



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-104250

1. EXPEDIENTE No.

4. TÍTULO

UN PROCESO PARA LA PREPARACION DE OXI-(1 H)- QUINOLIN-2-
ONAS 5- (HALOACETIL)-8- SUSTITUIDAS.

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C 07D 215/26

1. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASEL, SUIZA

4. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

2. BOGOTÁ, D. C.,

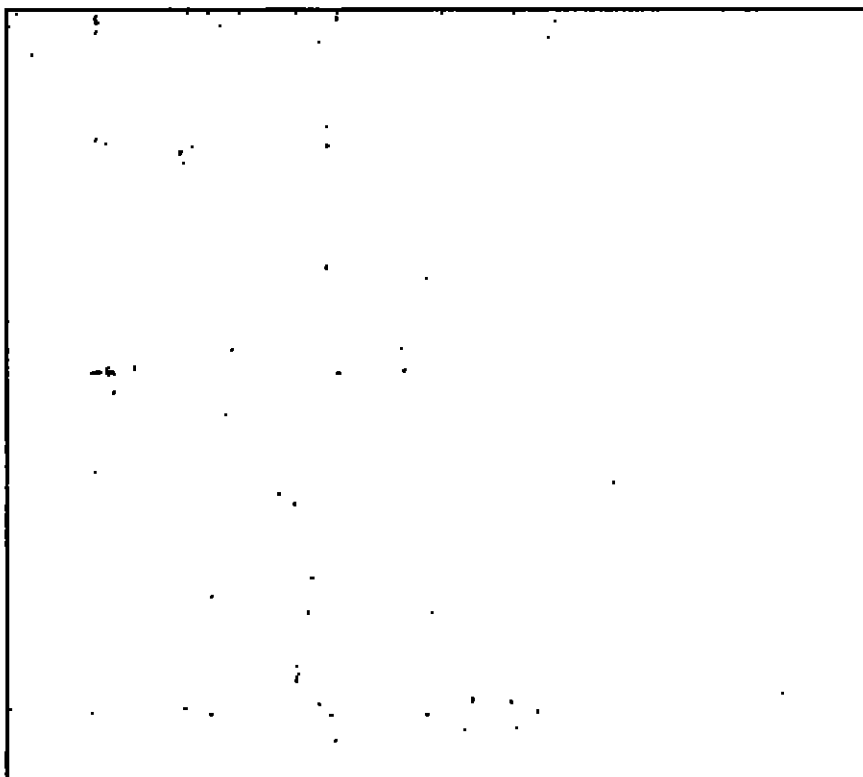
OCTubre - 12 - 2005

C S 3
✓

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: NOVARTIS AG Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4002 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532 E-mail		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2004/003479</u> Fecha <u>01 de abril de 2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2004/087668 A1</u> Fecha <u>14 de octubre de 2004</u>			
6 TITUL (54) <u>UN PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE OXI-(1H)-QUINOLIN-2-ONAS 5-(HALOACETIL)-8-SUSTITUIDAS.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 215/26</u> <u>A61K 31/4704</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>02 de abril de 2003</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/459.724</u>
9 Comprobante de pago No. <u>05 - 75.558</u> Fecha <u>4 de octubre de 2005</u>			

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

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

2882 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05104250 00000000 Folios: 93
Fecha (MM): 2005-10-12 14:09:03
Trámite : 011 PC1-PATENT 379 FASE MARL 411 PRESENTAC
Dependencia: 2640 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 76.558
FECHA : OCTUBRE 4 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43142218	04/10/2005	4.612.600.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443.000.00
		TOTAL :	443.000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

LOHSE, Olivier

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

2.)

PENN, Gerhard

(Im Lohgraben 28, CH-4104 Oberwil, Suiza);

3.)

SCHILING, Hanspeter

(Falkenstrasse 12, CH-4103 Bottmingen, Suiza).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **“UN PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE OXI-(1H)-QUINOLIN-2-ONAS 5-(HALOACETIL)-8-SUSTITUIDAS”**.

Clase: C07D 215/26


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Extrado Publicación
Folio 5

RESUMEN

La invención se refiere a un proceso para preparar oxi-(1H)-quinolin-2-onas 5-(α -haloacetil)-8-sustituidas. El proceso involucra: (i) hacer reaccionar (a) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación y un ácido de Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o (b) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación para formar 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, *in situ*, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o (c) 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis para formar 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; (ii) hacer reaccionar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparada en el Paso (i) con un compuesto que tiene la Fórmula RL en la presencia de una base y un solvente para formar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida, en donde R es un grupo protector y L es un grupo saliente, y (iii) hacer reaccionar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida con un agente de halogenación en la presencia de un solvente, para formar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida.

* * * * *

UN PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE OXI-(1H)-
QUINOLIN-2-ONAS 5-(HALOACETIL)-8-SUSTITUIDAS

La presente invención se refiere a un proceso para
5 la preparación de 5-(α -haloacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-
2-onas, tales como 5-(α -cloroacetil)-8-benciloxi-(1H)-
quinolin-2-ona, que son intermediarios útiles a partir de los
cuales se preparan las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-
ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

10 Las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-
hidróxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona son agonistas del
adrenoceptor selectivo- β con una potente actividad
broncodilatadora. Por ejemplo, el maleato de 5-[(R)-2-(5,6-
dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-
15 ,2-ona es especialmente útil para el tratamiento de asma y de
enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). En adición,
se ha demostrado que la sal de maleato tiene una duración
de acción muy larga *in vitro* e *in vivo*.

En un primer aspecto, la presente invención
20 proporciona un proceso para la preparación de oxi-(1H)-
quinolin-2-onas 5-(α -haloacetil)-8-sustituidas, el cual
comprende:

(a) hacer reaccionar:

(i) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un
25 agente de acilación y un ácido de Lewis, para formar la 5-

acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o

(ii) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación para formar la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, *in situ*, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o

(iii) 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis, para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona;

(b) hacer reaccionar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparada en el Paso (a) con un compuesto que tiene la Fórmula RL en la presencia de una base y un solvente, para formar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida, en donde R es un grupo protector y L es un grupo saliente; y

(c) hacer reaccionar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida con un agente de halogenación en la presencia de un solvente, para formar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida.

Este proceso proporciona la 5-(α -cloroacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona en una alta selectividad y rendimiento, y minimiza o elimina la formación de regioisómeros, tales como 7-acetil-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona-(1H).

En una modalidad de la invención, el Paso (a) de

preferencia involucra hacer reaccionar la 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación y un ácido de Lewis para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

En otra modalidad de la invención, el Paso (a) de preferencia involucra hacer reaccionar la 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación para formar la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, *in situ*, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

En una modalidad adicional de la invención, el Paso (a) de preferencia involucra hacer reaccionar la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis, para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

Los términos utilizados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

"Halo" o "halógeno", como se utiliza en la presente, denota un elemento que pertenece al grupo 17 (anteriormente el grupo VII) de la Tabla Periódica de los Elementos, el cual puede ser, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, o yodo. De preferencia, halo o halógeno es cloro, bromo, o yodo.

"Grupo alifático de 1 a 18 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota un grupo alifático que tiene de 1 a 18 átomos de carbono. De preferencia, el grupo alifático de 1 a 18 átomos de carbono es etilo, propilo, o butilo.

"Grupo aromático de 4 a 18 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota un grupo aromático que tiene de 4 a 18 átomos de carbono.

5 "Alquilo", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena recta o ramificada, que puede ser, por ejemplo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo de
10 cadena recta o ramificada, hexilo de cadena recta o ramificada, heptilo de cadena recta o ramificada, nonilo de cadena recta o ramificada, o decilo de cadena recta o ramificada. De preferencia, alquilo es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Arilo", como se utiliza en la presente, denota arilo
15 de 6 a 14 átomos de carbono, de preferencia arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y puede estar, por ejemplo, sustituido por cuando menos un grupo seleccionado a partir de mercapto, dialquil-amino, nitro, alcoxilo, halógeno, ceto, ciano, o una combinación. De preferencia, arilo es fenilo.

20 "Alcoxilo", como se utiliza en la presente, denota alcoxilo de cadena recta o ramificada, y puede ser, por ejemplo, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal, isobutoxi, butoxilo secundario, butoxilo terciario, o
25 pentoxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo, noniloxilo, o

deciloxilo de cadena recta o ramificada. De preferencia, alcoxilo es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alquenilo", como se utiliza en la presente, denota alquenilo de cadena recta o ramificada, el cual puede ser, por ejemplo, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, isobutenilo, o pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, o decenilo de cadena recta o ramificada. El alquenilo preferido es alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono.

"Cicloalquilo", como se utiliza en la presente, denota cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono que tiene de 3 a 8 átomos de carbono del anillo, y puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido por 1, 2, o más grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular grupos metilo. De preferencia, cicloalquilo es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

"Benzocicloalquilo", como se utiliza en la presente, denota cicloalquilo, por ejemplo uno de los grupos cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono mencionados anteriormente en la presente, unido en dos átomos de carbono adyacentes a un anillo de benceno. De preferencia, benzocicloalquilo benzo-cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, en especial benzociclo-hexilo (tetrahidro-naftilo).

"Cicloalquilalquilo", como se utiliza en la presente, denota 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 del anillo, y puede ser, por ejemplo, uno de los grupos alquilo de 1 a 10 átomos de carbono mencionados anteriormente en la presente, en particular uno de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, sustituido por uno de los grupos cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono mencionados anteriormente en la presente. De preferencia, cicloalquilalquilo es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Aralquilo", como se utiliza en la presente, denota 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 de carbono mencionados anteriormente en la presente, en particular uno de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, sustituido por fenilo, tolilo, xililo, o naftilo. De preferencia, aralquilo es fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular bencilo ó 2-fenil-etilo.

"Heterocíclico", como se utiliza en la presente, denota un grupo heterocíclico monovalente que tiene hasta 20 átomos de carbono, y 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

teniendo el grupo opcionalmente un grupo alquilo, alquil-carbonilo, hidroxialquilo, alcoxi-alquilo, o aralquilo unido a un átomo de carbono o de nitrógeno del anillo, y estando enlazado con el resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo, y puede ser, por ejemplo, un grupo, de preferencia un grupo monocíclico, con un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre, tal como pirrilo, piridilo, piperidilo, furilo, tetrahidrofurilo, o tienilo, o un grupo, de preferencia un grupo monocíclico, con dos heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como imidazolilo, pirimidinilo, piperazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo. De preferencia, heterocíclico es un grupo monocíclico que tiene 5 ó 6 átomos del anillo y uno o dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, en el anillo, y está opcionalmente sustituido sobre un átomo de nitrógeno del anillo por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, o fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Heteroaralquilo", como se utiliza en la presente, denota heteroaralquilo de cadena recta o ramificada, por ejemplo uno de los grupos alquilo de 1 a 10 átomos de carbono mencionados anteriormente en la presente, sustituido por uno o más grupos heterocíclicos.

"Haloalquilo", como se utiliza en la presente,

denota 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 en la presente, sustituido por uno o más, por ejemplo uno, dos, ó tres átomos de halógeno, de preferencia átomos de flúor o cloro. De una manera preferible, haloalquilo es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por uno, dos, ó tres átomos de flúor o cloro.

"Grupo sililo sustituido", como se utiliza en la presente, denota de preferencia un grupo sililo sustituido con cuando menos un grupo alquilo como se define en la presente.

A través de toda esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o variaciones, tales como "comprende" o "comprendiendo", se entenderá que implica la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, el cual comprende:

(a) hacer reaccionar:

(i) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un

:

agente de acilación y un ácido de Lewis, para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o

(ii) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación para formar la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, *in situ*, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o

(iii) 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis, para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona;

(b) hacer reaccionar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparada en el Paso (i) con un compuesto que tiene la Fórmula RL en la presencia de una base y un solvente, para formar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida, en donde R es un grupo protector y L es un grupo saliente;

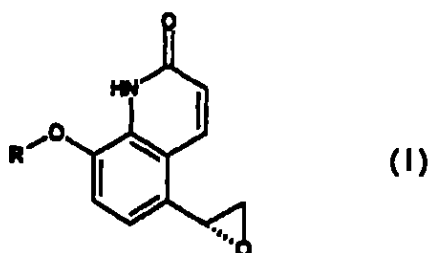
(c) hacer reaccionar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida con un agente de halogenación en la presencia de un solvente, para formar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida;

(d) hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida con un agente reductor en la presencia de un catalizador quiral, para formar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida;

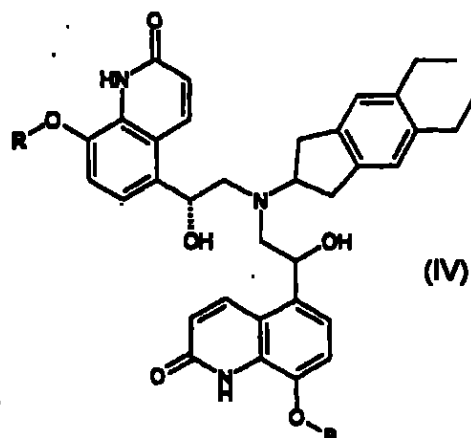
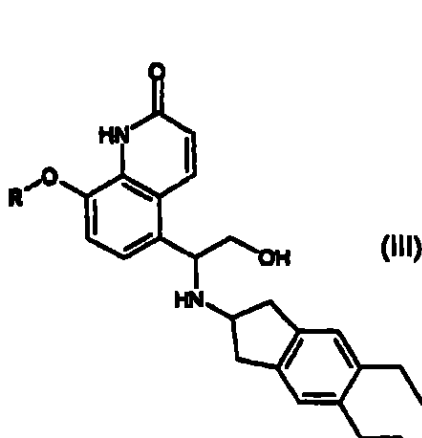
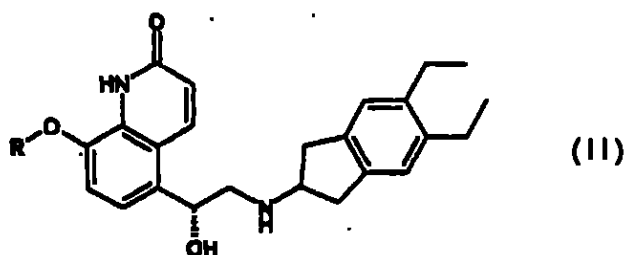
(e) tratar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-

quinolin-2-ona 8-sustituida con una base en la presencia de un solvente, para formar la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida;

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



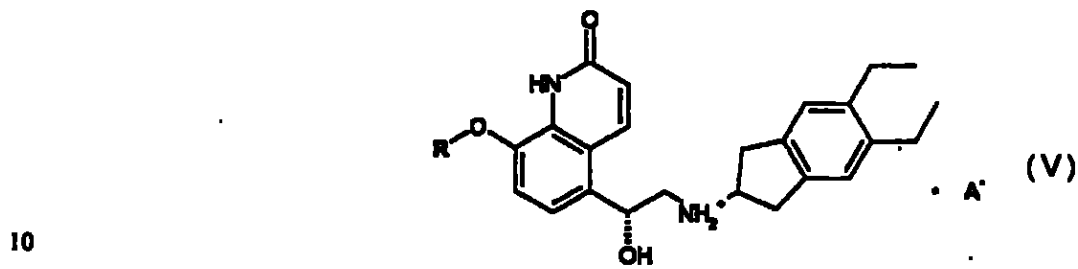
con 2-amino-(5,8-dietil)-indano, para formar una mezcla de reacción que contiene los compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III), y (IV):



en donde R es un grupo protector;

(g) tratar la mezcla de reacción preparada en el Paso (f) con un ácido en la presencia de un solvente, para formar una sal correspondiente;

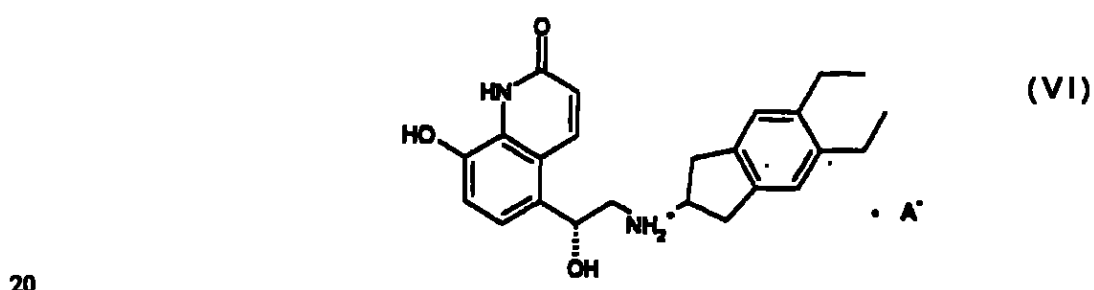
5 (h) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula (V):



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

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

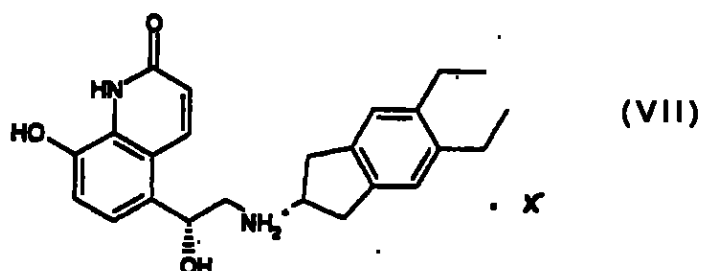
15



en donde A⁻ es un anión; y

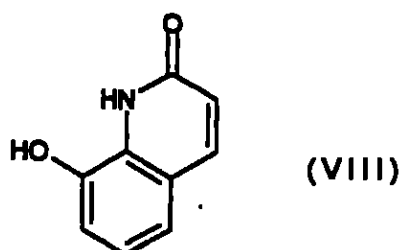
(j) tratar la sal que tiene la Fórmula (VI) con un ácido en la presencia de un solvente, para formar la sal de 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (VII):

25

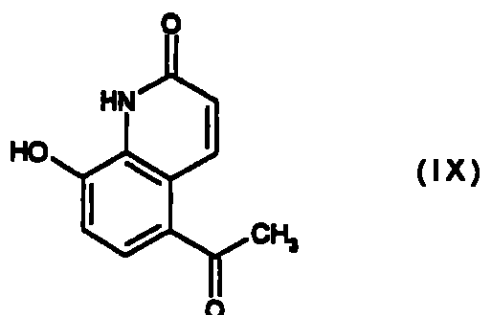


en donde X^- es un anión.

La 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona tiene la Fórmula (VIII):



La 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona tiene la Fórmula (IX):



De preferencia, el agente de acilación es anhídrido acético o cloruro de acetilo.

De una manera preferible, el agente de acilación está presente en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente molar a aproximadamente 1.5 equivalentes

molares, de una manera más preferible en aproximadamente 1.05 equivalentes molares, basándose en los equivalentes molares de la 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

El ácido de Lewis de preferencia se selecciona a partir de trifluoruro de boro (BF_3), cloruro de aluminio (AlCl_3), y tetracloruro de titanio (TiCl_4). De una manera más preferible, el ácido de Lewis es cloruro de aluminio. También se puede utilizar una combinación de ácidos de Lewis.

El ácido de Lewis está presente en una cantidad de más de dos equivalentes molares, basándose en los equivalentes molares de la 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, o en los equivalentes molares de la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona. De preferencia, el ácido de Lewis está presente en una cantidad de aproximadamente 3 equivalentes molares a aproximadamente 5 equivalentes molares, más preferiblemente de aproximadamente 3.2 equivalentes molares a aproximadamente 4 equivalentes molares.

En una modalidad de la invención, el Paso (a) se conduce en la presencia de un solvente. En otra modalidad de la invención, el Paso (a) se conduce en ausencia de un solvente y en la presencia de un compuesto iónico. El compuesto iónico es un líquido iónico o un haluro alcalino.

De preferencia, se utiliza un solvente en el Paso (a). El solvente es de preferencia un solvente compatible con las condiciones de Friedel-Craft. Estos solventes son bien

conocidos por los expertos en la materia, e incluyen cloruro de metileno, dicloruro de 1,2-etileno, clorobenceno, o-diclorobenceno, hidrocarburos alifáticos de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo iso-octano, heptano, y combinaciones de los mismos. También se puede utilizar una combinación de solventes. Un solvente preferido para utilizarse en el Paso (a) es el o-diclorobenceno.

El Paso (a) se puede conducir en ausencia de un solvente y en la presencia de un compuesto iónico seleccionado a partir de un haluro alcalino y un líquido iónico. El haluro alcalino de preferencia se selecciona a partir de cloruro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de litio, y bromuro de litio. De una manera más preferible, el haluro alcalino es cloruro de sodio. También se puede utilizar una combinación de haluros alcalinos.

Los líquidos iónicos se caracterizan por un catión positivamente cargado y un anión negativamente cargado. En general, cualquier sal fundida o mezcla de sales fundidas se considera como un líquido iónico. Los líquidos iónicos típicamente no tienen esencialmente ninguna presión de vapor, tienen buenas características de transferencia de calor, son estables sobre un amplio intervalo de temperatura, y son capaces de disolver un amplio intervalo de materiales en altas concentraciones. Como se utiliza en la presente, "esencialmente ninguna presión de vapor" significa que el

líquido iónico exhibe una presión de vapor menor a aproximadamente 1 mm/Hg a 25°C, de preferencia menor a aproximadamente 0.1 mm/Hg a 25°C.

Con respecto al tipo de líquido iónico, existe una amplia variedad de posibilidades. Sin embargo, los líquidos iónicos preferidos son líquidos a temperaturas relativamente bajas. De preferencia, el líquido iónico tiene un punto de fusión menor a 250°C, más preferiblemente menor a 100°C. De una forma más preferible, el líquido iónico tiene un punto de fusión menor a 30°C, y es líquido a temperatura ambiente. De preferencia, el líquido iónico tiene una viscosidad menor a 500 centipoise (cP), más preferiblemente menor a 300 cP, y de una manera muy preferible menor a 100 cP, como se determina a 25°C.

El catión presente en el líquido iónico puede ser una sola especie o una pluralidad de diferentes especies. Ambas modalidades pretenden ser abarcadas, a menos que se especifique de otra manera, por el uso de la expresión singular "catión". Los cationes del líquido iónico incluyen cationes orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de los cationes incluyen cationes que contienen nitrógeno cuaternario, cationes de fosfonio, y cationes de sulfonio.

Los cationes que contienen nitrógeno cuaternario no están particularmente limitados, y abarcan cationes que contienen nitrógeno cuaternario cíclicos, alifáticos y

aromáticos. De preferencia, el catión que contiene nitrógeno cuaternario es un N-alquil-piridinio, un dialquil-imidazolio, o un alquil-amonio de la fórmula $R'_{4-x}NH_x$, en donde x es de 0 a 3, y cada R' es independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 18 átomos de carbono. Se cree que los cationes asimétricos pueden proporcionar temperaturas de fusión más bajas. Los cationes de fosfonio no están particularmente limitados, y abarcan los cationes de fosfonio cíclicos, alifáticos y aromáticos. De preferencia, los cationes de fosfonio incluyen aquéllos de la fórmula $R''_{4-x}PH_x$, en donde x es de 0 a 3, y cada R'' es un grupo alquilo o arilo, tal como un grupo alquilo que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, o un grupo fenilo. Los cationes de sulfonio no están particularmente limitados, y abarcan cationes de sulfonio cíclicos, alifáticos y aromáticos. De preferencia, los cationes de sulfonio incluyen aquéllos de la Fórmula $R'''_{3-x}SH_x$, en donde x es de 0 a 2, y cada R''' es un grupo alquilo o arilo, tal como un grupo alquilo que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, o un grupo fenilo. Los cationes preferidos incluyen 1-hexil-piridinio, amonio, imidazolio, 1-etil-3-metil-imidazolio, 1-butil-3-metil-imidazolio, fosfonio, y N-butil-piridinio.

El anión utilizado en el líquido iónico no está particularmente limitado, e incluye aniones orgánicos e inorgánicos. En general, el anión se deriva a partir de un

ácido, en especial un ácido de Lewis. Los aniones son normalmente haluros de metales, como se describen con mayor detalle más adelante, fluoruros de boro o de fósforo, alquil-sulfonatos, incluyendo alquil-sulfonatos fluorados, tales como nonafluoro-butan-sulfonato; y aniones de ácidos carboxílicos, tales como trifluoro-acetato y heptafluoro-butanoato. El anión es de preferencia Cl^- , Br^- , NO_2^- , NO_3^- , AlCl_4^- , BF_4^- , PF_6^- , CF_3COO^- , CF_3SO_3^- , $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$, OAc^- , CuCl_3^- , GaBr_4^- , GaCl_4^- , y SbF_6^- .

Los ejemplos de los líquidos iónicos incluyen, pero no se limitan a, sales de imidazolio, sales de piridinio, sales de amonio, sales de fosfonio, y sales de sulfonio. Las sales de imidazolio preferidas tienen la Fórmula (X):

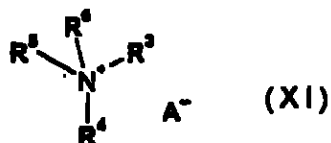


en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alifático de 1 a 18 átomos de carbono y un grupo aromático de 4 a 18 átomos de carbono; y

A^- es un anión.

Las sales de amonio preferidas tienen la Fórmula (XI):



en donde:

5 R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alifático de 1 a 18 átomos de carbono y un grupo aromático de 4 a 18 átomos de carbono; y

A^- es un anión.

10 De preferencia, R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en etilo, propilo, y butilo.

Las sales de fosfonio preferidas tienen la Fórmula (XII):



en donde:

R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en un grupo alifático de 1 a 18 átomos de carbono, y un grupo aromático de 4 a 18 átomos de carbono; y

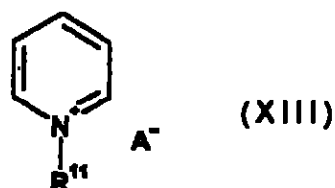
20

A^- es un anión.

De preferencia, R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en etilo y butilo.

25

Las sales de piridinio preferidas tienen la Fórmula (XIII):



en donde:

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en un grupo alifático de 1 a 18 átomos de carbono, y un grupo aromático de 4 a 18 átomos de carbono; y

A^- es un anión.

De preferencia, R^{11} es etilo o butilo.

Los ejemplos específicos de los líquidos iónicos incluyen, pero no se limitan a, hexafluoro-fosfato de 1-butil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-hexil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-octil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-decil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-dodecil-3-metil-imidazolio, bis((trifluoro-metil)-sulfonil)-imidato de 1-etil-3-metil-imidazolio, bis((trifluoro-metil)-sulfonil)-amida de 1-hexil-3-metil-imidazolio, tetrafluoro-borato de 1-hexil-piridinio, tetrafluoro-borato de 1-octil-piridinio, tetrafluoro-borato de 1-butil-3-metil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-etil-imidazolio, cloruro de 1-etil-3-butil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-butil-imidazolio, bromuro de 1-metil-3-butil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-propil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-hexil-imidazolio,

cloruro de 1-metil-3-octil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-decil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-dodecil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-hexadecil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-octadecil-imidazolio, cloruro de 1-metil-3-octadecil-imidazolio, bromuro de etil-piridinio, cloruro de etil-piridinio, dibromuro de etilen-piridinio, dicloruro de etilen-piridinio, cloruro de butil-piridinio, y bromuro de bencil-piridinio.

Los líquidos iónicos preferidos son trifluoro-acetato de 1-etil-3-metil-imidazolio, trifluoro-acetato de 1-butil-3-metil-imidazolio, trifluoro-acetato de 1-etil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-butil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-octil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-hexil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-butil-3-metil-imidazolio, tetrafluoro-borato de 1-butil-3-metil-imidazolio, tetrafluoro-borato de 1-etil-3-metil-imidazolio, bromuro de 1-octil-3-metil-imidazolio, trifluoro-sulfonato de 1-etil-3-metil-imidazolio, trifluoro-sulfonato de 1-butil-3-metil-imidazolio, trifluorometan-sulfonato de 1-butil-3-metil-imidazolio, trifluorometan-sulfonato de 1-etil-3-metil-imidazolio, y bis-(trifluorometan-sulfonil)-imidato de 1-etil-3-metil-imidazolio. De una manera más preferible, el líquido iónico se selecciona a partir de trifluoro-sulfonato de 1-etil-3-metil-imidazolio, cloruro de 1-butil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-octil-3-metil-imidazolio, y hexafluoro-fosfato de 1-hexil-3-metil-imidazolio. También se puede

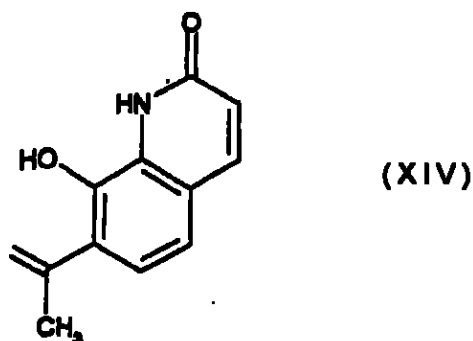
utilizar una combinación de líquidos iónicos.

Las mezclas de los compuestos iónicos y los ácidos de Lewis pueden formar líquidos reactivos a baja temperatura (ver Wasserscheid y colaboradores, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Volumen 39, páginas 3772-3789 (2000)).

De preferencia, la proporción en peso del ácido de Lewis al compuesto iónico es de aproximadamente 10 a aproximadamente 0.1, respectivamente. De una manera más preferible, la proporción del ácido de Lewis al compuesto iónico es de aproximadamente 3 a aproximadamente 1, respectivamente.

La temperatura utilizada en el Paso (a) de preferencia es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 160°C. De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 120°C; y muy preferiblemente de aproximadamente 15°C a aproximadamente 100°C.

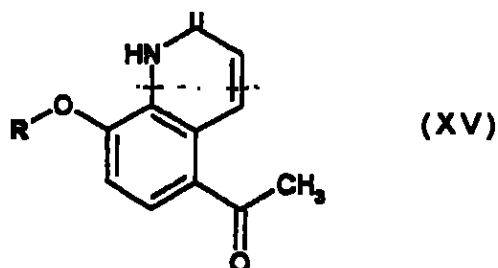
El producto de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparado en el Paso (a) también puede estar presente con 7-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (XIV):



La 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona se puede recuperar de la mezcla de reacción, y se puede purificar mediante cualquiera de las diferentes técnicas conocidas en este campo, tal como mediante cristalización o formación de una pasta en un solvente. Un solvente preferido para la formación de una pasta es el ácido acético.

En el segundo paso, Paso (b), la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que se prepara en el Paso (a), se hace reaccionar con un compuesto que tiene la Fórmula RL, en la presencia de una base y un solvente, para formar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida, en donde R es un grupo protector, y L es un grupo saliente.

La oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida tiene la Fórmula (XV):



en donde R es un grupo protector.

20 Cuando se hace referencia en la presente a grupos funcionales protegidos o a grupos protectores, los grupos protectores se pueden seleccionar de acuerdo con la naturaleza del grupo funcional, por ejemplo como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc., Tercera Edición, 1999,

25

cuya referencia también describe procedimientos adecuados para el reemplazo de grupos protectores por hidrógeno.

Los grupos protectores preferidos son los grupos protectores de fenol, los cuales son conocidos por los expertos en la materia. De una manera más preferible, el grupo protector se selecciona a partir de alquilo, alquenilo, arilo, (cicloalquil)-alquilo, aril-alquilo, cicloalquilo, y un grupo sililo sustituido. El grupo alquilo o arilo tiene de 1 a 24 átomos de carbono, más preferiblemente de 6 a 12 átomos de carbono. El grupo sililo sustituido de preferencia está sustituido con cuando menos un grupo alquilo. De una manera más preferible, el grupo protector es bencilo ó t-butil-dimetil-sililo.

De preferencia, el grupo que tiene la Fórmula RL es un haluro de alquilo, o un haluro de alquilo sustituido, tal como bromuro de α -metil-bencilo, cloruro de metilo, cloruro de bencilo, y bromuro de bencilo.

Las bases preferidas incluyen etóxido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, carbonato de cesio, piridina, y trialquil-aminas, tales como trietil-amina, tributil-amina, y N,N-di-isopropil-etil-amina. También se puede utilizar una combinación de bases. Las bases preferidas son hidróxido de potasio, carbonato de potasio, y carbonato ácido de potasio. De una manera más preferible, la

base es N,N-di-isopropil-etil-amina.

El solvente del Paso (b) de preferencia se selecciona a partir 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 alquílicos inferiores, por ejemplo alcoholes alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, y pentanol; dimetil-formamida; dialquil-cetonas, tales como acetona y metil-isobutil-cetona; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; 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 mezcla de acetona/agua. Una proporción por volumen preferida de la acetona al agua es de 10:90 a 90:10, respectivamente. De una manera más preferible, la proporción por volumen de la acetona al agua es de 20:80 a 80:20, respectivamente. De una forma muy preferible, la proporción por volumen de la acetona al agua es de aproximadamente 75:25.

La temperatura empleada en el Paso (b) de preferencia es de aproximadamente 20°C a aproximadamente 90°C. De una manera más preferible, la temperatura es de

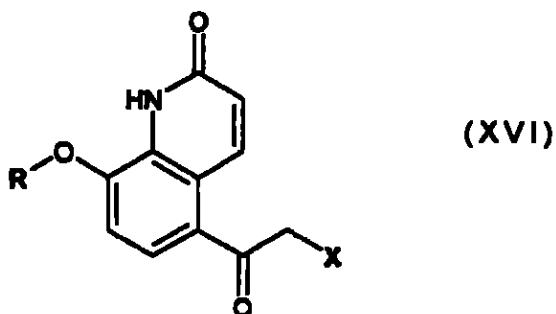
aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C; y muy preferiblemente es de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C.

La oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida es de preferencia 5-acetil-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona.

Opcionalmente, el producto de oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida se puede purificar mediante cualquiera de las diferentes técnicas conocidas en este campo, tal como mediante cristalización.

En el tercer paso, Paso (c), la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida que se prepara en el Paso (b), se hace reaccionar con un agente de halogenación en la presencia de un solvente, para formar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α-haloacetil)-8-sustituida.

La oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α-haloacetil)-8-sustituida tiene la Fórmula (XVI):



en donde:

R es un grupo protector; y

X es halógeno.

El agente de halogenación puede ser cualquier compuesto o combinación de compuestos que proporcionen un átomo de halógeno *in situ*. Los agentes de halogenación preferidos incluyen bromato de sodio y ácido bromhídrico, bromo, N-bromo-succinimida, N-cloro-succinimida, yodo, cloro, cloruro de sulfurilo, dicloro-yodato de bencil-trimetil-amonio, cloruro de cobre, tribromuro de piridinio, tribromuro de tetra-alquil-amonio, cloruro de yodo, ácido clorhídrico, y un agente oxidante, tal como oxono, peróxido de hidrógeno, y ácido monoperiftálico. También se puede utilizar una combinación de agentes de halogenación. De una manera más preferible, el agente de halogenación es dicloro-yodato de bencil-trimetil-amonio. Está dentro del alcance de la invención utilizar cloruro de sulfurilo con metanol.

El solvente utilizado en el Paso (c) de preferencia se selecciona a partir de un ácido, por ejemplo ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, y ácido propiónico; 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; dimetil-formamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterocíclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo diisopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; 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 (c) es el ácido acético.

La temperatura empleada en el Paso (c), de preferencia es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 160°C. De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C; y muy preferiblemente de aproximadamente 60°C a aproximadamente 75°C.

El producto de oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α-haloacetil)-8-sustituida, de preferencia es 5-(α-cloroacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona.

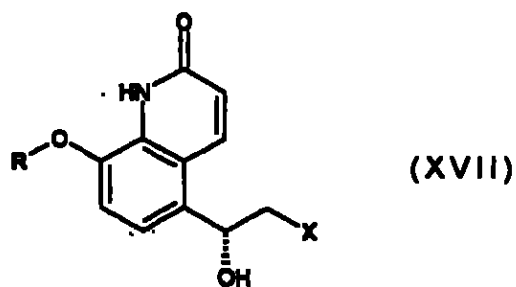
De una manera opcional, el producto de oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α-haloacetil)-8-sustituida puede purificarse mediante cualquiera de las diferentes técnicas conocidas en la materia, tal como mediante cristalización.

Como se mencionó en lo anterior, la 5-(α-haloacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-onas, por ejemplo la 5-(α-cloroacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona, son intermediarios útiles a partir de los cuales se preparan las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona. De hecho, las 5-(α-haloacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-onas son intermediarios útiles a partir de los cuales se preparan las oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas, las cuales a su vez son

intermediarios útiles a partir de las cuales se preparan las sales de 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-sustituida, se puede preparar mediante la reacción de una oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida formada en el Paso (c), con un agente reductor, en la presencia de un catalizador quiral de acuerdo con el Paso (d), para formar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida; y luego se traza la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida formada en el Paso (d) con una base en la presencia de un solvente de acuerdo con el Paso (e), para formar la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida.

Por ejemplo, en el Paso (d), la oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida se hace reaccionar con un agente reductor en la presencia de un catalizador quiral, para formar una oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de la Fórmula (XVII):

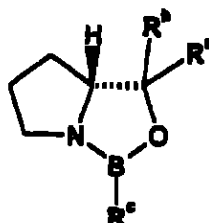


en donde R es un grupo protector; y X es halógeno.

El halógeno se selecciona a partir de bromo, cloro, flúor, y yodo. De preferencia, el halógeno es cloro.

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

5



10 en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente a partir de un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo ó aril-alifático. De preferencia, R^a y R^b se seleccionan independientemente a partir de fenilo, 4-metilfenilo, y 3,5-dimetil-fenilo. De una manera más preferible, R^a y R^b son fenilo, y

15 R^c se selecciona a partir de un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo, ó aril-alifático, el cual, en cada caso, puede estar enlazado a un polímero. De una manera más preferible, R^c es metilo.

20 R^a , R^b , y R^c de preferencia están insustituidos, pero pueden estar sustituidos, por ejemplo, por uno o más, por ejemplo 2 ó 3 residuos, por ejemplo aquéllos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, $-O-CH_2-O-$, $-CHO$, oxilo sustituido por 1 a 7 átomos de carbono, alcanoloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, 25 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, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o secundariamente alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono. Alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono es en particular alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo, 2-propenilo, ó 1-, 2-, ó 3-butenilo. Se prefiere alquenilo de 3 a 5 átomos de carbono. Alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono es en particular alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono, y es de preferencia propinilo.

Los residuos cicloalifáticos incluyen cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o secundariamente cicloalquenilo de 3 a 8 átomos de carbono. Cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono es de preferencia ciclopentilo o ciclohexilo. Cicloalquenilo de 3 a 8 átomos de carbono es cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, y es de preferencia ciclopent-2-enilo y ciclopent-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, de preferencia cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, pero en especial ciclopropil-metilo.

El residuo de arilo puede ser, por ejemplo, un residuo aromático carbocíclico o heterocíclico, en particular fenilo, o en particular un residuo mono- ó multi-cíclico

apropiado de 5 ó 6 miembros que tenga hasta 4 heteroátomos idénticos o diferentes, tales como átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, de preferencia 1, 2, 3, ó 4 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre. Los
5 residuos de heteroarilo de 5 miembros adecuados incluyen los radicales de arilo monoaza-, diaza-, triaza-, tetra-aza-, mono-oxa-, ó mono-tia-cíclicos, tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, y tienilo, mientras que los residuos de 6 miembros apropiados y
10 adecuados son, en particular, piridilo. Los residuos multi-cíclicos apropiados son antracenilo, fenantrilo, benzo-[1,3]-dioxol, o pirenilo. Un residuo de arilo puede estar mono-sustituido, por ejemplo, por NH_2 , OH , SO_3H , CHO , ó puede estar di-sustituido por OH ó CHO y SO_3H .

15 Los residuos aril-alifáticos incluyen fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenil-alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, y fenil-alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono.

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

El agente reductor que se utiliza para reducir la oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida, es de preferencia un reactivo de borano, tal como un complejo de borano-tetrahidrofurano, un complejo de borano-N,N-dietil-anilina, ó un complejo de borano-sulfuro de metilo. Se prefiere en especial un complejo de borano-tetrahidrofurano. El catalizador quiral de oxazaborolidina es de preferencia (R)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-(1H,3H)-pirrolo[1,2-c][1,3,2]-oxazaborol, también conocido como (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (Me-CBS).

De preferencia se utiliza un solvente en el Paso (d). Los solventes preferidos incluyen: 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; alquil-aminas, por ejemplo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-aminas; alcoholes alquílicos inferiores, por ejemplo alcoholes alquílicos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, y pentanol; hidrocarburos alifáticos de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo iso-octano, heptano; dimetil-formamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; solventes acuosos, tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados, tales como cloruro de

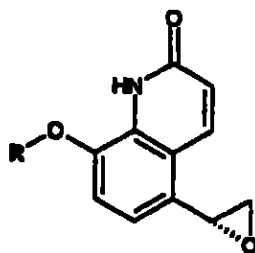
metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. El solvente preferido para utilizarse en el Paso (d) es tetrahidrofurano.

La temperatura empleada en el Paso (d) es de preferencia de aproximadamente -10°C a aproximadamente 80°C. De una manera más preferible, 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-sustituida de preferencia es 8-fenil-metoxi-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona.

De una manera opcional, el producto de oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida, se puede purificar mediante cualquiera de las diferentes técnicas conocidas en este campo, tal como mediante cristalización, y de manera opcional se puede conducir en la presencia de carbón.

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



(XIX)

39

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 es más preferiblemente carbonato de potasio.

El solvente utilizado en el Paso (e) de preferencia se selecciona a partir 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 alifáticos de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo iso-octano, heptano; dimetil-formamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; dialquil-cetonas, por ejemplo acetona, metil-isobutil-cetona; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; 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 (e) es una combinación de acetona y agua.

La temperatura utilizada en el Paso (e) de preferencia es de aproximadamente 10°C a aproximadamente

160°C. De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C; y muy preferiblemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C.

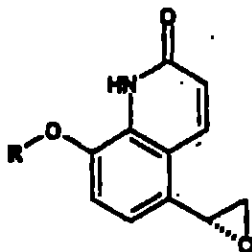
5 La oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de preferencia es 8-fenil-metoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.

De una manera opcional, el producto de oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida, se purifica
10 mediante cualquiera de las diferentes técnicas conocidas en la materia, tal como mediante cristalización.

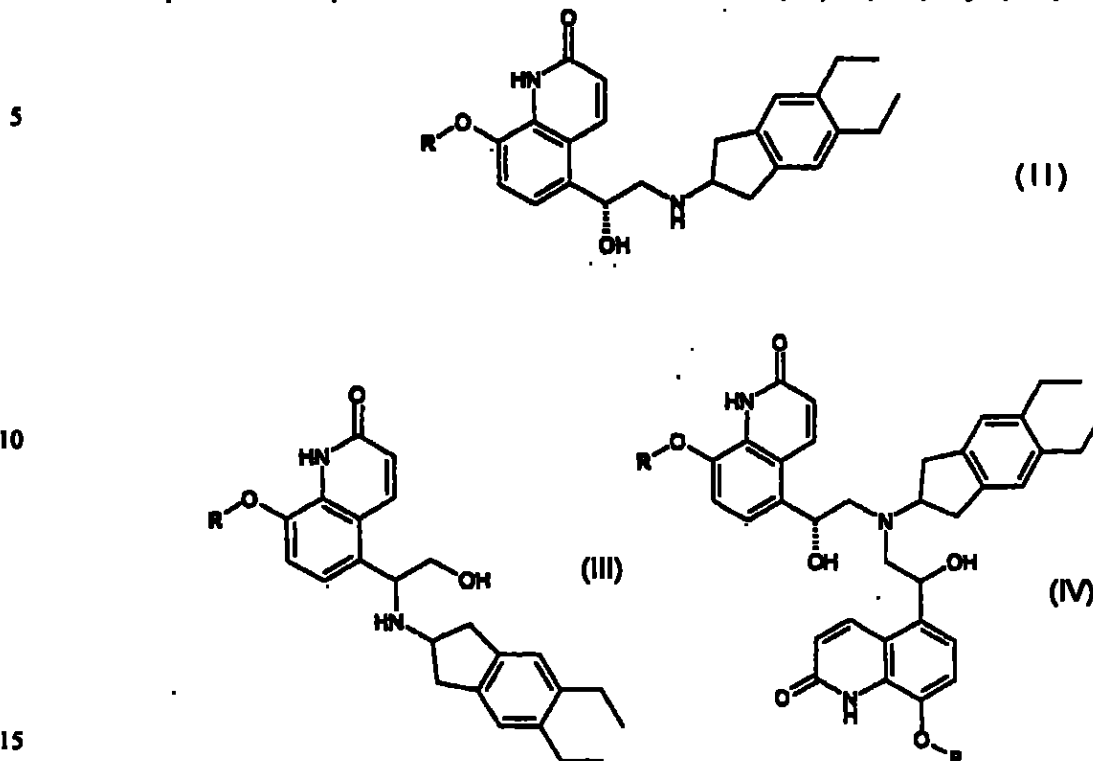
Se prefiere en especial la cristalización a partir de tolueno o acetona, y opcionalmente se puede conducir en la presencia de carbón.

15 Las oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-onas 8-sustituidas son intermediarios útiles a partir de los cuales se preparan las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona. Esto se logra llevando a cabo los Pasos (f) a (j).

20 En el Paso (f), la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida que tiene la Fórmula (I):



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



en donde R es un grupo protector.

Los grupos protectores preferidos son los grupos protectores de fenol, los cuales son conocidos por los expertos en la técnica. De una manera más preferible, el grupo protector se selecciona a partir del grupo que consiste en un grupo alquilo, arilo, alcoxilo, alquenilo, cicloalquilo, benzocicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heterocíclico, heteroaralquilo, haloalquilo, y un grupo sililo sustituido. De una manera más preferible, el grupo protector es bencilo o

terbutil-dimetil-sililo.

De preferencia, el Paso (f) se conduce en la presencia de un solvente. Los solventes preferidos 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 iso-octano, heptano; dimetil-formamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; sulfóxido de dimetilo; 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno, también conocido como tetrametilen-sulfona o como tetrametilen-sulfolano; carbonato de dialquilo, por ejemplo carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo; solventes acuosos, tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados, tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. De una manera más preferible, el solvente es 2-metoxi-etil-éter o butanol.

La temperatura utilizada en el Paso (f) es de preferencia de aproximadamente 10°C a aproximadamente 160°C. De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 120°C; y muy preferiblemente de aproximadamente 90°C a aproximadamente 120°C.

De preferencia, el Paso (f) se conduce con un exceso molar del 2-amino-(5,6-dietil)-indano con respecto a la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida. Preferiblemente, se utilizan 1.05 equivalentes molares para tres equivalentes molares de 2-amino-(5,6-dietil)-indano con respecto a la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida. De una manera más preferible, se utilizan de 1.1 equivalentes molares a 1.5 equivalentes molares de 2-amino-(5,6-dietil)-indano con respecto a la oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida.

La oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de preferencia es 8-fenil-metoxi-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-sustituida, de preferencia es 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-fenil-metoxi-(1H)-quinolin-2-ona.

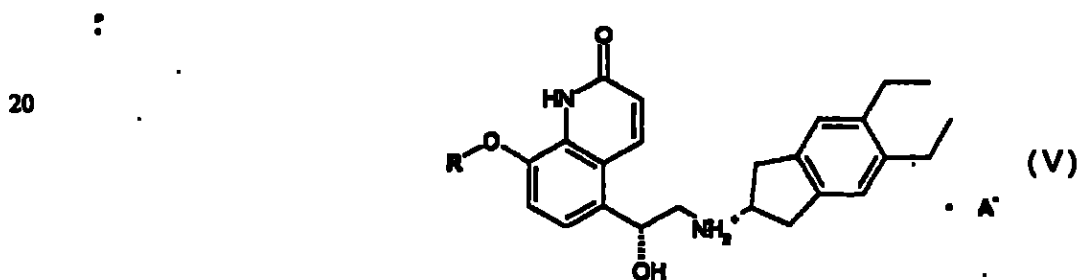
En el Paso (g), la mezcla de reacción preparada en el Paso (f) se trata con un ácido en la presencia de un solvente, para formar una sal correspondiente.

Los solventes preferidos para utilizarse en el Paso (g) 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 iso-octano, heptano; dimetil-formamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y

benceno; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; sulfóxido de dimetilo; 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno, también conocido como tetrametilen-sulfona o como tetrametilen-sulfolano; carbonato de dialquilo, por ejemplo carbonato de dimetilo y carbonato de dietilo; solventes acuosos, tales como agua; líquidos iónicos; y solventes clorados, tales como cloruro de metileno. También se puede utilizar una combinación de solventes. De una manera más preferible, el solvente es etanol.

La temperatura utilizada en el Paso (g) de preferencia es de aproximadamente -10°C a aproximadamente 160°C . De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C ; y muy preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 75°C .

En el Paso (h), se aísla y se cristaliza una sal que tiene la Fórmula (V):



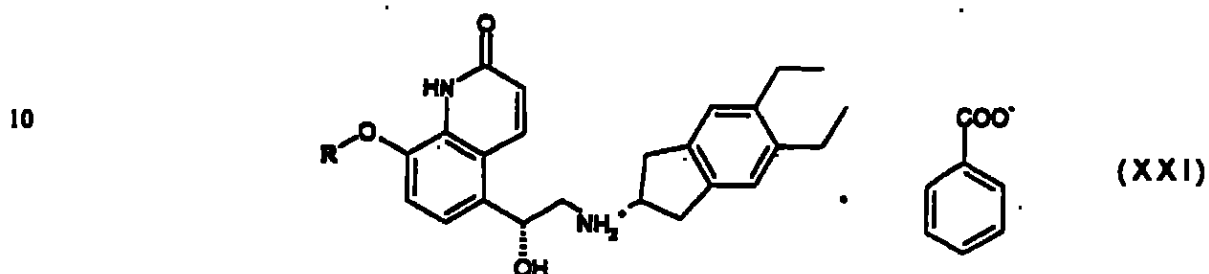
en donde R es un grupo protector, y A^- es un anión. El anión corresponde al ácido utilizado en el Paso (g). El

25

46
45

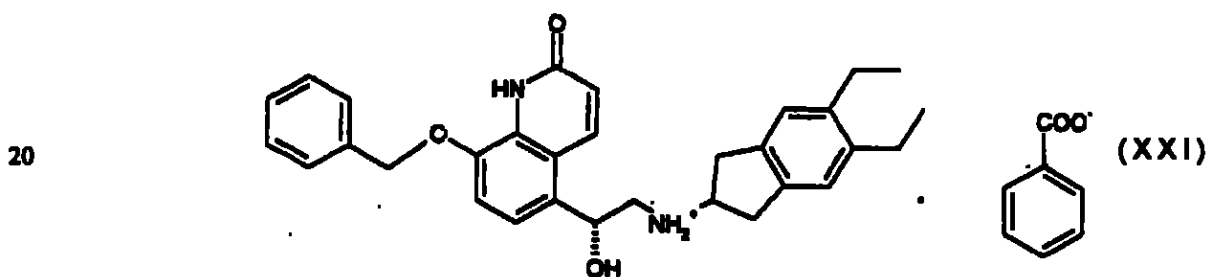
ácido utilizado en el Paso (g) de preferencia es un ácido carboxílico, tal como ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, o ácido tartárico; o un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico. De una manera más preferible, el ácido utilizado en el Paso (g) es ácido benzoico.

La sal que tiene la Fórmula (V) es de preferencia una sal de benzoato que tiene la Fórmula (XX):

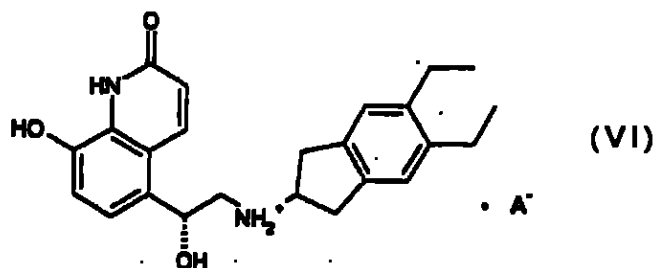


En donde R es un grupo protector.

15 De una manera más preferible, la sal de benzoato que tiene la Fórmula (XX) es una sal de benzoato que tiene la Fórmula (XXI):



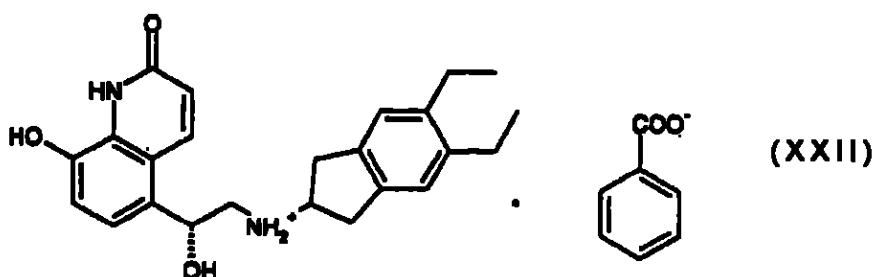
25 En el Paso (i), el grupo protector sobre la sal que tiene la Fórmula (V) se remueve en la presencia de un solvente, para formar una sal que tiene la Fórmula (VI):



5

en donde A⁻ es un anión.

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



10

La remoción de un grupo protector es conocida por los expertos en la materia, 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 sobre la sal que tiene la Fórmula (V), es mediante el tratamiento de la sal con hidrógeno en la presencia de 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 de Raney^{MR}. También se puede utilizar una combinación de catalizadores. De una manera más preferible, el catalizador es paladio sobre carbón

20

25

activado.

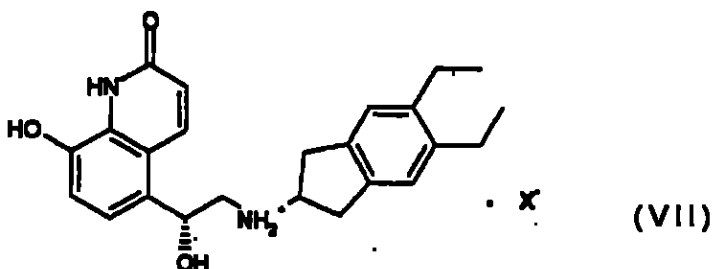
En una modalidad, en donde el grupo protector es
terbutil-dimetil-sililo, un método preferido para remover el
grupo terbutil-dimetil-sililo sobre la sal que tiene la Fórmula
s (V), es mediante el tratamiento de la sal con fluoruro de
terbutil-amonio o fluoruro de potasio.

El solvente utilizado en el Paso (i) de preferencia
se selecciona a partir de un acetato de alquilo, por ejemplo
acetatos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como
10 acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de butilo;
alquilo inferior-aminas, por ejemplo alquilo de 1 a 6 átomos
de carbono-aminas; alcoholes, por ejemplo alcoholes
alifáticos de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol,
etanol, propanol, butanol, y pentanol; hidrocarburos
15 alifáticos de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo iso-
octano, heptano, dimetil-formamida; hidrocarburos
aromáticos, tales como tolueno y benceno; acetonitrilo;
heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por
ejemplo di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter;
20 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. De una manera más preferible, el solvente es
25 ácido acético o 2-propanol.

La temperatura utilizada en el Paso (i) de preferencia es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 50°C; y muy preferiblemente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C.

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

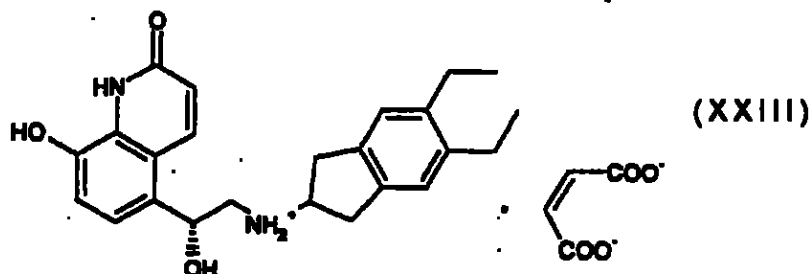
En el Paso (j), la sal que tiene la Fórmula (VI) se trata con un ácido en la presencia de un solvente, para formar una sal que tiene la Fórmula (VII):



en donde X es un anión. El anión corresponde al ácido utilizado en el Paso (j). El ácido utilizado en el Paso (j) de preferencia es un ácido carboxílico, tal como ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, o ácido tartárico. De una manera más preferible, el ácido utilizado en el Paso (j) es ácido maleico.

La sal que tiene la Fórmula (VII) es de preferencia maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-

etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (XXIII):



El solvente utilizado en el Paso (j) de preferencia se selecciona a partir 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, isopropanol, butanol, y pentanol; dimetil-formamida; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno; dialquil-cetonas, por ejemplo acetona y metil-isobutil-cetona; acetonitrilo; heterociclos, tales como tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; un ácido, tal como ácido acético 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. De una manera más preferible, el solvente es etanol.

10
15
20

La temperatura utilizada en el Paso (j) de preferencia es de aproximadamente 0°C a aproximadamente

25

70°C. De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 60°C; y muy preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C.

5 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

10 Preparación de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona

Se suspende cloruro de aluminio (93.3 gramos, 700 milimoles, 3.5 equivalentes) en 1,2-diclorobenceno (320 mililitros). La suspensión se mantiene a 20-25°C, y se agrega 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (32.24 gramos, 200 milimoles, 15 1.0 equivalentes) en cinco porciones (40 minutos, IT máxima 25°C). Se agrega lentamente anhídrido acético (21.4 gramos, 210 milimoles, 1.05 equivalentes) (30 minutos, IT máxima 20°C), y se enjuaga el embudo de adición con una pequeña cantidad de 1,2-diclorobenceno. La suspensión se agita 20 durante 30 minutos a 20-25°C. El control de HPLC revela una conversión completa hasta la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona. La mezcla se calienta a una IT = 80°C mientras se purga el espacio superior con una corriente de nitrógeno. El desprendimiento de HCl se nota al alcanzar una IT = 40°C. La 25 mezcla de reacción se agita durante 1 hora a la IT = 80°C. El

control de HPLC revela una conversión casi completa hasta la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (3.1 por ciento de intermediario de O-acetilo, 10.8 por ciento del isómero-orto). La mezcla de reacción se vierte caliente (80°C) sobre agua (800 mililitros). Se agrega agua (100 mililitros) al recipiente de reacción, y se lleva hasta la temperatura de reflujo. Después de 15 minutos a la temperatura de reflujo, la suspensión se agrega a la suspensión de apagado anterior. La mezcla se mantiene durante 15 minutos a una IT = 80°C, y luego se filtra caliente. El producto amarillo se enjuaga con agua (200 mililitros, 2 veces, 50°C), se enjuaga con acetona (50 mililitros), y luego se seca durante la noche al vacío a 70°C. Rendimiento: 33.32 gramos (82.0 por ciento). Pureza: 95-97 por ciento.

15

Ejemplo 2

Preparación y purificación de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona

La 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (32.24 gramos, 200 milimoles, 1.0 equivalentes) se suspende en 1,2-diclorobenceno (300 mililitros). La suspensión se mantiene a 20-25°C, y se agrega en porciones cloruro de aluminio (93.3 gramos, 700 milimoles, 3.5 equivalentes) (30 minutos, IT máxima 25°C). Se agrega lentamente anhídrido acético (21.4 gramos, 210 milimoles, 1.05 equivalentes) (30 minutos, IT

25

máxima 20°C), y se enjuaga el embudo de adición con una pequeña cantidad de 1,2-dicloro-benceno. La suspensión se agita durante 30 minutos a 20-25°C. El control de HPLC revela una conversión completa hasta la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona. La mezcla se calienta a una IT = 80°C, mientras que se purga el espacio superior con una corriente de nitrógeno. El desprendimiento de HCl se nota al alcanzar una IT = 40°C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a una IT = 80°C. El control de HPLC revela una conversión casi completa hasta la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona (1.8 por ciento del intermediario de O-acetilo, 7.2 por ciento del isómero-orto). La mezcla de reacción se calienta a una IT = 90°C, y se vierte caliente (90°C) sobre agua (645 mililitros). Se agrega agua (100 mililitros) al recipiente de reacción, y se lleva hasta la temperatura de reflujo. Después de 15 minutos a la temperatura de reflujo, la suspensión se agrega a la suspensión de apagado anterior. La mezcla se mantiene durante 15 minutos a una IT = 80°C, y se filtra caliente. El producto amarillo se enjuaga con agua (200 mililitros, 2 veces, 50°C). El producto crudo (70.1 gramos) se suspende en ácido acético (495 mililitros), y la suspensión se calienta a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. La suspensión se enfría hasta una IT = 20°C, y luego se filtra. El producto se lava con ácido acético/agua, 1/1 (60 mililitros), y se lava con agua (100 mililitros, 5 veces) antes

54
53

de secarse a 70°C al vacío, para dar el compuesto del título en un rendimiento del 75 por ciento (31.48 gramos), y con una pureza del 99.9 por ciento.

5 **Ejemplo 3**

Preparación de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona

La 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona se prepara de acuerdo con el procedimiento estipulado en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizan tres equivalentes de
10 cloruro de aluminio en lugar de 3.5 equivalentes de cloruro de aluminio. El rendimiento del compuesto del título es de aproximadamente el 84 por ciento.

Ejemplo 4

15 **Preparación de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona a partir de 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona**

La 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona (6.1 gramos, 30 milimoles, 1.0 equivalentes) se suspende en 1,2-dicloro-
benceno (80 mililitros). La suspensión se calienta a 80°C, y
20 se agrega en porciones cloruro de aluminio (12.0 gramos, 90 milimoles, 3.0 equivalentes). La reacción se agita durante 1 hora a una IT = 80°C. El control de HPLC revela una conversión casi completa hasta la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-
quinolin-2-ona. La mezcla de reacción se vierte caliente
25 (80°C) sobre agua (100 mililitros). Se agrega agua (30

mililitros) al recipiente de reacción, y luego se lleva a la temperatura de reflujo. Después de 15 minutos a la temperatura de reflujo, la suspensión se agrega a la suspensión de apagado anterior. La mezcla se mantiene
5 durante 15 minutos a una IT = 80°C, y luego se filtra caliente. El producto amarillo se enjuaga con agua (50 mililitros, 2 veces, 50°C), y luego se seca durante la noche al vacío a 80°C. Rendimiento: 4.32 gramos (79.0 por ciento). Pureza: 95 por ciento.

10

Ejemplo 5

Preparación de 5-acetil-8-bencilloxi-(1H)-quinolin-2-ona

La 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona cruda (8.13 gramos, 40 milimoles, 1.0 equivalentes) se agrega a la
15 N,N-di-isopropil-etil-amina (6.46 gramos, 50 milimoles, 1.25 equivalentes) y acetona (64 mililitros). La suspensión se calienta a la temperatura de reflujo, y se agrega agua (8.2 mililitros). Se agrega por goteo bromuro de bencilo (7.52 gramos, 44 milimoles, 1.10 equivalentes), y la reacción se
20 mantiene durante 6 a 7 horas a la temperatura de reflujo, hasta que haya reaccionado todo el material de partida. Se agrega agua (20 mililitros) a una IT = 58°C, y la mezcla se enfría a 20-25°C. El producto se filtra, se lava con acetona/agua (1/1, 8.5 mililitros, 2 veces), y luego con agua
25 (8 mililitros, 4 veces). El producto crudo se seca durante la

56
57

noche al vacío (60°C). Rendimiento: 10.77 gramos (91.7 por ciento). Pureza del producto crudo: 99.5 por ciento. El producto se puede recrystalizar a partir de acetona/agua.

5 **Ejemplo 6**

Preparación de 5-(α -cloro-acetil)-8-(fenil-metoxi)-(1H)-quinolin-2-ona

Un matraz de 3 litros, de cuatro cuellos, equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, y
10 condensador de reflujo, se carga con 40 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-acetil-(1H)-quinolin-2-ona, y 800 mililitros de ácido acético, bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución amarilla se le agregan 94.93 gramos de dicloro-yodato de bencil-trimetil-amonio, y 400 mililitros de ácido acético. La
15 suspensión resultante se calienta con agitación hasta una temperatura interna de 65-70°C. La mezcla se agita a esta temperatura interna hasta que un control en el proceso muestre una conversión completa hasta la 5-cloro-acetil-8-fenil-metoxi-(1H)-quinolin-2-ona. Luego la mezcla se enfría a
20 una temperatura interna de 40-45°C. Dentro de 30 a 60 minutos, se agregan 600 mililitros de agua. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 a 60 minutos, y luego se filtra. El residuo sólido se lava con 200 mililitros de agua en varias porciones, y luego se agrega a
25 2,000 mililitros de acetato de etilo en un matraz de cuatro

cuellos, de 3 litros, equipado con un agitador mecánico, termómetro, y condensador de reflujo. Esta mezcla se calienta a reflujo, y se pone a reflujo durante 15 minutos. La mezcla se enfría a una temperatura interna de 0-2°C, y se
5 agita a esta temperatura interna durante 2 horas. La mezcla se filtra y se lava con 250 mililitros de agua en varias porciones, y se seca durante la noche en una secadora al vacío a 60°C, para dar el compuesto del título con un rendimiento de 39.64 gramos.

10

Ejemplo 7

Preparación de 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxietil)-(1H)-quinolin-2-ona

Un matraz de cuatro cuellos, de 3 litros, seco,
15 equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, y condensador de reflujo, se carga con 50 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-(α -cloro-acetil)-(1H)-quinolin-2-ona, y 600 mililitros de tetrahidrofurano seco bajo N₂. Luego se agregan
15 mililitros de una solución 1 molar de (R)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-(1H,3H)-pirrolo-[1,2-c][1,3,2]-oxazaborol en
20 tolueno. La mezcla se enfría a una temperatura interna de 0-2°C, y mientras se mantiene una temperatura interna de 0-2°C, se agregan 153 mililitros de una solución 1 molar de BH₃ en tetrahidrofurano durante 1 a 2 horas. La reacción se agita
25 durante otra hora a una temperatura interna de 0-2°C, y

58
57

luego se apaga mediante la adición de 65 mililitros de metanol. La solución resultante se calienta a 25°C, y se concentra hasta un volumen de 250 mililitros (50°C/200 mbar). A este concentrado se le agrega una mezcla de 713 mililitros de agua y 37 gramos de HCl al 37 por ciento. Durante la adición, se precipita la 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona como una precipitación casi incolora. La suspensión resultante se agita durante 30 minutos a 25°C, se filtra, y se lava con 220 mililitros de agua en varias porciones. El secado en una secadora al vacío a 50°C durante 12 horas, da como resultado 47.41 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona como un polvo ligeramente amarillento.

15

Ejemplo 8

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

Un matraz de cuatro cuellos, de 3 litros, equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, y condensador de reflujo, se carga con 50 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona, 52.42 gramos de carbonato de potasio, 2,500 mililitros de acetona, y 25 mililitros de agua. La mezcla se calienta con agitación a reflujo. El reflujo se mantiene durante 5 a 10

25

horas, hasta que un control en el proceso muestre una conversión completa de la 8-fenil-metoxi-5-((R)-2-cloro-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona hasta la 8-fenil-metoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. Cuando se termina la reacción, la mezcla de reacción caliente (45-50°C) se filtra para remover las sales inorgánicas. El residuo se lava con varias porciones de acetona, y los lavados combinados de licor madre y acetona se concentran hasta un volumen de 450 mililitros. A la suspensión resultante se le agregan 235 mililitros de heptano a 25°C, y luego la suspensión se enfría a una temperatura interna de 0-2°C, y se agita a esta temperatura durante 2 a 3 horas. La filtración y el lavado dan como resultado la 8-fenil-metoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona cruda, la cual se recrystaliza a partir de tolueno. Esto da como resultado 36.7 gramos de la 8-(fenil-metoxi)-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona como un sólido casi incoloro.

Ejemplo 9

Preparación de benzoato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2- 20 amino)-1-hidroxi-etil]-8-fenil-metoxi-(1H)-quinolin-2-ona

Un matraz de cuatro cuellos, de 1 litro, equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, y condensador de reflujo, se carga con 30.89 gramos de 2-amino-5,6-dietil-indano y dimetil-éter de dietilenglicol. A esta solución se le agregan 36.4 gramos de 8-fenil-metoxi-5-(R)-

oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona. La suspensión resultante se calienta a una temperatura de 110°C, y se agita a esta temperatura durante 15 horas. La solución color café resultante se enfría a 70°C. A 70°C, se agregan 210 mililitros de etanol, seguidos por una solución de 30.3 gramos de ácido benzoico en 140 mililitros de etanol. La solución se enfría a 45-50°C, y se siembra. La suspensión se enfría a 0-5°C. El benzoato de 8-fenil-metoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona crudo se aísla mediante filtración, y se lava con 150 mililitros de etanol en tres porciones. La torta del filtro húmeda se purifica mediante recristalización a partir de 1,400 mililitros de etanol, lo cual da 50.08 gramos del benzoato de 8-fenil-metoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona puro como un polvo cristalino blanco.

Ejemplo 10

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

Un recipiente de hidrogenación de 1 litro se carga con 40 gramos de benzoato de 8-fenil-metoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona y 400 mililitros de ácido acético. Se agrega paladio sobre carbón al 5 por ciento (5.44 gramos), y la masa de reacción se hidrogena durante 2 a 8 horas, hasta tener una conversión

68

completa hasta la 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. La mezcla se filtra sobre un cojín de auxiliar de filtro. El filtrado se concentra a 50-60°C al vacío (100 mbar), hasta un volumen de 70 a 90 mililitros. Este residuo se disuelve en 400 mililitros de etanol, y se calienta a 50-60°C. Se agrega una solución de 11.6 gramos de ácido maleico en 24 mililitros de etanol, y la solución transparente resultante se siembra a una temperatura interna de 50°C con una suspensión de 350 miligramos de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona micronizada en 20 mililitros de isopropanol. El producto se cristaliza mediante enfriamiento lento a 0-5°C. La filtración y el lavado con 50 mililitros de etanol, seguidos por 25 mililitros de isopropanol, proporcionan 65 gramos del maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona crudo, el cual se purifica adicionalmente mediante cristalización a partir de 1.36 litros de etanol. Esto da 24.3 gramos del maleato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona puro como un polvo cristalino blanco.

Ejemplo 11

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-sustituida

Una matraz de cuatro cuellos, de 1 litro, equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, y condensador de reflujo, se carga con 30.89 gramos de 2-amino-5,6-dietil-indano y dimetil-éter de dietilenglicol. A esta solución se le agregan 36.4 gramos de 8-fenil-metoxi-5-(R)-oxiranil-1H-quinolin-2-ona. La suspensión resultante se calienta a una temperatura de 110°C, y se agita a esta temperatura durante 15 horas. La solución color café resultante se enfría a 70°C.

La reacción se conduce como sigue:

Como se determinó mediante HPLC, la mezcla de reacción contiene el 68.7 por ciento de un compuesto que tiene la Fórmula (II), el 7.8 por ciento de un compuesto que tiene la Fórmula (III), y el 12.4 por ciento de un compuesto que tiene la Fórmula (IV). La mezcla de reacción se divide en porciones iguales, y cada porción se trata individualmente con un ácido seleccionado a partir de ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, y ácido clorhídrico. Los resultados se resumen en la Tabla 1 como sigue:

63
82

TABLA 1

Sal	Pureza [% (Área)]	Rendimiento [%]
Benzoato	96	60
Maleato	98	28
Fumarato	97	48
Succinato	98	30
Tartrato	98	25
Clorhidrato	87	25

Como se estipula en la Tabla 1, el porcentaje de rendimiento se basa en la cantidad de oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituída, y la pureza se basa en la sal que tiene la Fórmula (II), y es determinada mediante HPLC.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de oxi-(1H)-quinolin-2-onas 5-(α -haloacetil)-8-sustituidas, el cual
5 comprende:

(a) hacer reaccionar:

(i) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación y un ácido de Lewis, para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o

10 (ii) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación para formar la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, *in situ*, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o

15 (iii) 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis, para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona;

(b) hacer reaccionar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparada en el Paso (a) con un compuesto
20 que tiene la Fórmula RL en la presencia de una base y un solvente, para formar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida, en donde R es un grupo protector y L es un grupo saliente; y

(c) hacer reaccionar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida con un agente de halogenación en la
25

65
64

presencia de un solvente, para formar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de acilación, el cual de preferencia es anhídrido acético o cloruro de acetilo, está presente en una cantidad de 1 equivalente molar a 1.5 equivalentes molares, basándose en los equivalentes molares de la 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el ácido de Lewis, que de preferencia es trifluoruro de boro, cloruro de aluminio, o tetracloruro de titanio, está presente en una cantidad de 3 equivalentes molares a 5 equivalentes molares, basándose en los equivalentes molares de la 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, o en los equivalentes molares de la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona.

4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el Paso (a) se conduce en la presencia de un compuesto iónico, en donde el compuesto iónico es un haluro alcalino seleccionado a partir del grupo que consiste en cloruro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de litio y bromuro de litio, o bien un líquido iónico seleccionado a partir del grupo que consiste en una sal de imidazolio, sal de piridinio, sal de amonio, sal de fosfonio, y sal de sulfonio.

66
55

5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto que tiene la Fórmula RL, se selecciona a partir del grupo que consiste en bromuro de α -metil-bencilo, cloruro de metilo, cloruro de bencilo, y bromuro de bencilo.

6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida es 5-acetil-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona.

7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el agente de halogenación se selecciona a partir del grupo que consiste en bromato de sodio y ácido bromhídrico, bromo, N-bromo-succinimida, N-cloro-succinimida, yodo, cloro, cloruro de sulfurilo, dicloro-yodato de bencil-trimetil-amonio, cloruro de cobre, tribromuro de piridinio, tribromuro de tetra-alquil-amonio, cloruro de yodo, ácido clorhídrico, y un agente oxidante, y combinaciones de los mismos.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el agente de halogenación es dicloro-yodato de bencil-trimetil-amonio.

9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida es 5-(α -cloro-acetil)-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona.

10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque, en el Paso (a), el solvente se selecciona a partir del grupo que consiste en cloruro de metileno, dicloruro de 1,2-etileno, clorobenceno, o-dicloro-benceno, hidrocarburos alifáticos de 6 a 12 átomos de carbono, y combinaciones de los mismos; en el Paso (b), el solvente se selecciona a partir del grupo que consiste en acetona, metil-isobutil-cetona, tetrahidrofurano, di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, dietilen-éter, cloruro de metileno, agua, y combinaciones de los mismos; y en el Paso (c), el solvente se selecciona a partir del grupo que consiste en ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico; acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, di-isopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, dietilen-éter, cloruro de metileno, y combinaciones de los mismos.

11. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde, en el Paso (a), la temperatura es de 0°C a 160°C; en el Paso (b), la temperatura es de 20°C a 90°C; y en el Paso (c), la temperatura es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 160°C.

12. Un proceso para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona, el cual comprende:

(a) hacer reaccionar:

(i) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación y un ácido de Lewis, para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o

5 (ii) 8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona con un agente de acilación para formar la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona, y tratar, *in situ*, la 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona; o

10 (iii) 8-acetoxi-(1H)-quinolin-2-ona con un ácido de Lewis, para formar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona;

(b) hacer reaccionar la 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparada en el Paso (i) con un compuesto
15 que tiene la Fórmula RL en la presencia de una base y un solvente, para formar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida, en donde R es un grupo protector y L es un grupo saliente;

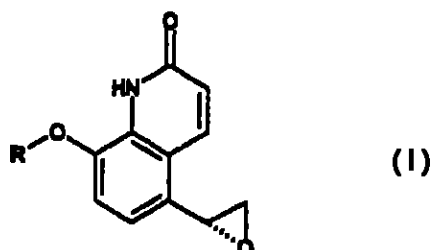
(c) hacer reaccionar la oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-acetil-8-sustituida con un agente de halogenación en la
20 presencia de un solvente, para formar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida;

(d) hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida con un agente reductor en la
25 presencia de un catalizador quiral, para formar la oxi-5-((R)-

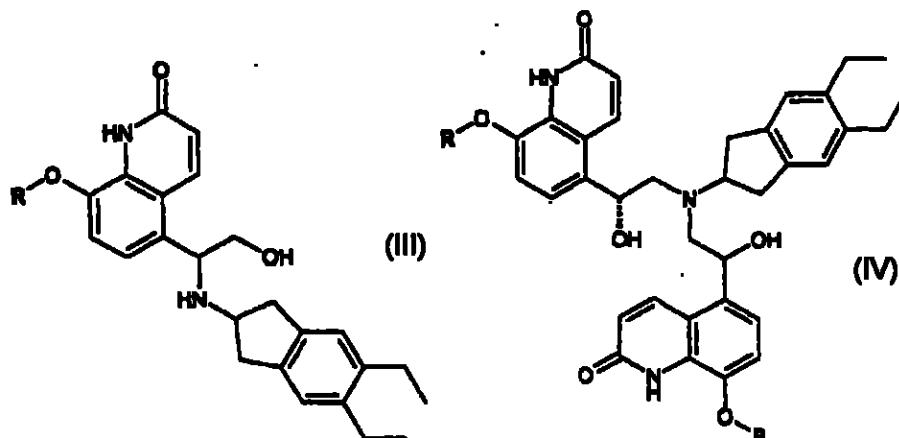
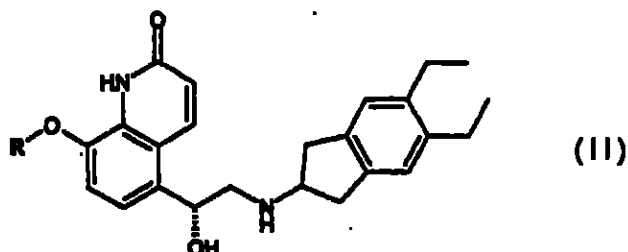
2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida;

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

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



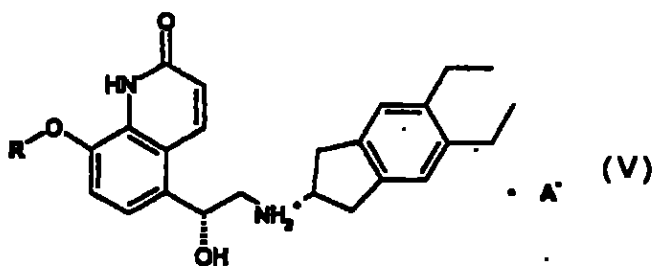
con 2-amino-(5,6-dietil)-indano, para formar una mezcla de reacción que contiene los compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III), y (IV):



en donde R es un grupo protector;

(g) tratar la mezcla de reacción preparada en el Paso (f) con un ácido en la presencia de un solvente, para formar una sal correspondiente;

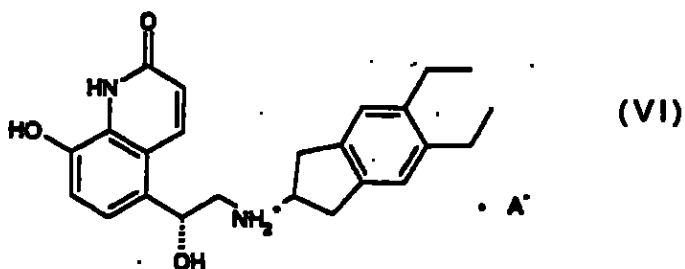
5 (h) aislar y cristalizar una sal que tiene la Fórmula (V):



10

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

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



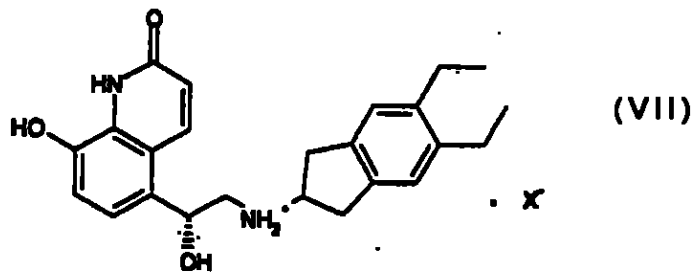
15

en donde A⁻ es un anión; y

(j) tratar la sal que tiene la Fórmula (VI) con un ácido en la 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):

25

65



5

en donde X^- es un anión.

10

15

20

25

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

PCT/EP2004 / 003479
International Application No.01 APR 2004 (01.04.04)
International Filing DateEUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-33150A/USN

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

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)			
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> LOHSE, Olivier Rue des Sapins 18 68170 Rixheim FR		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality: FR		State (that is, country) of residence: FR	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> PENN, Gerhard Im Lohgraben 28 4104 Oberwil CH		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> SCHILLING, Hanspeter Falkenstr. 12 4103 Bottmingen CH		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> . . .		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

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

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII (i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

- (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

- (v) If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).

3. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).

Box No. V DESIGNATIONS

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

However,

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

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

Box No. VI PRIORITY CLAIM

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

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 02 April 2003 (02.04.03)	60/459724	US		
item (2)				
item (3)				

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

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

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

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

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

ISA /

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

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

Box No. VIII DECLARATIONS

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

Number of
declarations

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

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																																																							
This international application contains: (a) in paper form, the following number of sheets: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">request (including declaration sheets) :</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">5</td> </tr> <tr> <td>description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) :</td> <td style="text-align: right;">32</td> </tr> <tr> <td>claims :</td> <td style="text-align: right;">5</td> </tr> <tr> <td>abstract :</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>drawings :</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>Sub-total number of sheets :</td> <td style="text-align: right;">43</td> </tr> <tr> <td>sequence listing :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>tables related thereto :</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i></td> </tr> <tr> <td>Total number of sheets :</td> <td style="text-align: right;">43</td> </tr> </table> (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	request (including declaration sheets) :	5	description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) :	32	claims :	5	abstract :	1	drawings :	0	Sub-total number of sheets :	43	sequence listing :		tables related thereto :		<i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i>		Total number of sheets :	43	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate, in right column, the number of each item): <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>2. ☐ original separate power of attorney</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ original general power of attorney</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.38871 + A6171</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>11. ☐ other (specify):</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	1	2. ☐ original separate power of attorney	0	3. ☐ original general power of attorney		4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.38871 + A6171	2	5. ☐ statement explaining lack of signature		6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)	1	7. ☐ translation of international application into (language):		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column		10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)		(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column		11. ☐ other (specify):	
request (including declaration sheets) :	5																																																						
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) :	32																																																						
claims :	5																																																						
abstract :	1																																																						
drawings :	0																																																						
Sub-total number of sheets :	43																																																						
sequence listing :																																																							
tables related thereto :																																																							
<i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i>																																																							
Total number of sheets :	43																																																						
1. ☒ fee calculation sheet	1																																																						
2. ☐ original separate power of attorney	0																																																						
3. ☐ original general power of attorney																																																							
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.38871 + A6171	2																																																						
5. ☐ statement explaining lack of signature																																																							
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)	1																																																						
7. ☐ translation of international application into (language):																																																							
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material																																																							
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)																																																							
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :																																																							
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter																																																							
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column																																																							
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)																																																							
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)																																																							
(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)																																																							
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column																																																							
11. ☐ other (specify):																																																							
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English																																																						
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i> In the name of the applicants / the representative 29.03.2004 GRUBB, Philipp AV 38871 + 46171																																																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: left; padding: 2px;">For receiving Office use only</th> <th style="width: 15%; padding: 2px;">2. Drawings:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="width: 40%; padding: 2px;">1. Date of actual receipt of the purported international application:</td> <td style="width: 40%; padding: 2px;">01 APR 2004 (- 1.04.04)</td> <td style="padding: 2px;">☐ received:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:</td> <td></td> <td style="padding: 2px;">☐ not received:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /</td> <td style="padding: 2px;">6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			For receiving Office use only		2. Drawings:	1. Date of actual receipt of the purported international application:	01 APR 2004 (- 1.04.04)	☐ received:	3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		☐ not received:	4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):			5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid																																							
For receiving Office use only		2. Drawings:																																																					
1. Date of actual receipt of the purported international application:	01 APR 2004 (- 1.04.04)	☐ received:																																																					
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		☐ not received:																																																					
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):																																																							
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid																																																						
For International Bureau use only Date of receipt of the record copy by the International Bureau:																																																							

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 October 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/087668 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 215/26 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/EP2004/003479 ✓
- (22) International Filing Date: 1 April 2004 (01.04.2004) ✓
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60459.734 2 April 2003 (02.04.2003) US ✓
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): LOHSE, Olivier [FR/FR]; 18, rue des Sapins, F-68170 Rixheim (FR). PENN, Gerhard [AT/CH]; Im Lohgraben 28, CH-4104 Oberwil (CH). SCHILLING, Hanspeter [CH/CH]; Falkenstrasse 12, CH-4103 Bottmingen (CH).
- (74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
- with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/087668 A1

(54) Title: A PROCESS FOR THE PREPARATION OF 5-(HALOACETYL)-8-(SUBSTITUTED OXY)-(1H)-QUINOLIN-2-ONES

(57) Abstract: The invention relates to a process for preparing 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-ones. The process involves (i) reacting (a) 8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one with an acylating agent and a Lewis acid to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one; or (b) 8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one with an acylating agent to form 8-acetoxy-(1H)-quinolin-2-one, and treating, in-situ, the 8-acetoxy-(1H)-quinolin-2-one with a Lewis acid to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one; or (c) 8-acetoxy-(1H)-quinolin-2-one with a Lewis acid to form 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one; (ii) reacting the 5-acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one prepared in Step (i) with a compound having the Formula RL in the presence of a base and a solvent to form 5-acetyl-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one, wherein R is a protecting group and L is a leaving group; and (iii) reacting the 5-acetyl-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one with a halogenating agent in the presence of a solvent to form a 5-(α -haloacetyl)-8-substituted oxy-(1H)-quinolin-2-one.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PR4-33150AUSN		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/15
International application No. PCT/EP2004/003479		International filing date (day/month/year) 01.04.2004		Priority date (day/month/year) 02.04.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D215/26				
Applicant NOVARTIS AG et al.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 18.09.2004		Date of completion of this report 24.02.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Fink, D Telephone No. +49 89 2399-8701 		

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2004/003479

Box No. 1 Basis of the report

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

Description, Pages

1-32 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

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

80
79

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/003479

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	12
	No: Claims	1-11
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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

International application No.

PCT/EP2004/003479

Re Item V.

the following documents are referred to in this communication:

- D1: WO-A-95/25104 (1995-09-21);**
- D2: European Journal of Medicinal Chemistry 19(4), 341-346 (1984);**
- D3: EP-A-0052016 (1982-05-19);**
- D4: ES-A-8605239 (1986-08-16);**
- D5: Applied Catalysis A: General, 215(1-2), 185-190 (2001);**
- D6: WO-A-00/75114 (2000-12-14);**
- D7: WO-A-03/042160 (2003-05-22);**

The current assessment is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document.

If it later turns out that this is not correct, the document **D7** as cited in the International Search Report could become relevant.

1. NOVELTY (Article 33(2) PCT):

The present application satisfies the criterion set forth in Article 33(2) PCT because the subject-matter of claims 1-12 is new in respect of prior art as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT):

The process of the present independent claim 1 is novel over the process disclosed in D1 (cf., page 16, "Procedure 1") on account of the present steps (a) (acylation) and (b) (reaction with a compound R-L), over

D2 (cf., page 341, column 2, last paragraph; and page 343, column 2, fourth paragraph) on account of the present steps (a) (acylation) and (c) (halogenation), and over

D3 (cf., page 13, line 1 - page 14, line 23) and D4 (cf., page 3; and example 1) on account of the present steps (b) (reaction with a compound R-L) and (c) (halogenation).

The documents D5 and D6 do not disclose processes for the preparation of 5-(α -haloacetyl)-8-(substituted oxy)-(1H)-quinolin-2-ones (cf., the present claim 1).

The present process claim 12 comprises the process according to the present claim 1 (cf., the steps (a) - (c)) and is therefore also novel over the D1 - D6.

2. INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT):

The present application does not satisfy the criterion set forth in Article 33(3) PCT because the subject-matter of claims 1-11 does not appear to involve an inventive step (Rule 65(1)(2) PCT):

Document D1 - which represents the closest prior art - teaches (cf., page 16, "Procedure 1") a process for the preparation of 8-Benzyloxy-5-(α -chloroacetyl)-(1H)-quinolin-2-one which comprises halogenating 5-Acetyl-8-benzyloxy-(1H)-quinolin-2-one in 1,2-dichloroethane / methanol with benzyltrimethylammonium dichloriodate at 60 °C.

As regards the preparation of the starting compound 5-Acetyl-8-benzyloxy-(1H)-quinolin-2-one D1 refers to the document D2 (cf., page 7, lines 17-20 of D1).

The process of the present claim 1 differs from the aforesaid process of D1 only in the present steps (a) (acylation) and (b) (reaction with a compound R-L).

In the light of D1 the problem to be solved by the present application resides in the provision of a further process for the preparation of 5-(α -haloacetyl)-8-(substituted oxy)-(1H)-quinolin-2-ones.

Accordingly, the present application proposes the process of the present claim 1 in order to solve the given problem.

This solution, however, has to be regarded to be obvious in the light of the prior art D1 - D3 for the following reasons:

As the prior art D3 (cf., page 13, line 1 - page 14, line 23) and D2 (cf., page 341, column 2, last paragraph; and page 343, column 2, fourth paragraph) already disclose

- (i) the preparation of 5-Acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one by reacting 8-Hydroxy-(1H)-quinolin-2-one (cf., D1: the Reaction Scheme-4: the compound of the general formula (IV) wherein R¹ and R⁷ represent hydrogen) with acetyl chloride (cf., D1: the Reaction Scheme-4: the compound of the general formula (VI) wherein R⁶ represents hydrogen and X³ chlorine) in the presence of a Lewis acid such as aluminium chloride (cf., page 14, lines 2-4 and 20-23), and
- (ii) the preparation of 5-Acetyl-8-benzyloxy-(1H)-quinolin-2-one by reacting 5-Acetyl-8-Hydroxy-(1H)-quinolin-2-one with benzylchloride (cf., D2: page 341, column 2, last paragraph; and page 343, column 2, fourth paragraph),

It is considered that it was obvious to the person skilled in the art to simply combine the acylation step known from D3 and the alkylation (or protection) step known from D2 with the halogenation step known from D1 (see above) in order to solve the given problem (the more so as, the closest prior art D1 already contains a reference to the preparation of 5-Acetyl-8-benzyloxy-(1H)-quinolin-2-one according to D2 (cf., page 7, lines 17-20 of D1)).

[It is further noted that D4 also describes (cf., the example 1) the preparation of 5-Acetyl-8-hydroxy-(1H)-quinolin-2-one by the reaction of 8-Hydroxy-(1H)-quinolin-2-one and acetyl chloride in the presence of aluminium chloride (cf., the (general) teaching D3).]

Having regard to the teaching of the prior art D1 - D5 it is considered that the dependent claims 2-11 do not comprise any features which, in combination with the features of claim 1 to which they refer, meet the criteria of the PCT in respect of inventive step (Article 33(3) PCT).

It is therefore considered that the present claims 1-11 do not involve an inventive step as set forth in Article 33(3) PCT.

87
83

3. INDUSTRIAL APPLICABILITY (Article 33(4) PCT):

The subject-matter of the present claims 1-12 concerns chemical processes and is therefore considered to be industrial applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

4. MISCELLANEOUS:

- 4.1. The documents D1 - D6 should have been cited (Rule 5.1(a)(ii) PCT).
- 4.2. Claim 12 - which is drafted as an independent process claims - comprises all the features of independent process claim 1 (cf., the steps (a) - (c)), and is therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).
- 4.3. Claim 1 is unclear in that the compound of the formula RL (cf., step (b)) is not clearly defined (the terms "protecting group" (R) and "leaving group" (L) do not comprise any information in respect of the structure of the compounds concerned) (Article 6 PCT).
- 4.4. The use of the relative term "about" (cf. the present claim 11) leaves the skilled person in doubt as to the lower and the upper limits of the given temperature range, thus rendering the scope of the said claim unclear (Article 6 PCT).
- 4.5. The explanation of the term "aryl" as given on page 3 (cf. lines 3-5) - as far as the optional substitution is concerned - does not correspond with the usual meaning of this term (the person skilled in the art would not understand the term "aryl" also including *substituted* aryl groups).
This creates an inconsistency between the claims and the description, which leads to a doubt concerning the extent of protection afforded by the claims, thus rendering the claims unclear (Article 6 PCT).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No
PCT/EP2004/003479A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D215/26

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95/25104 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ; BEELEY LEE JAMES (GB); DEAN DAVID KENNETH (GB) 21 September 1995 (1995-09-21) page 7, line 10 - line 20 page 16, "Procedure 1"	1-11
Y	AMLAIKY N ET AL: "DERIVES ETHERS D'OXIMES A NOYAU CARBOSTYRILE. 4. SYNTHESES ET ACTIVITES BETA-BLOQUANTES" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 19, no. 4, 1984, pages 341-346, XP008033770 ISSN: 0223-5234 page 341, column 2, last paragraph page 343, column 2, paragraph 4 -/--	1-11

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

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 August 2004

Date of mailing of the international search report

30/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2004/003479

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 052 016 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 19 May 1982 (1982-05-19) page 13, line 1 - page 14, line 23	1-11
A	ES 8 605 239 A (ASTUR PHARMA) 16 August 1986 (1986-08-16) page 3 page 4 - page 5; example 1	1-3, 10, 11
A	VALKENBERG M H ET AL: "Friedel-Crafts acylation of aromatics catalysed by supported ionic liquids" APPLIED CATALYSIS A: GENERAL, ELSEVIER SCIENCE, AMSTERDAM, NL, vol. 215, no. 1-2, 13 July 2001 (2001-07-13), pages 185-190, XP004246320 ISSN: 0926-860X the whole document	1, 4
A	WO 00/75114 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); BEATTIE DAVID (GB); B) 14 December 2000 (2000-12-14) the whole document	1-12
P, X	WO 03/042160 A (AGGEN JAMES ; JACOBSEN JOHN R (US); MORAN EDMUND J (US); THERAVANCE IN) 22 May 2003 (2003-05-22) page 48, line 15 - page 50, line 12	1, 3, 5-7, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2004/003479

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9525104	A	21-09-1995	WO 9525104 A1	21-09-1995
			EP 0750617 A1	02-01-1997
			JP 9512786 T	22-12-1997
			US 5750701 A	12-05-1998
EP 0052016	A	19-05-1982	JP 1011026 B	23-02-1989
			JP 1530895 C	15-11-1989
			JP 57082390 A	22-05-1982
			JP 1011027 B	23-02-1989
			JP 1530902 C	15-11-1989
			JP 57102888 A	26-06-1982
			AT 382376 B	25-02-1987
			AT 908381 A	15-07-1986
			AU 547586 B2	24-10-1985
			AU 7808581 A	07-06-1982
			CA 1164459 A1	27-03-1984
			CH 653684 A5	15-01-1986
			DE 3152512 C2	03-01-1991
			DE 3152512 T0	18-11-1982
			DK 307482 A ,B,	08-07-1982
			EP 0052016 A1	19-05-1982
			ES 8301967 A1	01-04-1983
			FI 822471 A ,B,	12-07-1982
			WO 8201706 A1	27-05-1982
			KR 8801657 B1	05-09-1988
			MX 6802 E	29-07-1986
			NL 192040 B	02-09-1996
			NL 8120433 T	01-10-1982
			NO 822391 A ,B,	09-07-1982
			PH 17158 A	13-06-1984
			PT 73959 A ,B	01-12-1981
			SE 440653 B	12-08-1985
			SE 8204237 A	08-07-1982
			SU 1215621 A3	28-02-1986
			US 4414390 A	08-11-1983
			ZA 8107773 A	27-10-1982
			SU 1331430 A3	15-08-1987
ES 8605239	A	16-08-1986	ES 8605239 A1	16-08-1986
WO 0075114	A	14-12-2000	AU 765919 B2	02-10-2003
			AU 5074500 A	28-12-2000
			BR 0011324 A	05-03-2002
			CA 2375810 A1	14-12-2000
			CN 1353692 T	12-06-2002
			CZ 20014301 A3	13-03-2002
			WO 0075114 A1	14-12-2000
			EP 1183240 A1	06-03-2002
			HU 0201658 A2	28-08-2002
			JP 2003501417 T	14-01-2003
			NO 20015912 A	21-01-2002
			NZ 515669 A	30-01-2004
			PL 352100 A1	28-07-2003
			SK 17432001 A3	04-06-2002
			TR 200103497 T2	21-05-2002
			ZA 200109931 A	05-06-2002
WO 03042160	A	22-05-2003	CA 2466962 A1	22-05-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/003479

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03042160	A	EP 1446379 A1	18-08-2004
		WO 03042160 A1	22-05-2003
		WO 03042164 A1	22-05-2003
		US 2003153597 A1	14-08-2003
		US 6670376 B1	30-12-2003
		US 2003229058 A1	11-12-2003
		US 2004059116 A1	25-03-2004
		US 2004063755 A1	01-04-2004

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

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference PR/4 -33150A/USN	
International application No. PCT/EP 04/003479	International filing date (day/month/year) 01 April 2004 (01.04.04)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 02 April 2003 (02.04.03)	
Title of invention A PROCESS FOR THE PREPARATION OF 5- (HALOACETHYL) -8- (SUBSTITUTED OXY) - (1H) - QUINOLIN -2- ONES	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11
	Facsimile No. +4161 322 75 32
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) LOHSE, Olivier Rue des Sapins 18 68170 Rixheim FR	
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*PENN, Gerhard
Im Lohgraben 28
4104 Oberwil
CH

State (that is, country) of nationality:

AT

State (that is, country) of residence:

CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*SCHILLING, Hanspeter
Falkenstr. 12
4103 Bottmingen
CH

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

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

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

88

Sheet No. 3

International application No.
PCT/EP 04/003479

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

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

GRUBB, Philipp
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).

4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

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

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

For International Preliminary Examining Authority use only

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

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

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

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

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

In the name of the applicants, the representative



16.09.2004

GRUBB, Philipp AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

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

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

90

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 04/003479 Applicant's or agent's file reference 4 -33150A/USN Applicant Novartis AG et al. CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1. Preliminary examination fee EUR 1530.-- P 2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>) EUR 129.-- H 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box EUR 1659.-- TOTAL	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA								
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify):</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash								
☐ cheque	☐ revenue stamps								
☐ postal money order	☐ coupons								
☐ bank draft	☐ other (specify):								
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (<i>This mode of payment may not be available at all IPEAs</i>) ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (<i>This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit</i>) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. IPEA/EP Deposit Account No.: 2811 0031 Date: 16.09.04 Name: Novartis AG Signature:									

94
91

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 104250

Fecha: 12 de Octubre de 2005

Se certifica que:

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

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado 202030.

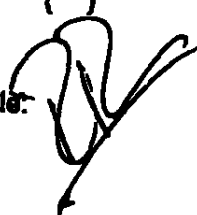
95
92

GOVERNIO INDUSTRIAL Y COMERCIO
Radicacon : 0514230 00000000
Fecha (HMS): 2005-10-12 14:09:00
Tramita : 011 PCT-PROTEC 379 FASE NUL3 411 PRESENTAC
Deendencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ☒	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:

93

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

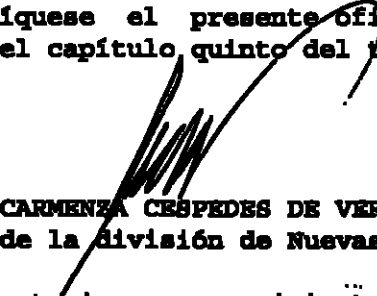
REFERENCIA	Radicación No.	5 104250
	Solicitud internacional	EP2004/003479
	Fecha inicio fase nacional	02/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2647

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 MAR. 2006
adpall