 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, arilo 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.

5 "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.

10 "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
15 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
20 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
25 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, tolilo, 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.

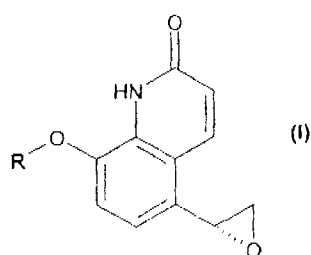
En un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona o un solvato
25 aceptable del mismo, que comprende:

(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;

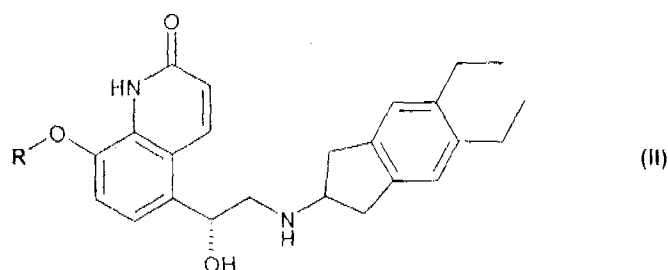
(c) hacer reaccionar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida que tiene la F3rmula (I):

10



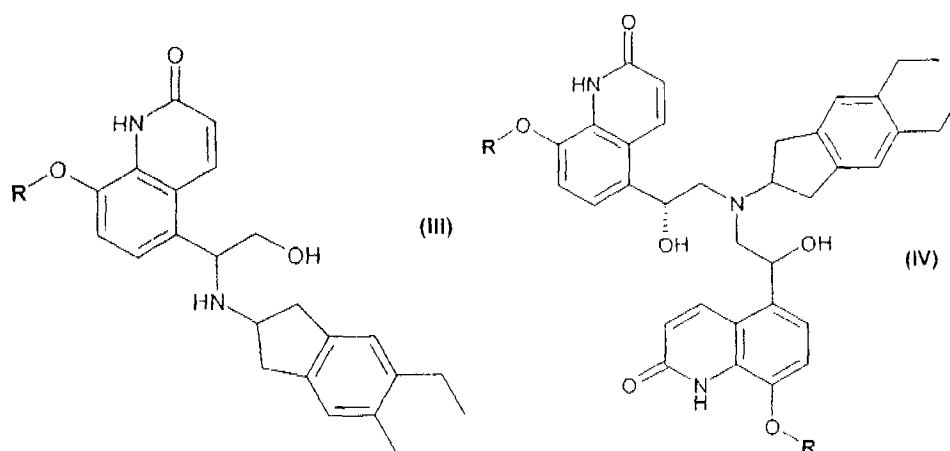
15 con 2-amino-(5-6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacci3n conteniendo compuestos que tienen las F3rmulas (II), (III) y (IV):

20



25

10

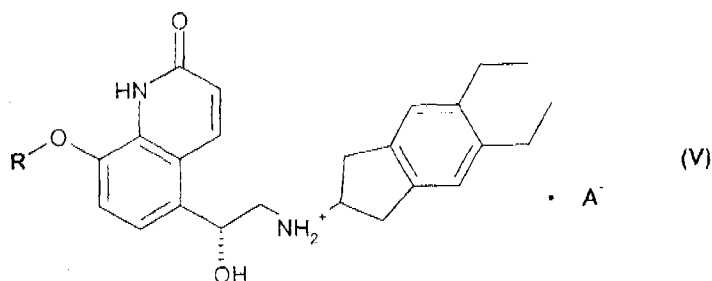


5

en donde R es un grupo protector;

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

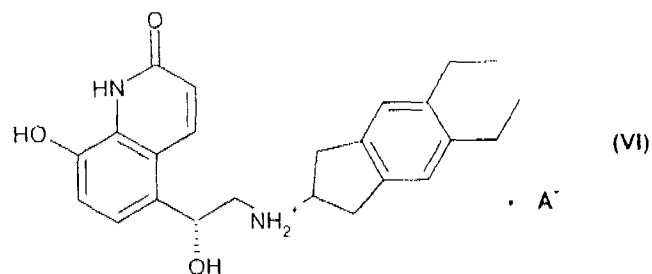
15



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):

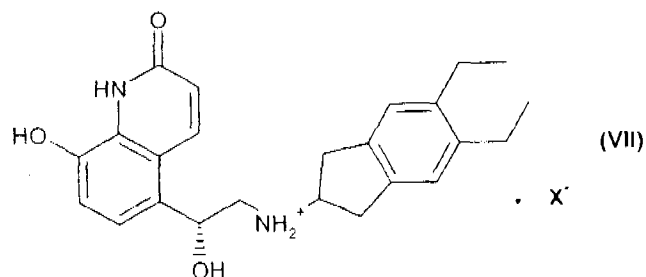
25



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

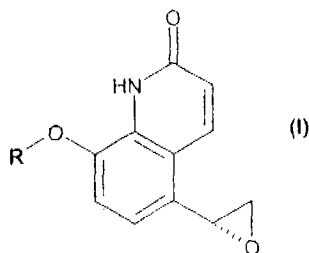
5 tiene la Fórmula (VII):



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.

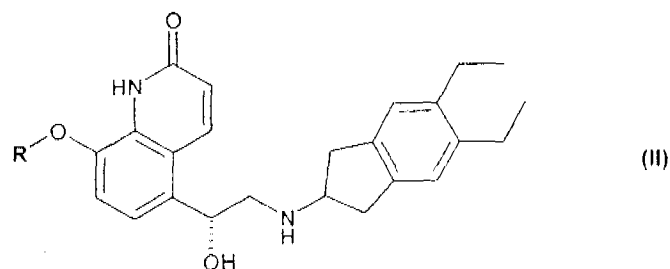
15 En el primer paso, Paso (i), la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida que tiene la Fórmula (I):



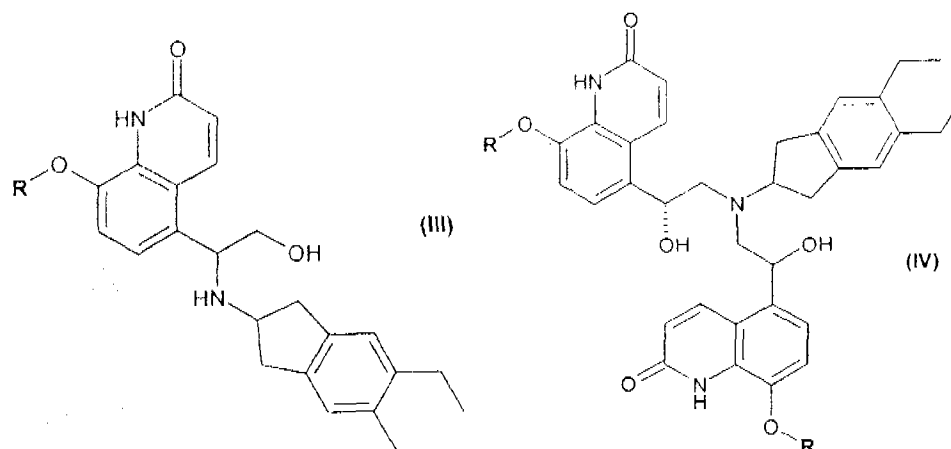
se hace reaccionar con 2-amino-(5-6-dietil)indan para formar una mezcla de reacción conteniendo compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV):

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 substituido. 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.

743
743

1 a 6 átomos de carbono, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alquilamina inferior, por ejemplo, alquilamina de 1 a 6 átomos de carbono; 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 benceno; acetonitrilo, heterociclos tales como tetrahidrofurano; éteres dialquílicos, por ejemplo, éter diisopropílico, éter 2-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-propanol.

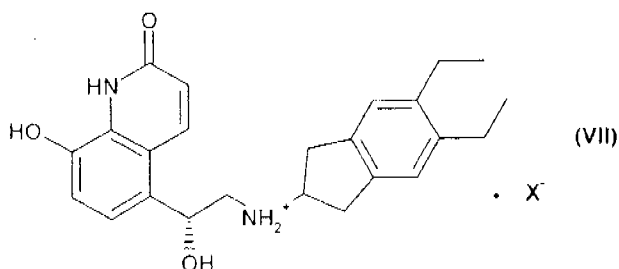
La temperatura usada en el Paso (iv) de preferencia es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. Muy preferiblemente la temperatura es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C; y de preferencia de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C.

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 tratada con un ácido en presencia de un solvente para formar una sal

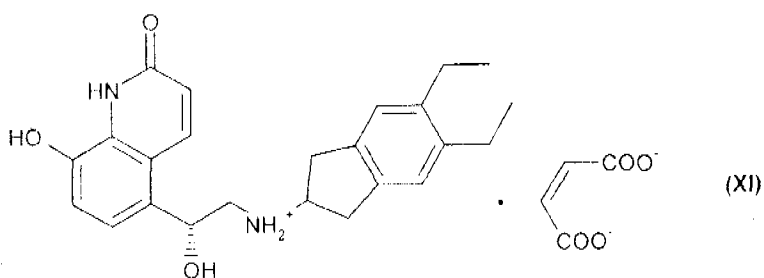
25

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 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):



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

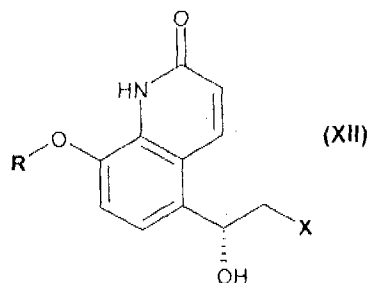
metanol, etano, propano, isopropanol, butano y pentano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; dialquilcetonas, por ejemplo, acetona y metilisobutilcetona; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; éteres dialquílicos, por ejemplo, éter diisopropílico, 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 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 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 quirral 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

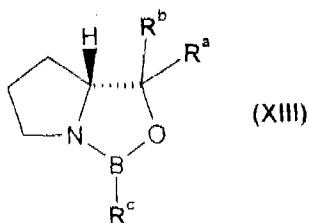
presencia de un catalizador quiral para formar una oxi-5-[(R)-2-halo-1-hidroxi-etil]-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida de la Fórmula (XII):



en donde R es un grupo protector; y X es un halógeno. El halógeno se selecciona de bromo, cloro, flúor y yodo. Preferiblemente, el 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 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 oxazaborolidina de la Fórmula (XIII):



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 substituidos, pero pueden estar substituidos, 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 substituido de 1 a 7 átomos de carbono, alcanilo 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

748

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 carbocíclico o heterocíclico, en particular, fenilo o, en particular, un
- 10 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, NH_2 , OH , SO_3H , CHO o disustituido por OH o CHO y SO_3H .

- 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.

30

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)-tetrahydro-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 diatilénico; 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.

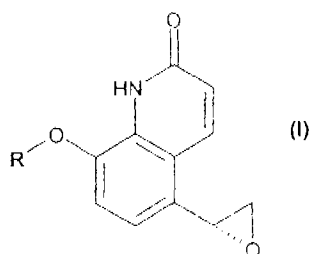
La temperatura utilizada en el Paso (a) preferiblemente es de 10 aproximadamente -10°C a aproximadamente 80°C . Muy preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C .

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-etil)-(1H)-quinolin-2-ona. 15

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 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 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 benceno; dialquilcetonas, por ejemplo, acetona, metilisobutilcenotan; acetonitrilo; heterociclos tales como tetrahidrodurano; éteres dialquílicos, por ejemplo, éter diisopropílico, éter 2-metoxietílico y éter diatilénico; solventes acuosos tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. Un solvente preferido

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.

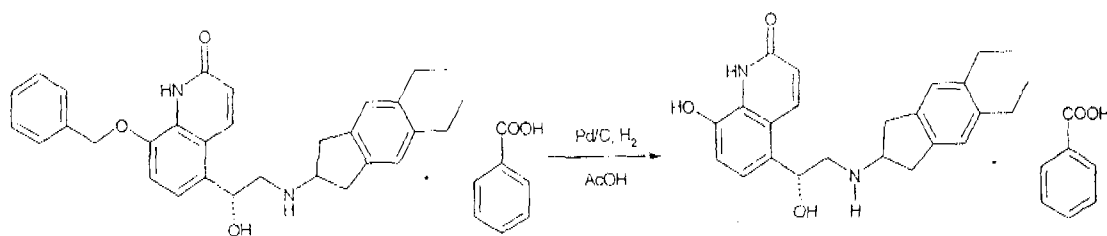
El benzoato de 8-fenilmetoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona crudo se aisló a través de filtración y se lavó con 150 ml de etanol en 3 porciones. La torta de
15 filtró húmeda se purificó a través de recristalización a partir de 1400 ml de etanol, el cual proporcionó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



35

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

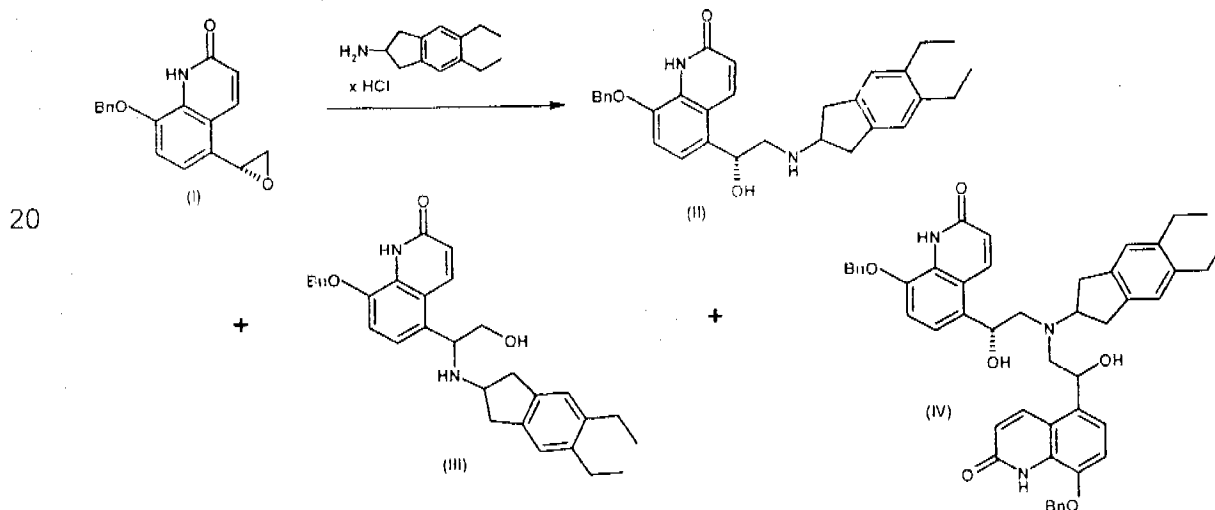
EJEMPLO 3

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 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:



152
T36

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	96	60
Maleato	98	28
Fumarato	97	48
Succinato	98	30
Tartrato	98	25
Clorhidrato	87	25

20

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.

25

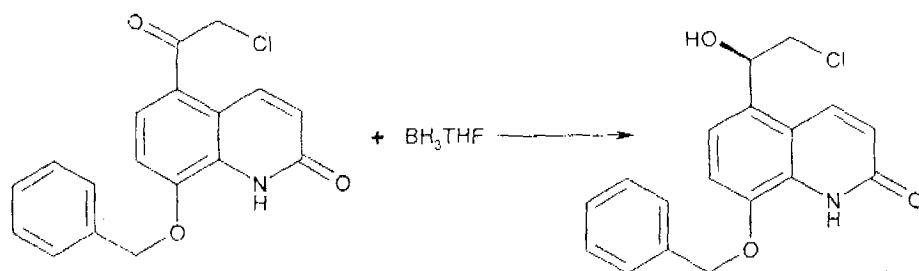
De esta manera, se encontró sorprendentemente que (a) el rendimiento de la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona puede ser significativamente incrementado formando una sal de ácido de oxi-

38

(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

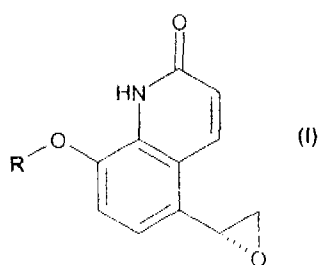


Un matraz de cuatro cuellos de 3 litros seco equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y condensador de reflujo se cargó con 50 g de 8-(fenilmetoxi)-5-(α -cloroacetil)-(1H)-quinolin-2-ona y 600 ml de THF seco bajo N_2 . Después, se agregaron 15 ml de una solución de 1 molar de (R)-tetrahidro-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 $0-2^\circ\text{C}$ y mientras tanto se mantuvo una temperatura interna de $0-2^\circ\text{C}$, 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 $0-2^\circ\text{C}$ y

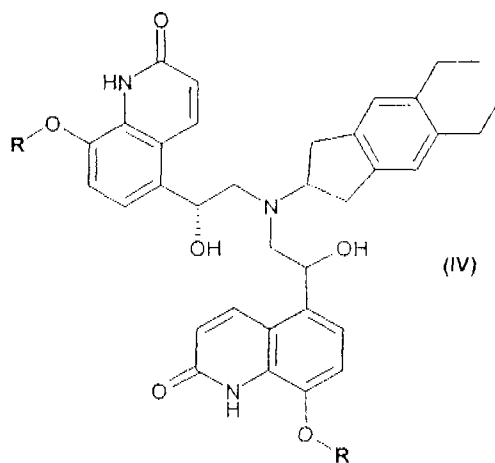
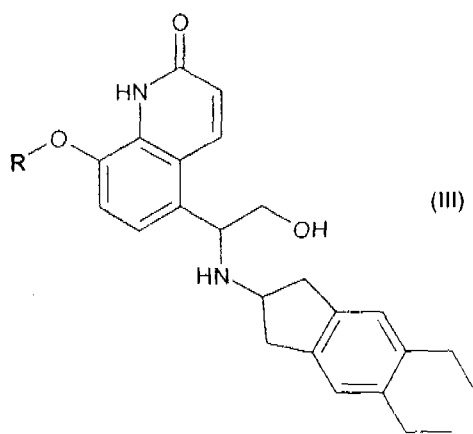
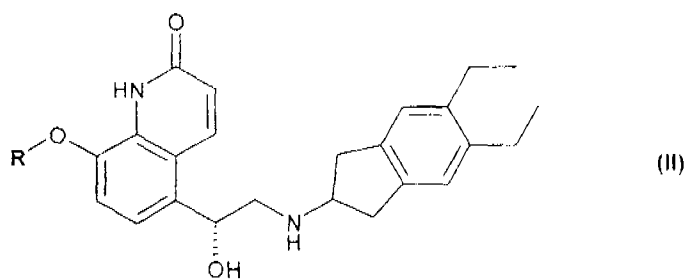
REIVINDICACIONES

1.- Un proceso 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, caracterizado porque 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 que contiene compuestos de Fórmulas (II), (III) y (IV):

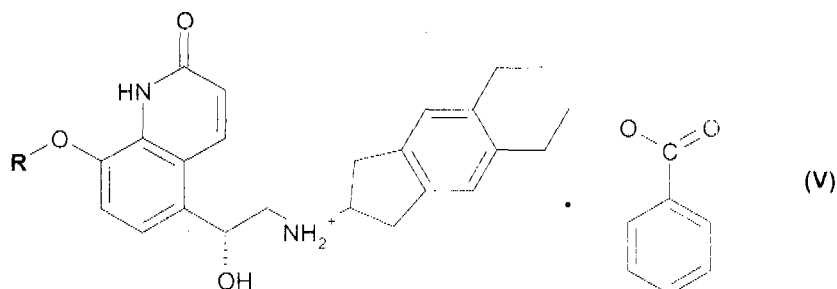


en donde R es un grupo protector;

(ii) tratar la mezcla de reacción preparada en el paso (i) con ácido

Tb1
767

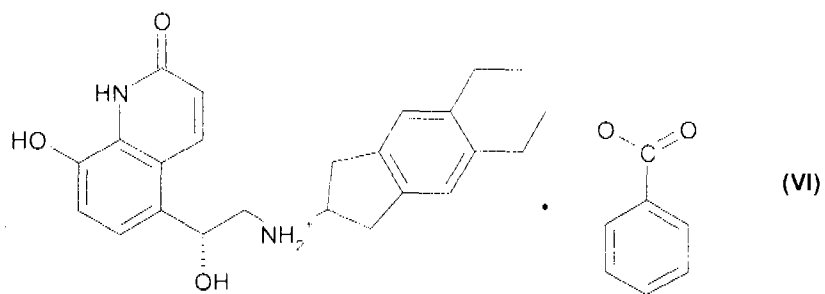
benzónico en presencia de un solvente para formar una sal correspondiente a la sal de benzoato O-protegida de la fórmula (V)



en donde R es un grupo protector;

(iii) aislar dicha sal de benzoato O-protegida de Fórmula (V) mediante cristalización

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

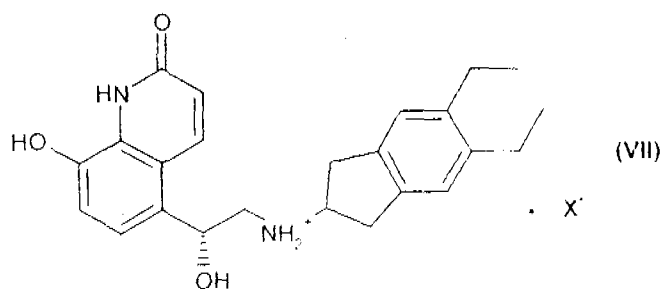


y

(v) tratar la sal de benzoato de Fórmula (VI) con un ácido carboxílico 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 tiene la Fórmula (VII):

43

112
702

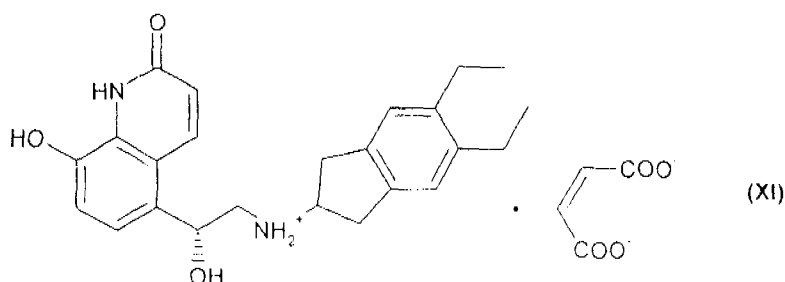


en donde X- es un anión.

2.- Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido carboxílico en el paso (V) se selecciona del grupo que consiste de ácido benzóico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido tartárico.

3.- Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido carboxílico en el Paso (v) es ácido maleico.

4.- Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona tiene la Fórmula (XI):



5.- Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el grupo

94

protector se selecciona del grupo que consiste de un grupo alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, alkoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, benzocicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, y un grupo sililo substituido con al menos un grupo alquilo de 1 a 10 átomos de carbono.

6.- Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el grupo protector es bencilo o t-butildimetilsililo.?

7.- Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el grupo protector sobre la sal de benzoato O-protegida de la Fórmula (V) es bencilo y se remueve tratando la sal con hidrógeno en presencia de un catalizador.

8.- Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque 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.

164
7-21

9.- Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el grupo protector sobre la sal de benzoato O-protegida de Fórmula (V) es t-butildimetilsililo y se remueve tratando la sal con fluoruro de t-butilamonio o fluoruro de potasio.

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

11.- Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque 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.

12.- Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la sal de benzoato O-protegida de Fórmula (V) es benzoato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-fenilmetoxi-(1H)-quinolin-2-ona.

13.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida de Fórmula (I) se prepara a través de los pasos que comprenden:

76

165
7ES

- (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.

14.- Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque 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.

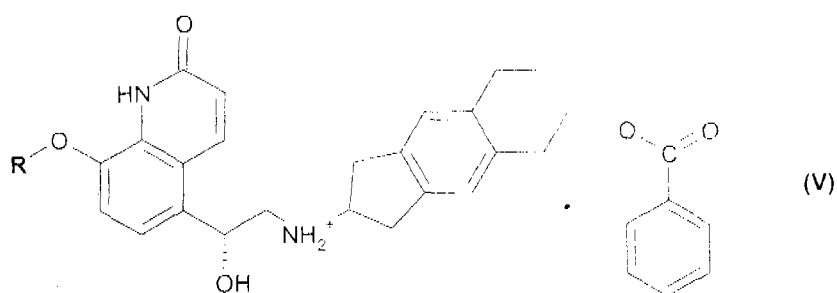
15.- Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque el reactivo de borano se selecciona del grupo que consiste de borano-tetrahidrofurano, borano-N,N-dietilanilina y borano-metilsulfuro, y el catalizador quiral es (R)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-(1H, 3H)-pirrolo(1,2-c)[1,3,2]-oxazaborol.

16.- Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque la temperatura en el Paso (a) es de -10°C a 80°C , y la temperatura en el Paso (b) es de 30°C a 80°C .

17.- Un proceso 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:

47

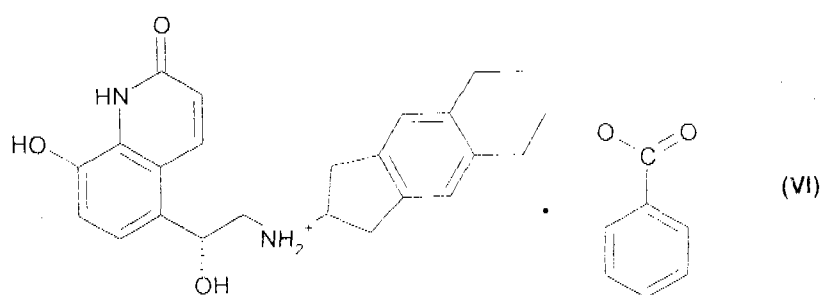
(d) tratar la mezcla de reacción preparada en el Paso (c) con un ácido en presencia de un solvente para formar la correspondiente sal de benzoato O-protegida de fórmula (V)



en donde R es un grupo protector

(e) aislar dicha sal de benzoato O-protegida de fórmula V mediante cristalización;

(f) remover el grupo protector de la sal de benzoato O-protegida de fórmula (V) en presencia de un solvente para formar la sal de benzoato de fórmula (VI)



Y

(g) tratar la sal de benzoato de la Fórmula (VI) con un ácido carboxílico 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-

769

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.

57

170
175

a hydrocarbon such as toluene or an alcohol such as n-butanol. The reaction temperature is conveniently from 25°C to 200°C, preferably from 80°C to 150°C. The temperature may be achieved by conventional heating or by microwave irradiation.

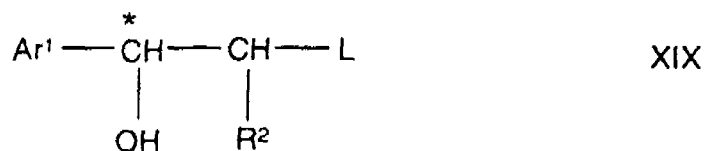
Process variant (a)(ii) may be carried out using conventional methods, for example by reaction with sodium borohydride under conventional conditions.

Process variant (b) may be carried out using known procedures for reduction of secondary alcohols to hydrocarbons. Process variant (c)(i) may be carried out using known procedures for O-alkylation, for example by reaction with an alkylating agent such as an alkyl halide under known conditions. Process variant (c)(ii) may be effected using known procedures for benzylic displacement reactions, the leaving moiety being e.g. tosylate, mesylate, halogen or hydroxy.

Compounds of formula I in free form may be converted into salt or solvate forms, and vice versa, in a conventional manner.

Compounds of the invention can be recovered from the reaction mixture and purified in a conventional manner. Isomers, such as enantiomers, may be obtained in a conventional manner, e.g. by fractional crystallization or asymmetric synthesis from corresponding asymmetrically substituted, e.g. optically active, starting materials.

Compounds of formula XVI are known compounds or can be prepared by processes analogous to those used for the preparation of the known compounds, for example the procedures described in Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30, 1563-1566. Compounds of formula XVI in which the carbon atom indicated by the asterisk * is chiral may be prepared from a compound of formula



where Ar¹ and R² are as hereinbefore defined and L is a leaving atom or group, as described in WO95/25104.

15777

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
Jimena Escobar Uribe

ASUNTO	Radicación	05091245
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	174
	Folios	006

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional		PCT/EP2004/001981	
Fecha de Presentación Internal.		Febrero 27 de 2004.	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | | |
|------|---------------------------|--------------------------------------|--|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios: 12 a 45
Folios: 126 a 159 | como se radicó inicialmente.
modificado 2009/01/16. |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 46 a 57
Folios: 160 a 168 | como se radicó inicialmente
modificado 2009/01/16. |
| 1.3 | <u>Prioridad:</u> | Febrero 28 de 2003/US/60/4450,945 | |
| 1.4 | Respuesta del solicitante | Folios: 119 a 169. | |

2. Objeto de la invención

Título de la invención: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LA SAL DE 5- (R)-2- (5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL-8-HIDROXI-(H)-QUINOLIN-2-ONA, UTIL COMO AGONISTA DE ADRENORECEPTOR.

exp 05091245

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un procedimiento más eficiente para preparar sales 5- (R)-2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL-8-HIDROXI-(H)-QUINOLIN-2-ONA especialmente para producción a gran escala, con alta pureza enantiomérica y un alto rendimiento.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento basado en la desprotección de una sal del compuesto O-protegida.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): Co7D215/26, A61K31/4704.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1, 17 mencionan un solvato, del cual no existe sustento en la descripción.

La reivindicación 1, menciona “ oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8- sustituida, la cual de acuerdo al sustento de los ejemplos 1- 5, es específicamente la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8- fenilmetoxi.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Febrero 28 de 2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO0075114	Beta 2-Adrenoprotector Agonists	Diciembre 14/2000

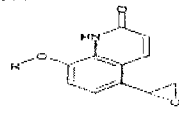
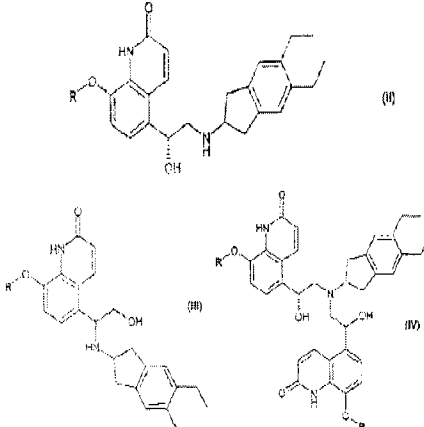
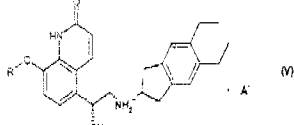
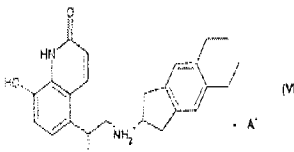
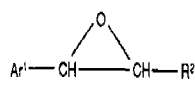
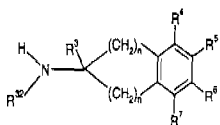
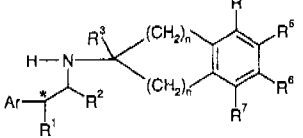
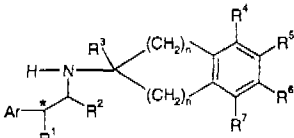
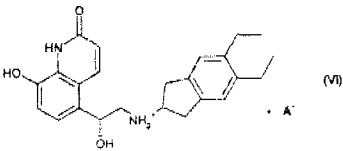
D1 WO0075114 (folios 108-111 y 170)

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1, reclama un procedimiento para preparar una sal de: 5- (R)-2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL-8-HIDROXI-(H)-QUINOLIN-2-ONA.

A continuación se realiza una comparación del procedimiento reivindicado con el documento más cercano del estado de la técnica (D1)

Reivindicación 1	D1
1.La reacción de: oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona8 sustituida  + 2-amino-(-5-6-dietil)-Indan compuesto de formula I Para obtener la mezcla de:  2. La reacción de la mezcla anterior, con un ácido orgánico, para formar las correspondientes sales protegidas.  3. Aislar y cristalizar para obtener un compuesto de formula (V), correspondiente a la sal protegida del compuesto de formula (II): 4.Remove el grupo protector para obtener la sal desprotegida de formula (VI): 	1.La reacción de:  +  (R)-2-(4-benzyloxy-3-nitrofenil) oxirano XVII Para obtener el compuesto, libre de formula (I) en su forma protegida:  Formula (I) 2. Desprotección del compuesto de formula (I), para obtener el compuesto de formula (I) libre.  Formula (I) 3. Obtener una sal del compuesto de formula (I), por la reacción con el ácido correspondiente.  (folio 110, pg 10).

Como se muestra en la tabla comparativa, D1 enseña un procedimiento para obtener una sal del compuesto de formula (I) (folio 109-110, pg 9-10).

La diferencia esencial con D1, es que esta solicitud menciona que se obtiene la sal a partir del compuesto protegido 5- (R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil-8-hidroxi-(H)-quinolin-2-ona; de (formula V) para luego proceder a

174-177

desproteger, y no directamente a partir del mismo compuesto de formula 5- (R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil-8-hidroxi-(H)-quinolin-2-ona, desprotegido.

El hecho de partir del compuesto protegido 5- (R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil-8-hidroxi-(H)-quinolin-2-ona, causa que se obtenga la sal O-protegida, de fórmula (V), para al final desprotegerla.

Determinándose como el Problema Técnico Objetivo: el establecer un proceso para obtener una sal del compuesto, 5-(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil-8-hidroxi-(H)- quinolin-2-ona O-protegida, de fórmula (V), para al final desprotegerla.

Se encontró que el proceso de D1, ya enseñaba que los compuestos formados , las sales de ácidos orgánicos de: 5-(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil-8-hidroxi-(H)-quinolin-2-ona), como la de benzoato, y otras como: la málica, tartárica, fumárica, succínica; e inorgánica como la clorhidrato (folio 109, pg 9 , líneas 6-17), pueden ser aisladas de la mezcla de reacción, haciendo una purificación convencional, de sus isómeros tales como los enantiómeros; por ejemplo mediante cristalización fraccional o síntesis asimétrica del correspondiente compuesto ópticamente activo (folio 170, pg 11). De acuerdo a lo enseñado en D1 y a lo que es de la competencia de un experto en la materia, como: realizar los ensayos de la descripción (tratar porciones de la mezcla de reacción con diferentes ácidos, folio 156, pg 31) para encontrar el mejor resultado, en este caso la mejor sal en cuanto a rendimiento, ya que el porcentaje de pureza de las sales de ácidos orgánicos, es casi igual entre sí.

Por tanto, el proceso reclamado en la reivindicación 1, resulta obvio, sin que presente alguna altura inventiva, así como las reivindicaciones dependientes, 2-17.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0075114	1-17	Nivel Inventivo

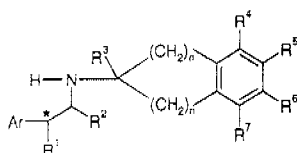
7 Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante allega un nuevo capítulo reivindicatorio, folios 160 a 168, el cual consta de 17 reivindicaciones y no amplía materia.

El solicitante afirma que el proceso reclamado no podría ser evidente a partir de D1, “ ya que dicha anterioridad no revela ni sugiere los pasos de la preparación de la sal de benzoato O-protegida de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, la separación de dicha sal mediante cristalización, la remoción del grupo protector y luego la preparación de la forma de sal deseada”.

Se aclara que D1, menciona claramente que a partir del compuesto de formula (I) exp 05091245

175972



, en donde se encuentra comprendido el

compuesto 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, se pueden obtener sales de adición, a partir de dicho compuesto de formula (I) con ácidos inorgánicos, como el clorhídrico ó ácidos orgánicos como el benzoico, málico, tartárico, succínico y fumárico (folio 109, pg 9); además es obvio, que el experto en la materia, de acuerdo a las enseñanzas de D1, (folio 109, pg 9, líneas 6-17 y folio 170, pg 11) y a sus conocimientos, aísle el compuesto de interés, para obtener así mismo la sal de interés, (en este caso la de benzoato, del compuesto de formula II) en donde van implícitos los pasos mencionados por el solicitante. Tampoco tiene altura inventiva que partiendo de la sal de benzoato del compuesto de fórmula (II), se obtengan las diferentes sales como la málica, tartárica, succínica y fumárica, ya conocidas en D1.

Adicionalmente, se observa que el cuadro 1 del folio 156, pg 31) registra resultados de la pureza de cada una de las diferentes sales obtenidas con el compuesto de formula (II); lo cual es una evidencia de que la sal del ácido benzoico presenta un buen rendimiento comprado con el de las otras sales pero con una pureza casi iguales.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 29 de Feb

CONCEPTO TÉCNICO No.38	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.20278
------------------------	---------------------------------------

20