

Clarke, Modet & C^o

COLOM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-091245- -00011-0000

Fecha: 2010-11-08 14:58:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 44

P-1522

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

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

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 26 de marzo de 2010, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A 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. 10478 notificado por fijación en lista el 20 de agosto de 2010 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2518, nos permitimos manifestar:

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 En el capítulo reivindicatorio.

1.1.1 De acuerdo con nuestra reunión del 27 de octubre de 2010 con la señora examinadora, se modificó la antigua reivindicación 17 para hacerla dependiente de la cláusula 1 y se cancelaron las etapas (c) hasta (f), con el fin de que esta cláusula sea una modalidad preferida de la reivindicación 1.

1.1.2 De otra parte y también de acuerdo con nuestra reunión con la señora examinadora, se redujeron los intervalos de temperatura para los pasos enunciados en la reivindicación 10 del pliego reivindicatorio anterior. El sustento para esta restricción se encuentra desde la página 13 hasta la página 20 de la nueva memoria descriptiva.

1.1.3 Adicionalmente y como se mencionó en nuestro memorial del 26 de marzo de 2010, se canceló el término “solvato” del juego de reivindicaciones.

1.2 En la memoria descriptiva

De acuerdo con lo manifestado por la señora examinadora y en aras de mejorar la claridad del documento, se unificó y se dejó únicamente el término X para denotar el anión dentro de la descripción, principalmente en las páginas 15 y 19 de la memoria descriptiva, esto con el fin de que esté acorde con lo expuesto en el capítulo reivindicatorio.

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 presentadas por la señora examinadora en el concepto técnico No. 2518.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

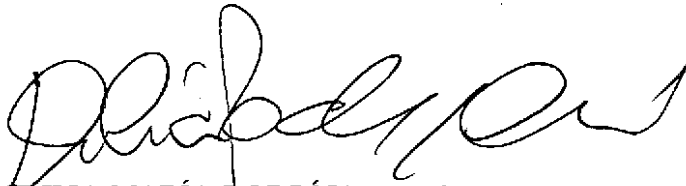
En relación con las objeciones de claridad planteadas por la señora examinadora en el folio 193, atentamente nos permitimos decir que las mismas quedan cabalmente superadas con el nuevo juego de reivindicaciones donde se especificaron características técnicas como el ácido que participa en el proceso de la reivindicación 1 y las temperaturas para los diferentes pasos de l proceso de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención.

Finalmente y dado que la señora examinadora aceptó los argumentos en cuanto a la altura inventiva de la presente solicitud, amablemente solicitamos se den por contestadas y superadas todas las objeciones planteadas en su concepto técnico No. 2518 y se proceda a conceder el beneficio de patente de invención a la solicitud en cuestión o si la examinadora considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de*

conveniencia si es el caso", respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824

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

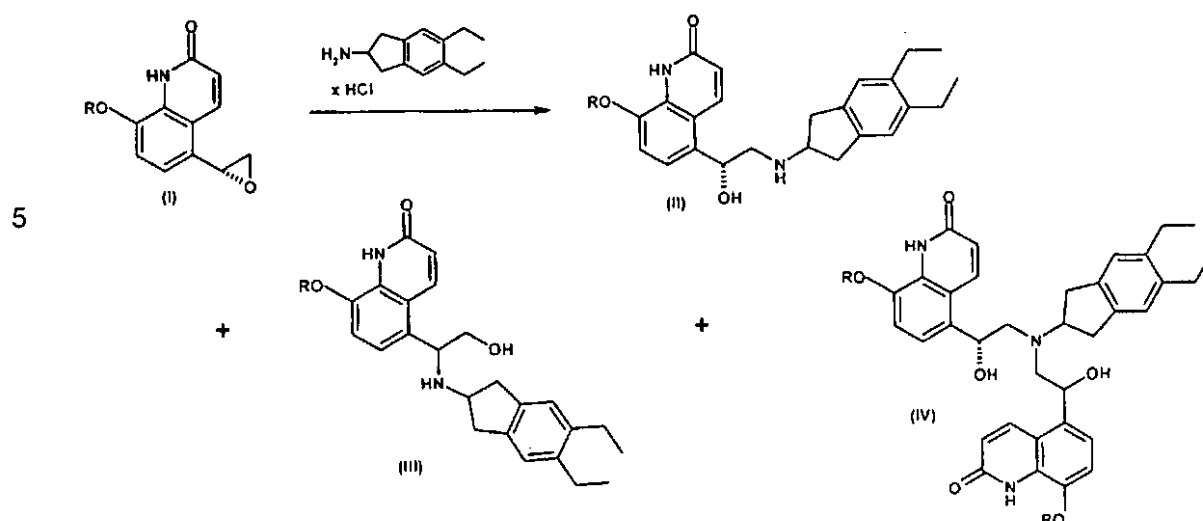
5 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona sin aislar la base libre de la misma, la cual es inestable en solventes orgánicos.

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 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.

20 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 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)).

25

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010



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.

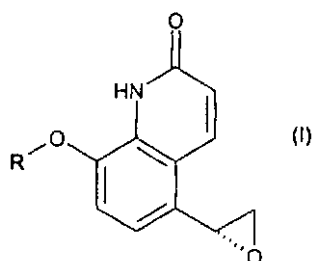
La invención proporciona un procedimiento para preparar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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):

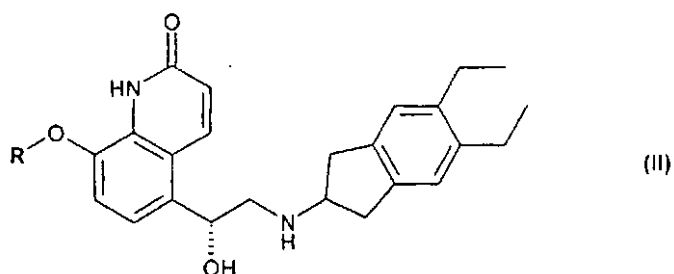
5



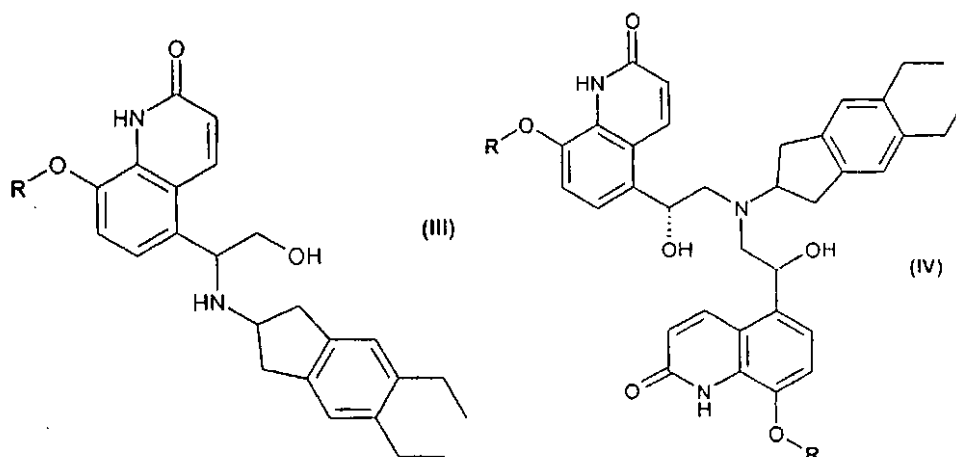
con un 2-amino-(5-6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacción

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

15



20

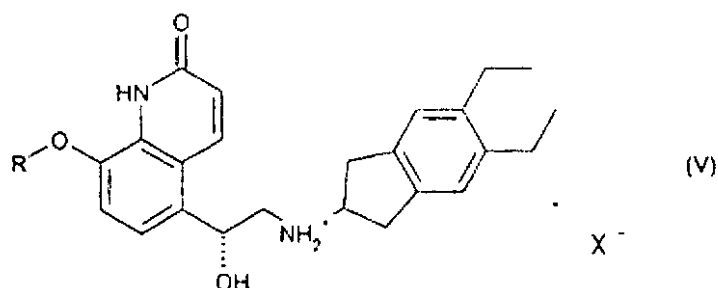


25 en donde R es un grupo protector;

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

(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):

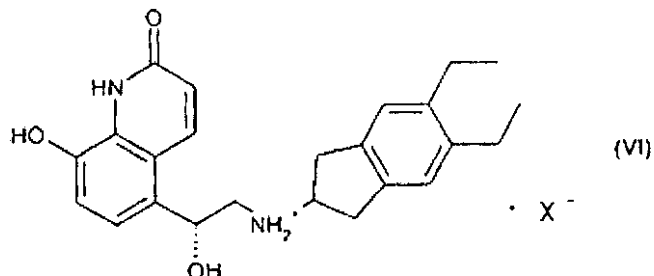


5

en donde R es un grupo protector y X^- 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):

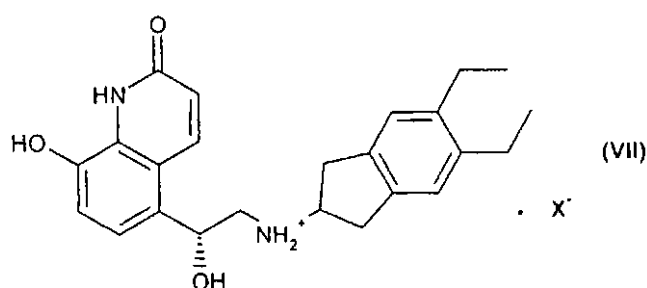
10



en donde X^- 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-diethylindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (VII):

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010



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,

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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 es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

20 "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).

25 "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

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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,

Descripción modificada
 Noviembre 5, 2010

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 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 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 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.

“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 aceptable del mismo, que comprende:

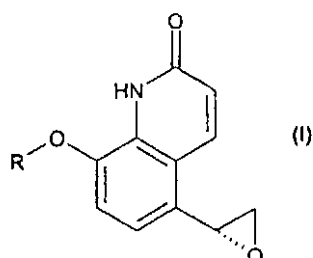
Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

(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;

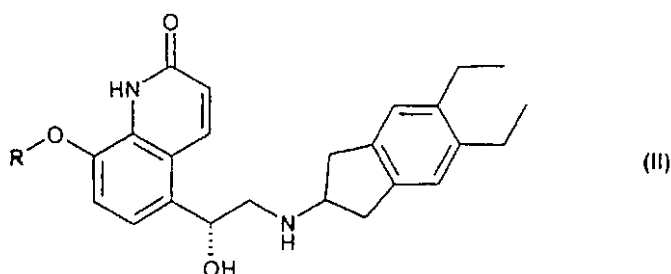
(c) hacer reaccionar oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida que tiene la F3rmula (I):

10



15 con 2-amino-(5-6-di3til)-indan para formar una mezcla de reacci3n conteniendo compuestos que tienen las F3rmulas (II), (III) y (IV):

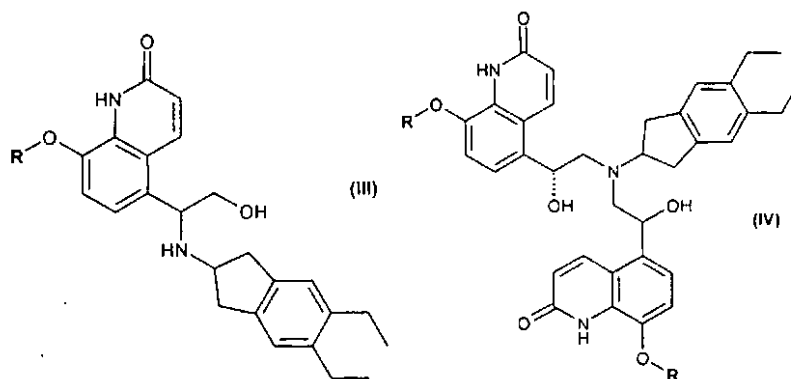
20



25

Descripci3n modificada
Noviembre 5, 2010

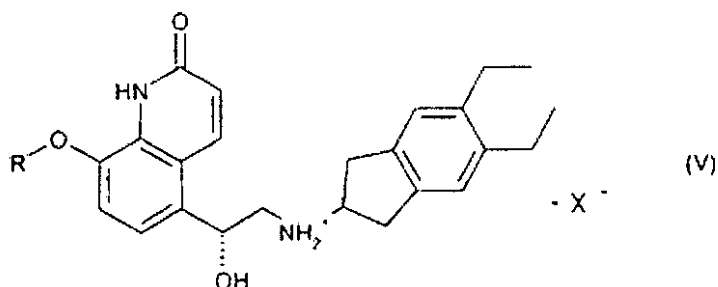
5



en donde R es un grupo protector;

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

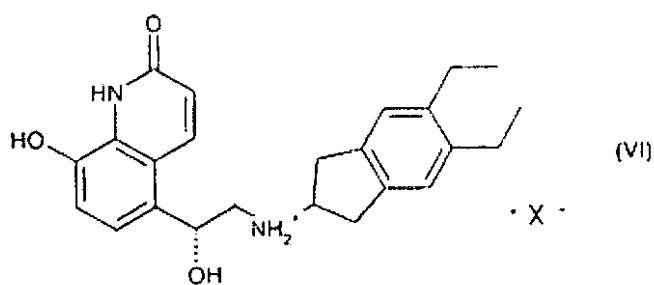
10 (e) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula (V):



en donde R es un grupo protector y X^- 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

15 (VI):

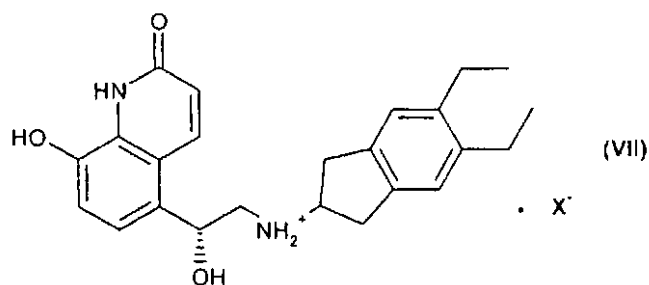


Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

en donde X^- 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

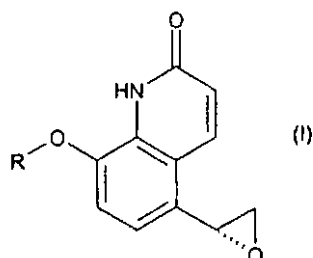
5 tiene la Fórmula (VII):



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.

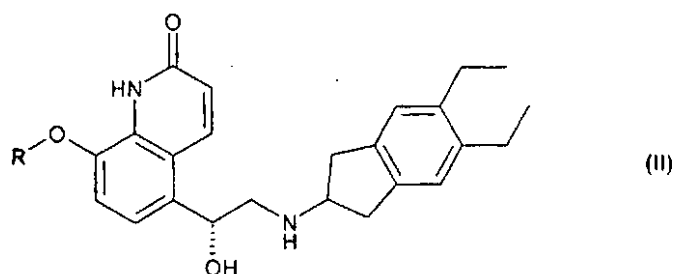
15 En el primer paso, Paso (i), la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida que tiene la Fórmula (I):



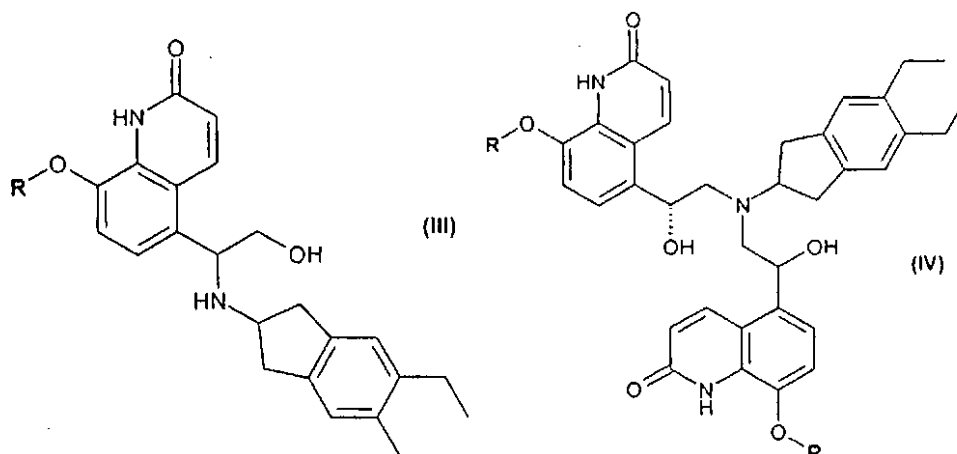
20 se hace reaccionar con 2-amino-(5,6-dietil)indan para formar una mezcla de reacción conteniendo compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III) y (IV):

25

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010



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

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

alifáticos de 6 a 12, átomos de carbono, por ejemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahydrofurano; 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.

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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.

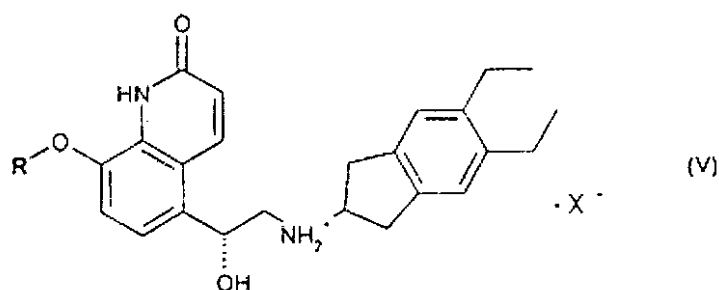
Los solventes preferidos para utilizarse en el Paso (ii) incluyen: alcoholes, por ejemplo, alcoholes alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, butanol y pentanol; hidrocarburos alifáticos de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, isooctano, heptano; dimetilformamida; 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

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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):



15

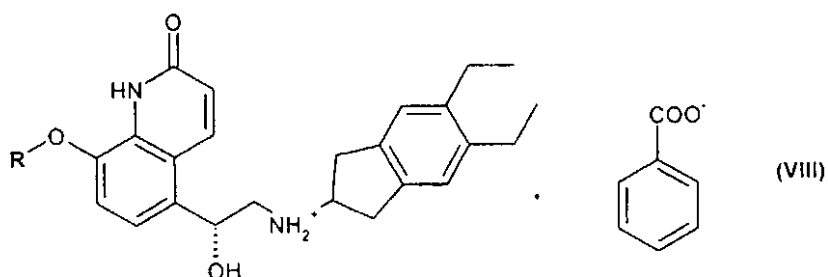
es aislada y cristalizada, en donde R es un grupo protector; y X⁻ es un anión. El anión corresponde ácido utilizado en el Paso (ii). El ácido utilizado en el Paso (ii) de preferencia es un ácido carboxílico, tal como ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido
 20 fumárico o ácido tartárico;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

Descripción modificada
 Noviembre 5, 2010

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):

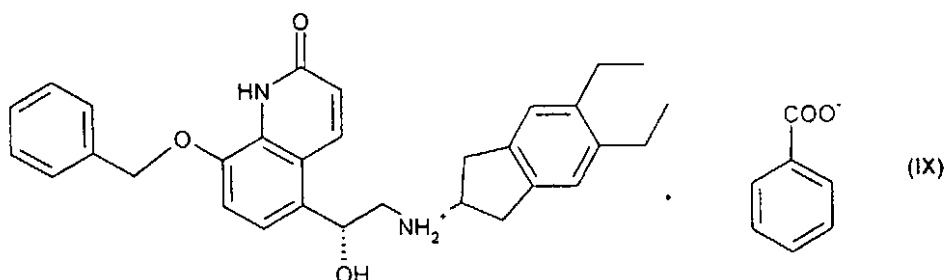
5



10 en donde R es un grupo protector.

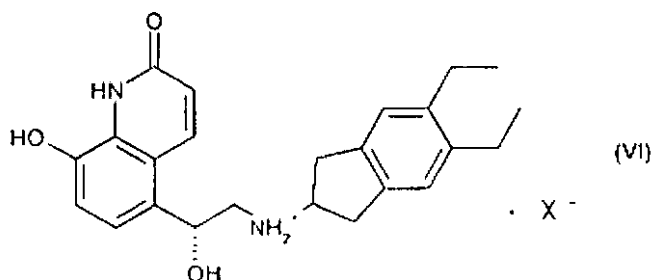
Muy preferiblemente, la sal de benzoato que tiene la Fórmula (VIII) es una sal de benzoato que tiene la Fórmula (IX):

15



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):

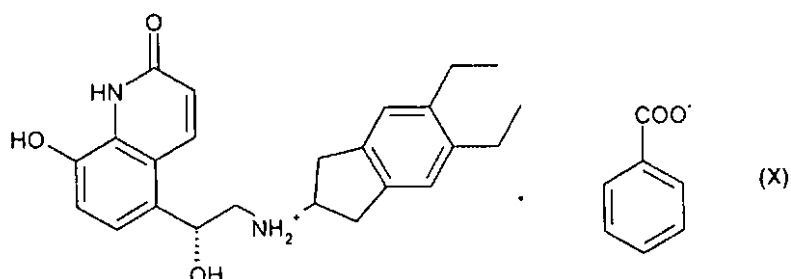
20



en donde X^- es un anión.

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

5



10 La remoción de un grupo protector es bien conocida por 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

15 un catalizador. Los catalizadores preferidos incluyen paladio, 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

20 paladio sobre carbón activado.

Descripción modificada
 Noviembre 5, 2010

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.

5 El solvente utilizado en el Paso (iv) preferiblemente se 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 inferior, por ejemplo, alquilamina de 1 a 6 átomos de carbono; alcoholes, por ejemplo,
10 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;
15 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
20 solventes. Muy preferiblemente, el solvente es ácido acético o 2-propanol.

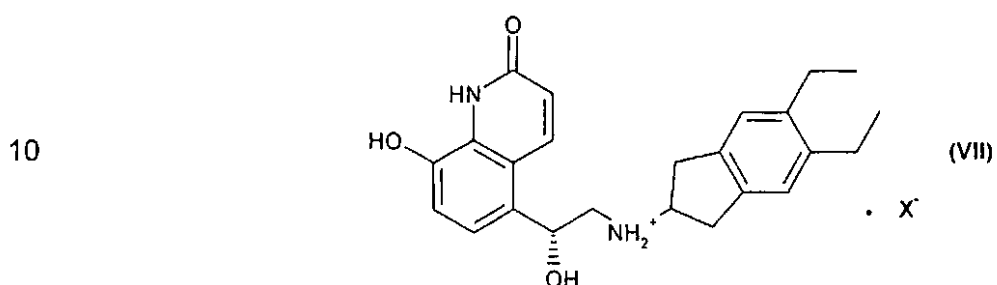
La temperatura usada en el Paso (iv) de preferencia es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. Muy preferiblemente la temperatura es de aproximadamente 10°C a aproximadamente
25 50°C; y de preferencia de aproximadamente 10°C a aproximadamente

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

30°C.

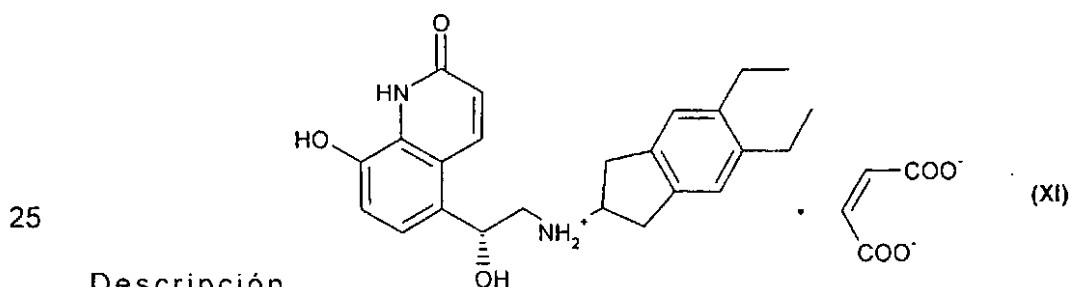
La sal que tiene la Fórmula (IV) es preferiblemente benzoato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

5 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 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
15 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
20 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):



Descripción
Noviembre 5, 2010

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.

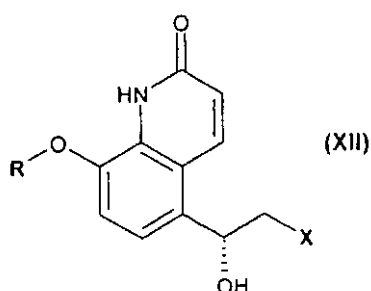
Como se mencionó anteriormente, la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida puede ser preparada haciendo reaccionar, (a) una oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida con un agente de reducción en presencia de un catalizador quiral

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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.

5 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):

10



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.

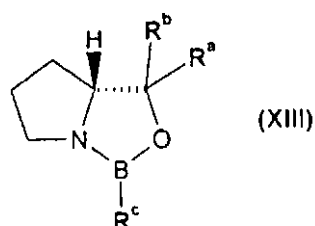
La oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida está comercialmente disponible o puede ser preparada a través de halogenación de la metil cetona correspondiente, por ejemplo, utilizando procedimientos descritos en la solicitud de patente internacional WO 95/25104. La metil cetona está comercialmente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

25 De preferencia, el catalizador quiral es un compuesto de

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

oxazaborolidina de la Fórmula (XIII):

5



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, alcanoilo de 2 a 8 átomos de carbono, halógeno, por ejemplo, cloro o flúor, nitrilo, 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-propenilo o 1-, 2-, o 3-butenilo. Se

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

prefiere el alqueno de 3 a 5 átomos de carbono. El alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, en particular, es alqueno de 3 a 7 átomos de carbono y de preferencia es propileno.

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 cicloalqueno de 3 a 8 átomos de carbono es cicloalqueno de 3 a 7 átomos de carbono y preferiblemente es ciclopenten-2-enilo y ciclopenten-3-enilo, o ciclohex-2-enilo y ciclohex-3-enilo.

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 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 residuos heteroarilo de 5 miembros adecuados incluyen radicales arilo monoaza-, diaza-, triaza-, tetraaza- monooxa- o monotiáclicos, tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo y tienilo, con residuos de 6 miembros apropiados adecuados, en particular, piridilo. Los residuos

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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 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-sustituida preferiblemente es un reactivo de borano tal como un complejo de borano-tetrahidrofurano, un complejo de borano-N,N-dietilanilina 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

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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 de 1 a 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; 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 aproximadamente -10°C a aproximadamente 80°C . Muy preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C .

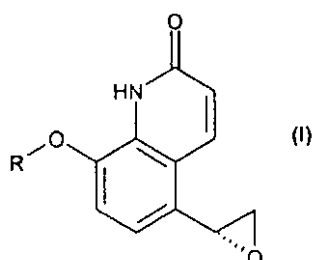
La oxi-5((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-substituida es preferiblemente 8-fenilmetoxi-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona.

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

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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 tiene la Fórmula (I):



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

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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 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 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-2-ona 8-substituida puede ser purificado a través de cualquiera de las varias técnicas conocidas en el campo, tales como mediante cristalización.

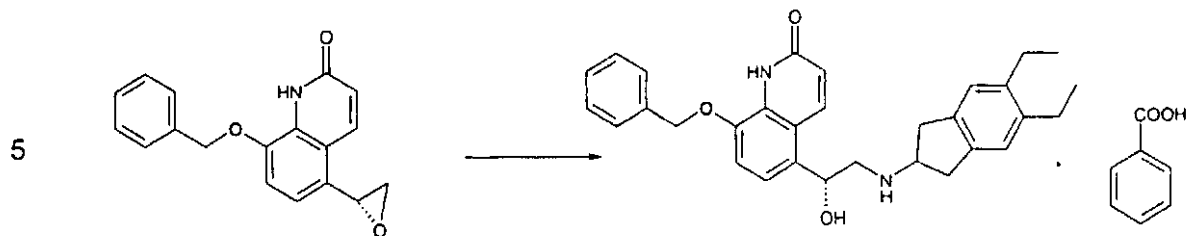
La cristalización a partir de tolueno o acetona es especialmente preferida, y, opcionalmente puede ser conducida en presencia de carbón.

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)-

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

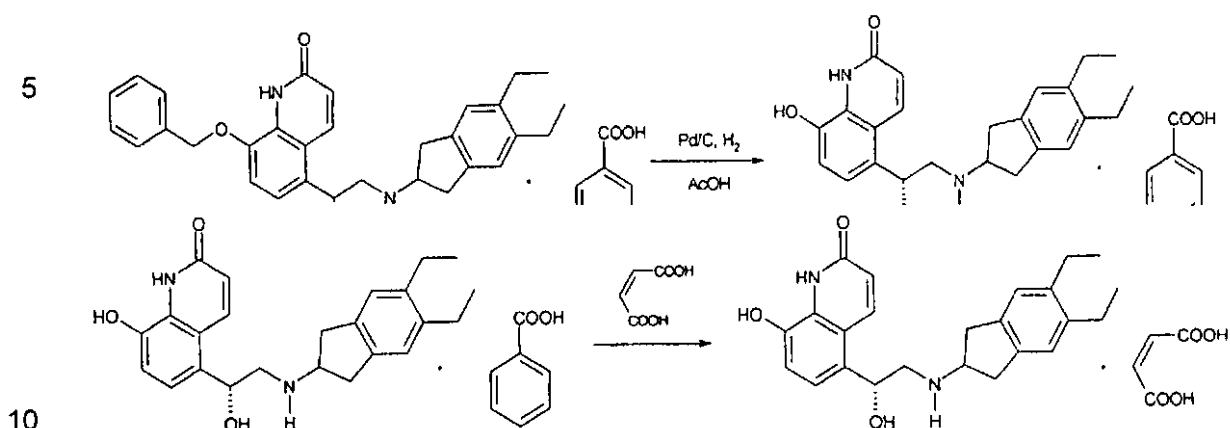
1-hidroxi-etil]-8-fenilmetoxi-(1H)-quinolin-2-ona

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 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 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 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.

25

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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

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.

15 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)

20 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

25

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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.

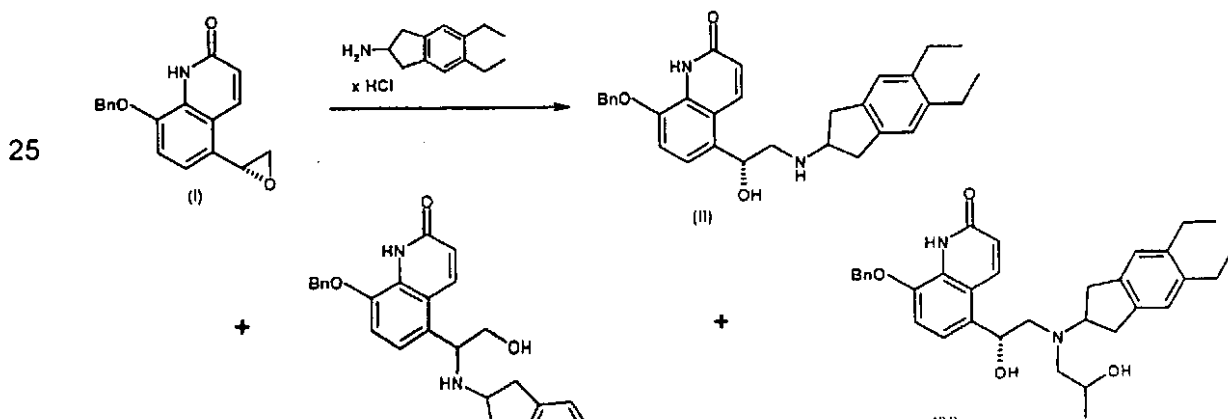
10

EJEMPLO 3

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 resultante se enfrió a 70°C.

La reacción se condujo como sigue:



5

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
10 teniendo la Fórmula (IV). La mezcla de reacción se dividió en 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.

15

CUADRO 1

20

Sal	Pureza [% (Area)]	Rendimiento [%]
Benzoato	96	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
25 rendimiento se basó en la cantidad de oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-
Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

quinolin-2-ona 8-substituida, y la pureza se basó en la sal teniendo la Fórmula (II) y se determinó a través de HPLC.

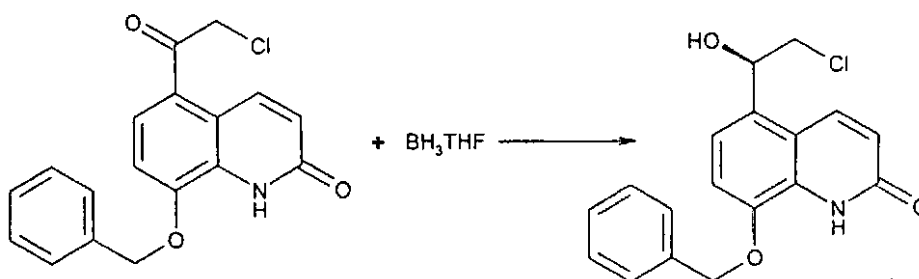
De esta manera, se encontró sorprendentemente que (a) el rendimiento de la sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona puede ser significativamente incrementado formando una sal de ácido de oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-substituida;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

15

20



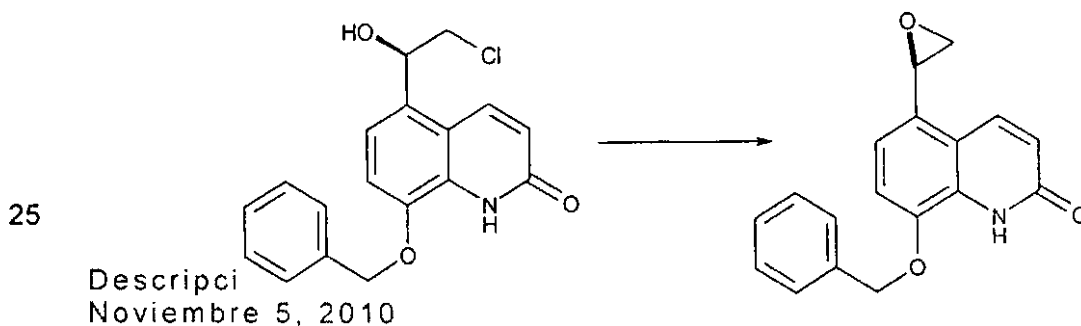
Un matraz de cuatro cuellos de 3 litros seco equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición y condensador de reflujo se cargó con 50 g de 8-(fenilmetoxi)-5-(α -cloroacetil)-(1H)-quinolin-2-ona y 600 ml de THF seco bajo N_2 . Después, se agregaron

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

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
 5 solución de 1 molar de BH₃ en THF durante 1-2 horas. La reacción se agitó durante otra hora a una temperatura interna de 0-2°C y 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
 10 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
 15 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

20 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 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-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 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 36.7 g de 8-(fenilmetoxi)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona como un sólido casi incoloro.

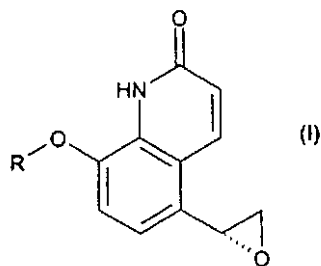
25

Descripción modificada
Noviembre 5, 2010

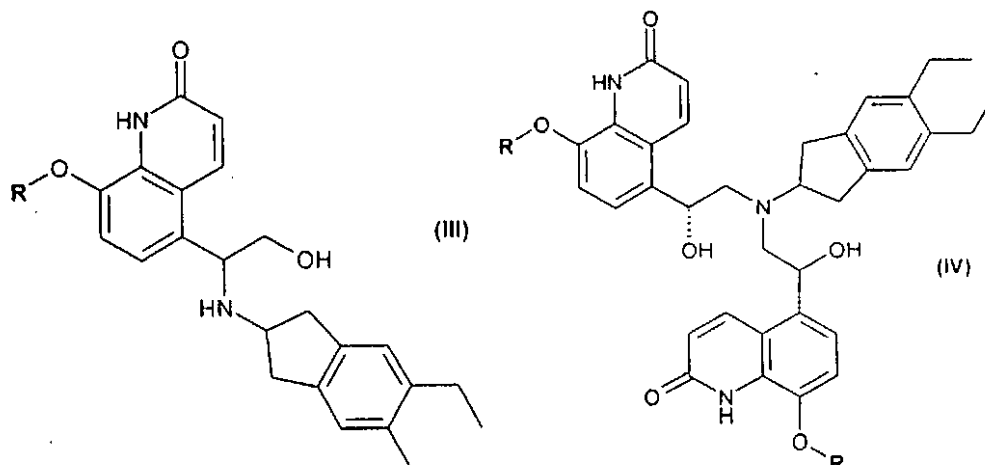
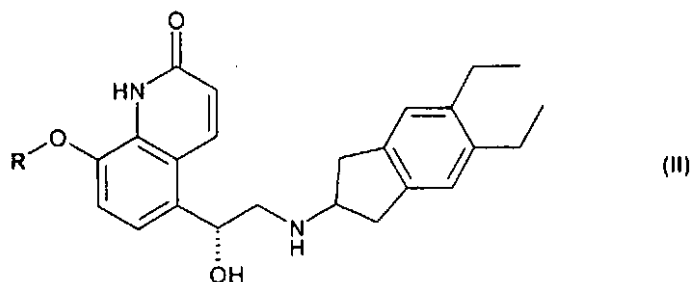
REIVINDICACIONES

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 caracterizado porque comprende:

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



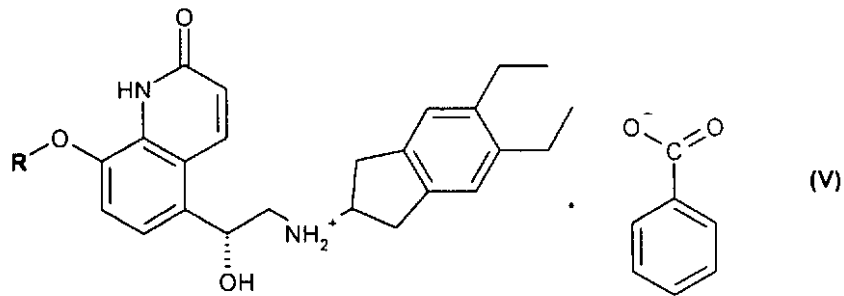
con un 2-amino-(5-6-dietil)-indan para formar una mezcla de reacción que contiene compuestos de Fórmulas (II), (III) y (IV):



en donde R es un grupo protector;

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

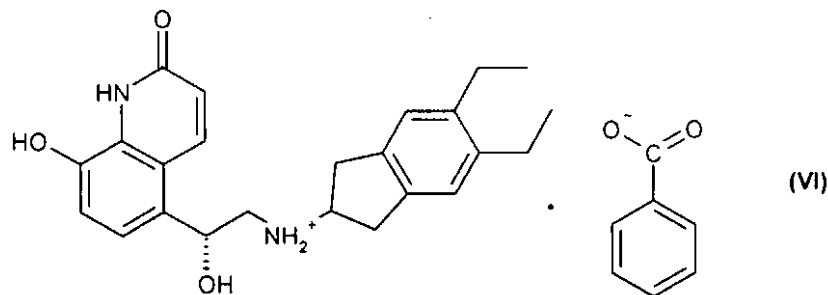
benzónico en presencia de un solvente para formar una sal correspondiente a la sal de benzoato O-protegida de la fórmula (V)



en donde R es un grupo protector;

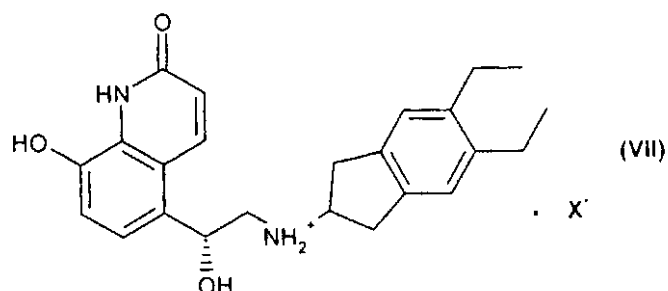
(iii) Filtrar y cristalizar dicha sal de benzoato O-protegida de Fórmula (V)

(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):

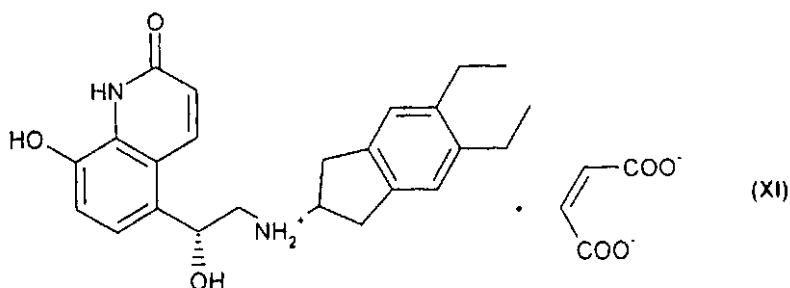


en donde X⁻ es un anión.

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

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.

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 30°C a 120°C, la temperatura en el Paso (ii) es de 0°C a 120°C, la temperatura en el Paso (iii) es de 0°C a 70°C, la temperatura en el Paso (iv) es de 10°C a 50°C, y la temperatura en el Paso (v) es de 10°C a 60°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:

- (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)-tetrahidro-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 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto

oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona es preparado por el proceso además comprende las etapas de:

- (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.