



No. 05-104250- -00007-0000

Fecha: 2009-09-16 15:30:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 40

2882/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. **05.104.250**

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de la sociedad **NOVARTIS AG**, según lo acredita el documento de sustitución de poder adjunto, domiciliada en Basilea, Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 7250 notificado por fijación en lista el 03 de julio de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1460, me permito manifestar:

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

1.1 Se corrige la reivindicación 1 para eliminar la etapa iii) del paso a) y aclarar lo relacionado con los grupos salientes y protectores.

1.2 Se corrige la reivindicación 2 para eliminar la referencia a los agentes acilantes, los cuales han sido movidos a la nueva reivindicación 3.

1.3 Se corrige la descripción para incluir un esquema de la reacción del ejemplo 11. Dicho esquema solamente muestra de manera gráfica lo dicho por el ejemplo, por lo que no se considera una adición de materia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, unidad de invención y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Para efecto de las modificaciones hechas a la descripción, me permito acompañar el recibo de caja No. 09-65,706 del 3 de septiembre de 2009 con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su descripción.

2. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por las anterioridades WO 95/25104 (en adelante D1) y WO 00/75114 (en adelante D2). El examinador argumenta que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de D1 porque la única diferencia entre las dos es D1 comprende una etapa de halogenación en lugar de la acilación de la presente solicitud.

Así mismo, el examinador argumenta que la única diferencia entre la solicitud y D2 es la presencia de una etapa adicional de aislamiento y cristalización de una de las sales, la cual no se incluye en D2. Al respecto, el solicitante quisiera hacer los siguientes comentarios.

En primer lugar, la presente invención se relaciona con el problema técnico de preparar 5-(α -haloacetil)-8-bencil-oxi-(1H)-quinolin-2-onas de una manera que es apta para la **producción comercial a gran escala**. Como se divulga en la descripción, último párrafo de la primera página, esto significa proporcionar estos compuestos con un alto rendimiento selectivo, minimizando o eliminando la formación de regio-isómeros, tales como 7-acetil-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona-(1H). Como proceso industrial, también debe tener en consideración cuestiones de salud, seguridad y economía.

La anterioridad D1 divulga derivados heterocíclicos de etanolamina y procesos para prepararlos. Los compuestos son supuestamente útiles para el tratamiento de hiperglicemia, obesidad, desórdenes gastrointestinales, arterioesclerosis, hiperinsulinemia, depresión e incluso promover el crecimiento de ganado. Algunos de estos derivados heterocíclicos de etanolamina son oxi-(1H)-quinolin-2-onas 5-(α -haloacetil)-8-sustituidas.

El procedimiento 1 en la página 16 de D1 divulga un proceso para preparar 8-benciloxi-5-clorocarbostiril, el cual es una 5-(α -haloacetil)-8-bencil-oxi-(1H)-quinolin-2-ona. Ese proceso involucra reaccionar 5-acetil-8-benciloxi-carbostiril con el agente halogenante dicloro-iodato de benciltrimetil-amonio en presencia de los solventes 1,2-dicloroetano y metanol. **Esto corresponde al paso c) de la presente solicitud.**

La anterioridad **D1** no divulga las etapas (a) y (b) del proceso reivindicado. La posible importancia de D1 como arte previo solo es aparente cuando se conocen las etapas finales del proceso de la invención reclamada. Esto requiere de un análisis retrospectivo que es posible cuando se investiga el arte previo pero esta prohibido cuando se analizan los documentos hallados para hacer obvia la

invención reivindicada.

Nada en D1 enseña o sugiere la invención reclamada como un todo. Aquel con habilidad ordinaria en el arte, al enfrentarse al problema técnico antes mencionado de preparar 5-(α -haloacetil)-8-bencil-oxi-(1H)-quinolin-2-onas en gran escala para producción comercial no obtiene ninguna guía útil de D1 para resolver el problema. En ausencia de dicha guía, el técnico con habilidad ordinaria en la materia se enfrenta a un gran número de posibles rutas.

No hay razón alguna para concluir que el proceso reivindicado en la presente solicitud sea la ruta que el técnico con habilidad ordinaria escogería **inevitablemente** a partir de D1. Por lo tanto, el proceso reivindicado no es obvio a la luz de D1.

En cuanto a la anterioridad D2, dicho documento divulga un proceso para obtener derivados de quinolinona a **escala de laboratorio**. El ejemplo 21 de D2 enseña un proceso a escala laboratorio para producir una sal de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilanmino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona, a saber sal de maleato (el compuesto se encuentra denominado de manera incorrecta en el ejemplo, falta "-8-hidroxi-"), empleando químicos cuya naturaleza peligrosa y/o costo excluyen su uso en una escala industrial.

D2 no divulga 5-(α -haloacetil)-8-bencil-oxi-(1H)-quinolin-2-onas, los compuestos intermedios claves de la presente invención que permiten que el rendimiento final del producto sea maximizado o minimizado eliminando la formación de regio-isómeros. No es sorprendente que D2 tampoco divulgue un proceso para la obtención de 5-(α -haloacetil)-8-bencil-oxi-(1H)-quinolin-2-onas.

No hay nada en D2 que enseñe o sugiera que el proceso reivindicado para preparar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilanmino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona. Aquel con habilidad en el arte que se enfrente con el problema técnico antes mencionado de preparar sales a gran escala para producción comercial no obtendría ninguna ayuda útil de D2 para resolver el problema. En ausencia de una guía el técnico con habilidad ordinaria en la materia tiene un sinnúmero de posibles rutas para escoger.

No existe razón alguna para concluir que el proceso reclamado en la presente solicitud sea la única ruta que el técnico con habilidad ordinaria en la materia pueda tomar para obtener las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilanmino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolinon-2-ona para producción comercial a gran escala. Por lo tanto, el proceso en cuestión no es obvio a la luz de D2.

116

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

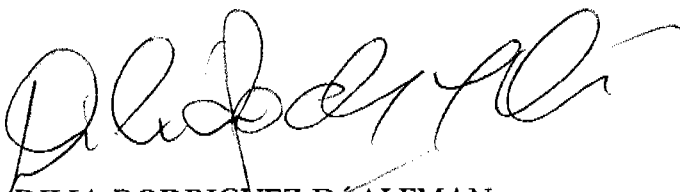
4

Aún cuando es claro que el país es independiente para conceder o negar una solicitud, resulta pertinente comentar que las patentes correspondientes han sido concedidas en Australia, Europa, Indonesia, India, Malta, Nueva Zelanda, Pakistán, Rusia, Singapur, Túnez y Sudáfrica con reivindicaciones similares y, en muchos casos, más amplias.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y altura inventiva respecto a los métodos expuestos en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.J.

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 65,706
FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

5
252

118

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

La presente invención se refiere a un proceso para 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.

Las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-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-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 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 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 regio-isómeros, 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.

“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 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.

“Ariilo”, como se utiliza en la presente, denota ariilo de 6 a 14 átomos de carbono, de preferencia ariilo 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, ariilo es fenilo.

120

“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 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, cicloalquil-alquilo 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.

8

“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, hidroxil-alquilo, alcoxil-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, tetrahydrofurilo, 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, hidroxil-alquilo 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.

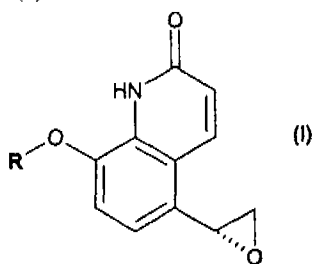
“Haloalquilo”, como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena recta o ramificada, por ejemplo alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, tal como uno de los grupos alquilo de 1 a 10 átomos de carbono mencionados anteriormente en la presente, sustituido por uno o más, por ejemplo uno, dos, ó tres 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.

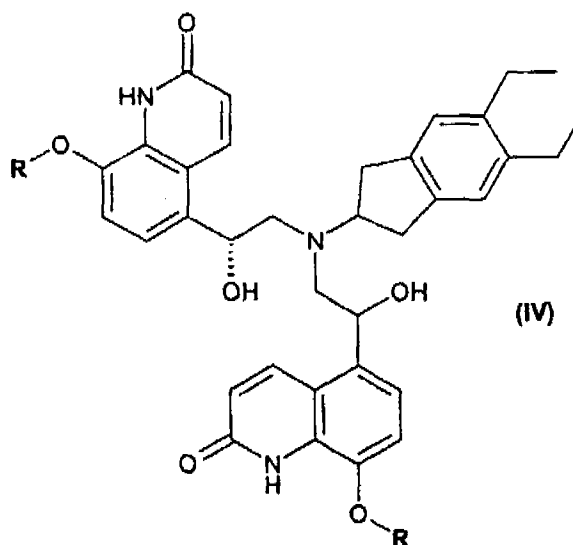
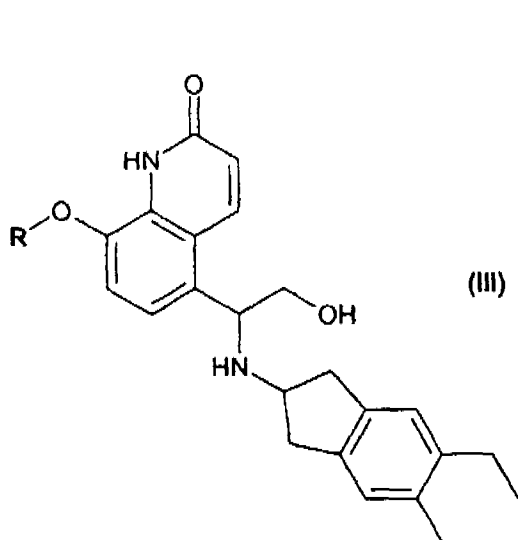
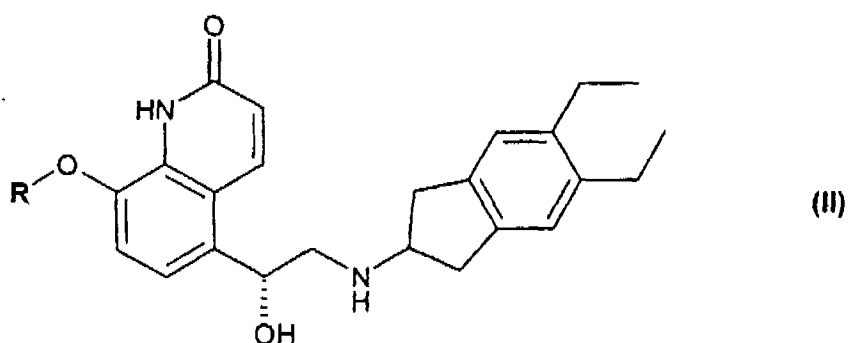
A través de toda esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra “comprenden”, o variaciones, tales como “comprende” o “comprendiendo”, se entenderá que implica la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, 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-hidroxietil]-8-hidroxil-(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):



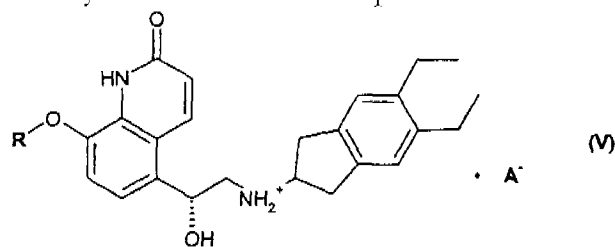
con 2-amino-(5,6-dietil)-indano, para formar una mezcla de reacción que contiene los compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III), y (IV):



en donde R es un grupo protector;

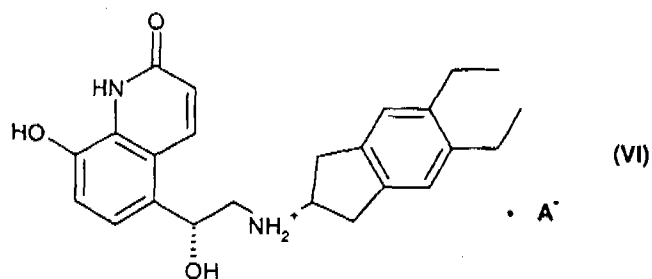
(g) tratar la mezcla de reacción preparada en el Paso (f) con un ácido en la presencia de un solvente, para formar una sal correspondiente;

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



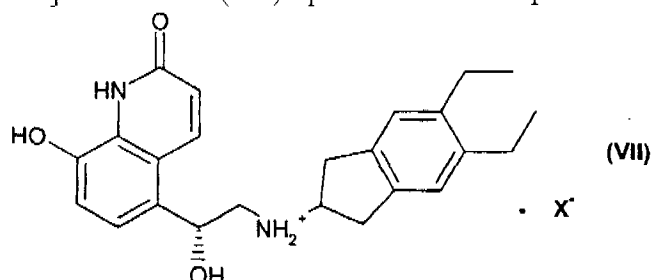
en donde R es un grupo protector, y A⁻ es un anión;

(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):



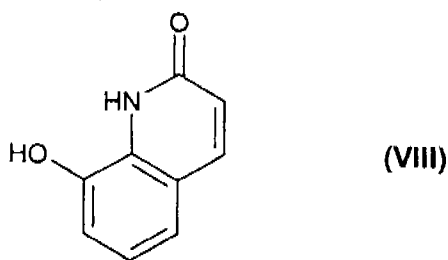
en donde A⁻ es un anión; y

(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):

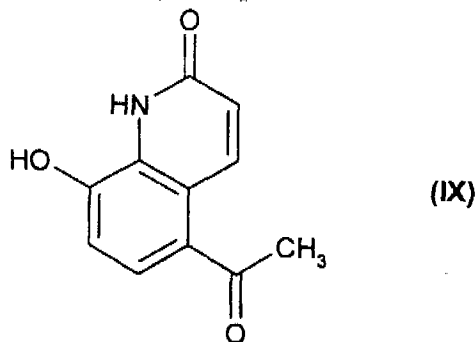


en donde X^- es un anión.

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.

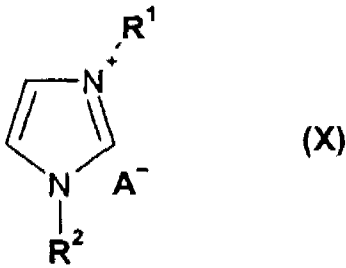
El catión presente en el líquido iónico puede ser una sola especie o

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-alkil-piridinio, un dialquil-imidazolio, o un alquil-amonio de la fórmula $R''_{4x}NH_x$, 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 $R''_{4x}PH_x$, 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^- , $CF_3SO_3^-$, $(CF_3SO_2)_2N^-$, 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:

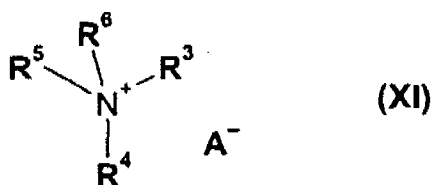


R¹ y R² se seleccionan independientemente a partir del grupo que

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):



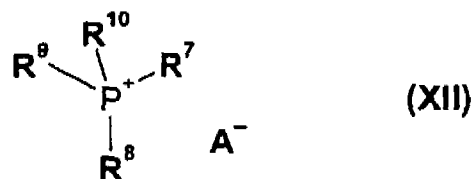
en donde:

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.

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):



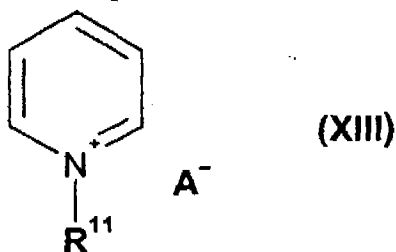
en donde:

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

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.

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, 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.

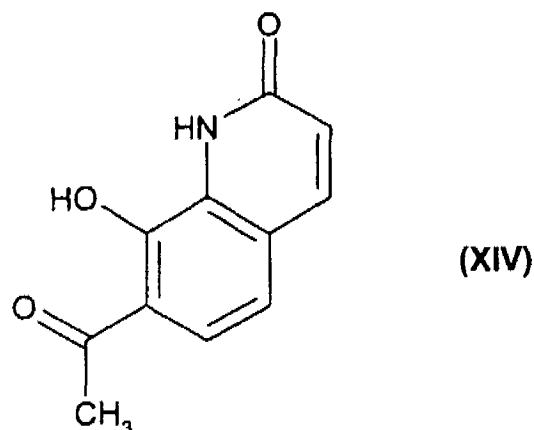
Los líquidos iónicos preferidos son trifluoro-acetato de 1-etil-3-metil-imidazolio, trifluoro-acetato de 1-butil-3-metil-imidazolio, trifluoro-acetato de 1-etil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-butil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 1-octil-3-metil-imidazolio, hexafluoro-fosfato de 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.

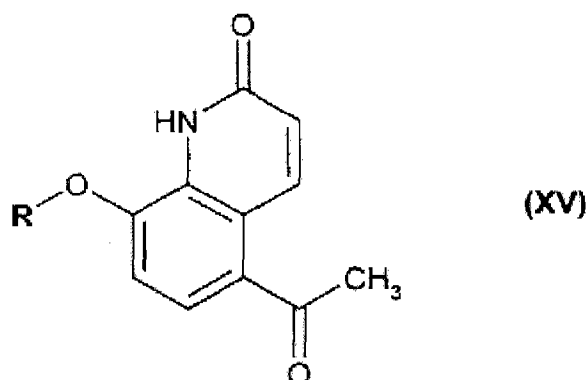
El producto de 5-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona preparado en el Paso (a) también puede estar presente con 7-acetil-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona que tiene la Fórmula (XIV):



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 RI_L, 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.

Cuando se hace referencia en la presente a grupos funcionales protegidos o a grupos protectores, los grupos protectores se pueden seleccionar

130

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, cuya referencia también describe procedimientos adecuados para el recemplazo 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 RI 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

18

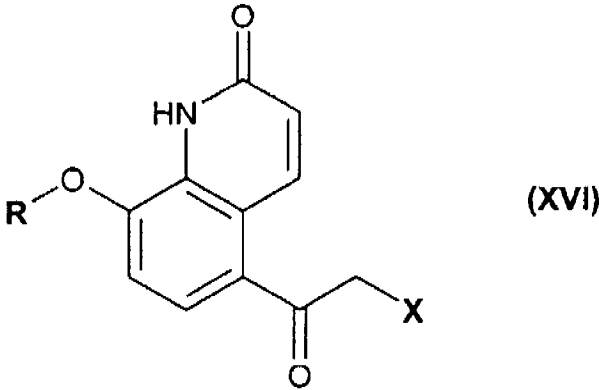
preferiblemente es de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C.

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 trifluoro-acético, 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; heterociclos, tales como

132

tetrahidrofurano; dialquil-éteres, por ejemplo di-isopropil-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.

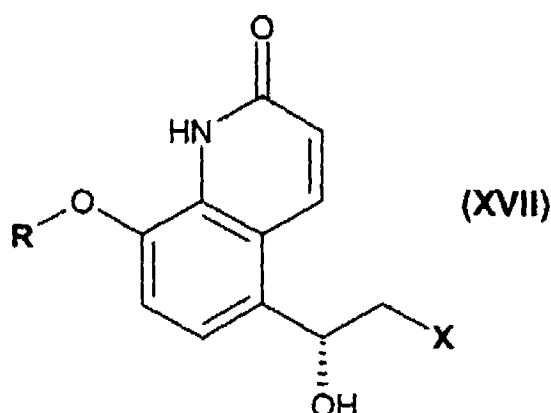
El producto de oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida, de preferencia es 5-(α -cloroacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona.

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.

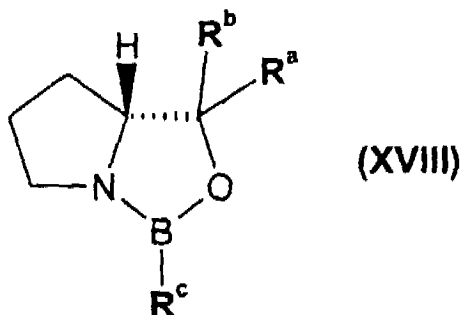
La oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida, se puede preparar mediante la reacción de una oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida formada en el Paso (c), con un agente reductor, en la presencia de un catalizador quirral de acuerdo con el Paso (d), para formar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 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 quirral, 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):



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

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.

R^a , R^b , y R^c de preferencia están insustituídos, 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-CH₂-O-, -CHO, oxilo sustituido por 1 a 7 átomos de carbono, alcaniloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, halógeno, por ejemplo cloro o flúor, nitro, ciano, y CF₃.

Los residuos de hidrocarburo alifático incluyen alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, o secundariamente alquino de 2 a 7 átomos de carbono. Alqueno de 2 a 7 átomos de carbono es en particular alqueno de 3 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo, 2-propeno, ó 1-, 2-, ó 3-butenilo. Se prefiere alqueno de 3 a 5 átomos de

carbono. Alquínilo de 2 a 7 átomos de carbono es en particular alquínilo de 3 a 7 átomos de carbono, y es de preferencia propínilo.

Los residuos cicloalifáticos incluyen cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o secundariamente cicloalquénilo de 3 a 8 átomos de carbono. Cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono es de preferencia ciclopentilo o ciclohexilo. Cicloalquénilo de 3 a 8 átomos de carbono es cicloalquénilo 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 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 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 .

Los residuos aril-alifáticos incluyen fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenil-alquénilo de 2 a 7 átomos de carbono, y fenil-alquínilo de 2 a 7 átomos de carbono.

Los polímeros adecuados incluyen poliestireno (PS), PS reticulado (J), polietilenglicol (PEG), o un residuo de gel de sílice (Si). Los ejemplos son NH-R^d , en donde R^d es $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-PS}$ ó $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-PS}$; y $-\text{O-Si}(\text{R}^e)_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^f$, 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 residuo de gel de sílice.

El agente reductor que se utiliza para reducir la oxi-5-haloacetil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituída, 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 quirral de oxazaborolidina es de preferencia (R)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-(1H,3H)-pirrolo[1,2-c][1,3,2]-

135

oxazaborol, también conocido como (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (Me-CBS).

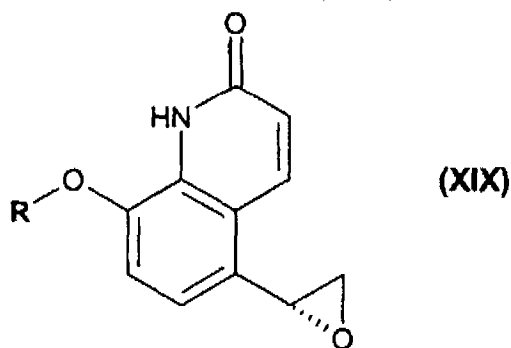
De preferencia se utiliza un solvente en el Paso (d). Los solventes preferidos incluyen: acetato de alquilo, por ejemplo acetatos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de butilo; alquil-aminas, por ejemplo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-aminas; 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):



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

23

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 tetrahydrofurano; 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 (c) 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.

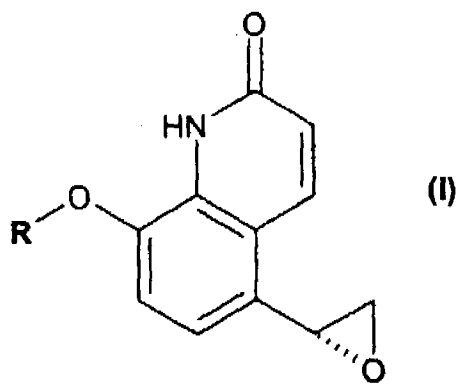
La oxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida de preferencia es 8-fenil-metoxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona.

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

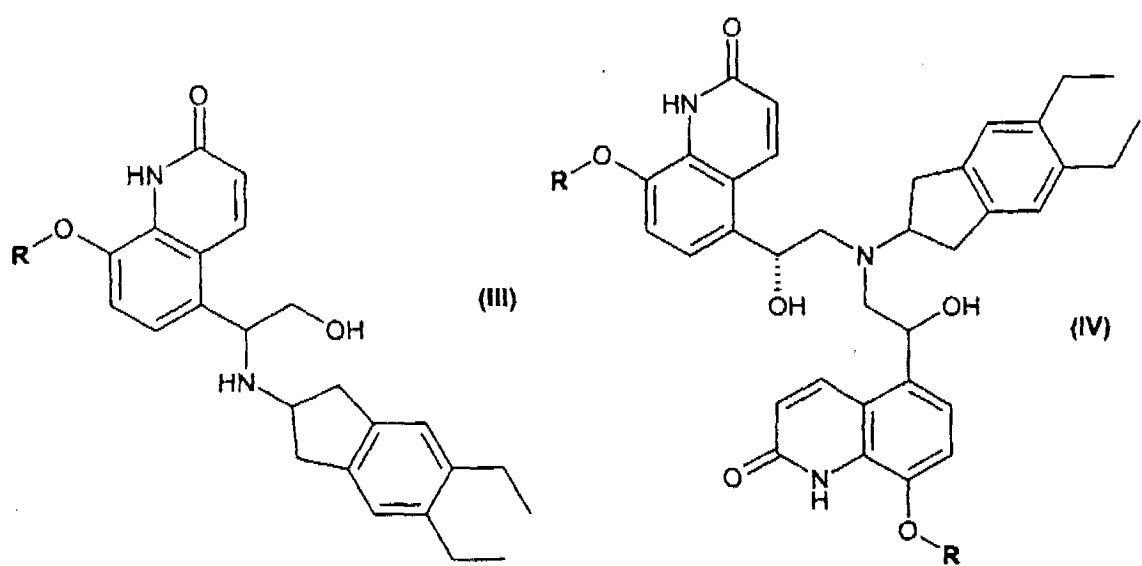
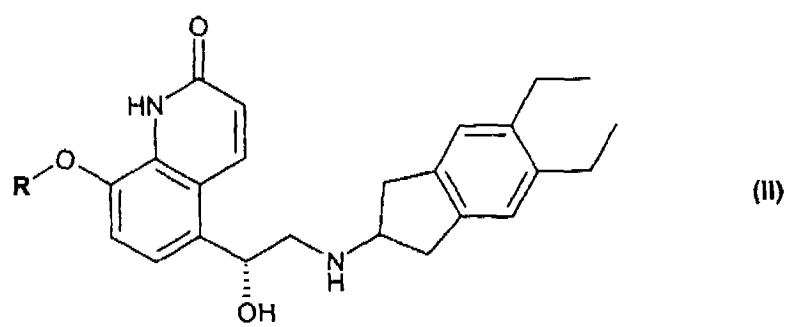
Se prefiere en especial la cristalización a partir de tolueno o acetona, y opcionalmente se puede conducir en la presencia de carbón.

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).

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.

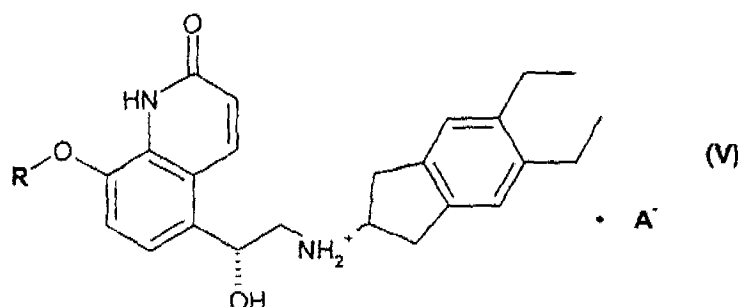
En el Paso (g), la mezcla de reacción preparada en el Paso (f) se trata con un ácido en la presencia de un solvente, para formar una sal correspondiente.

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.

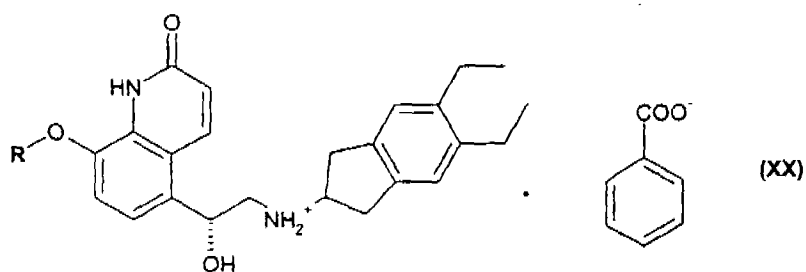
La temperatura utilizada en el Paso (g) de preferencia es de aproximadamente -10°C a aproximadamente 160°C . De una manera más preferible, la temperatura es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C ; y muy preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 75°C .

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



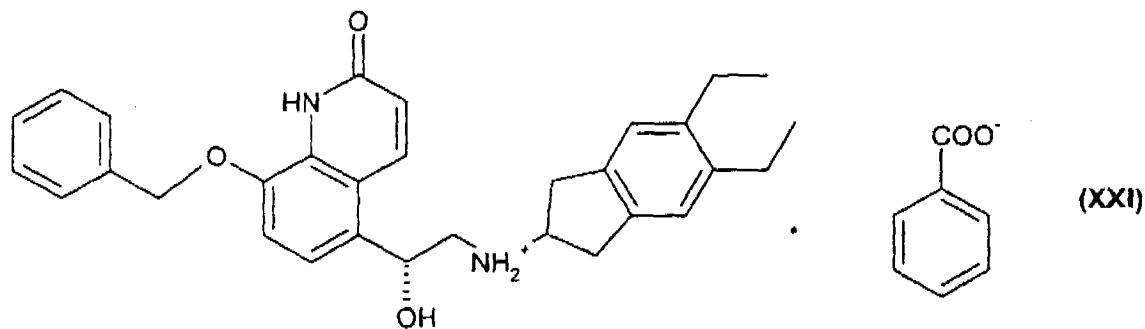
en donde R es un grupo protector, y A⁻ es un anión. El anión corresponde al ácido utilizado en el Paso (g). El ácido utilizado en el Paso (g) de preferencia es un ácido carboxílico, tal como ácido benzoico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, o ácido tartárico; o un ácido mineral, tal como 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):

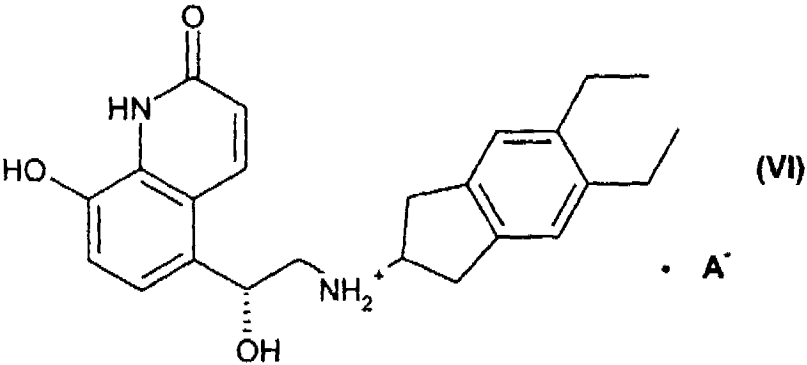


En donde R es un grupo protector.

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

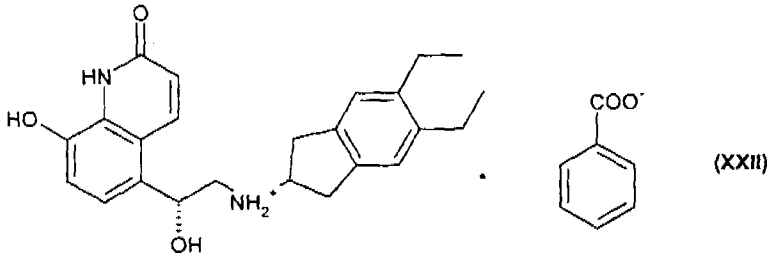


En el Paso (i), el grupo protector sobre la sal que tiene la Fórmula (V) se remueve en la presencia de un solvente, para formar una sal que tiene la Fórmula (VI):



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):



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 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 (V), es mediante el tratamiento de la sal con fluoruro de terbutil-amonio o fluoruro de potasio.

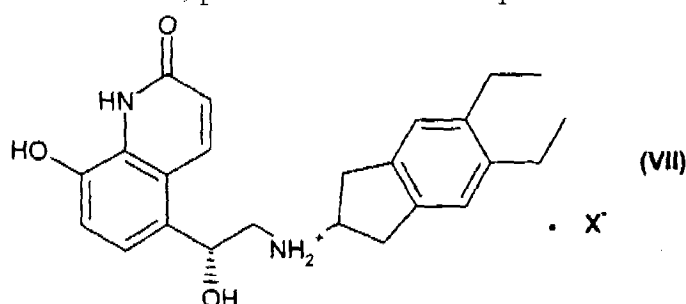
El solvente utilizado en el Paso (i) de preferencia se selecciona a partir de un acetato de alquilo, por ejemplo acetatos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, y acetato de butilo; alquilo inferior-aminas, por ejemplo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-aminas; alcoholes, por ejemplo alcoholes 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 diisopropil-éter, 2-metoxi-etil-éter, y dietilen-éter; 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 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.

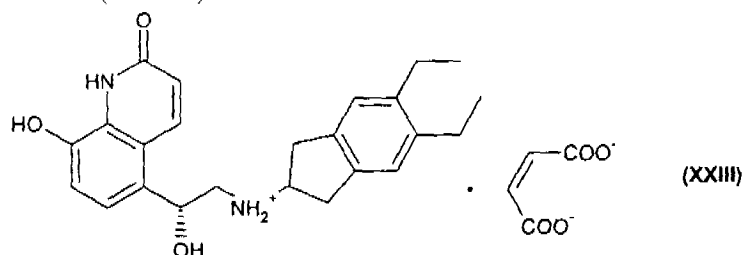
La sal que tiene la Fórmula (VI) es de preferencia benzoato de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-(1H)-quinolin-2-ona.

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.

La temperatura utilizada en el Paso (j) 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 60°C; y muy preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

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, 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 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 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.

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-dicloro-benceno (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 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 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.

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 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

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 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 (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 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.

Ejemplo 5

Preparación de 5-acetil-8-benciloxi-(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 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 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 $IT = 58^{\circ}C$, y la mezcla se enfría a $20-25^{\circ}C$. El producto se filtra, se lava con acetona/agua (1/1, 8.5 mililitros, 2 veces), y luego con agua (8 mililitros, 4 veces). El producto crudo se seca durante la noche al vacío ($60^{\circ}C$). 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.

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 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 suspensión resultante se calienta con agitación hasta una temperatura interna de $65-70^{\circ}C$. 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 una temperatura interna de $40-45^{\circ}C$. 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 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 $0-2^{\circ}C$, y se 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 $60^{\circ}C$, para dar el compuesto del título con un rendimiento de 39.64 gramos.

Ejemplo 7

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

Un matraz de cuatro cuellos, de 3 litros, seco, equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, y condensador de reflujo, se carga con 50 gramos de 8-(fenil-metoxi)-5-(α -cloro-acetil)-(1H)-quinolin-2-ona, y 600 mililitros de tetrahidrofurano seco bajo N_2 . 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 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 tetrahydrofurano durante 1 a 2 horas. La reacción se agita durante otra hora a una temperatura interna de 0-2°C, y 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.

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 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-ilamino)-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

146

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

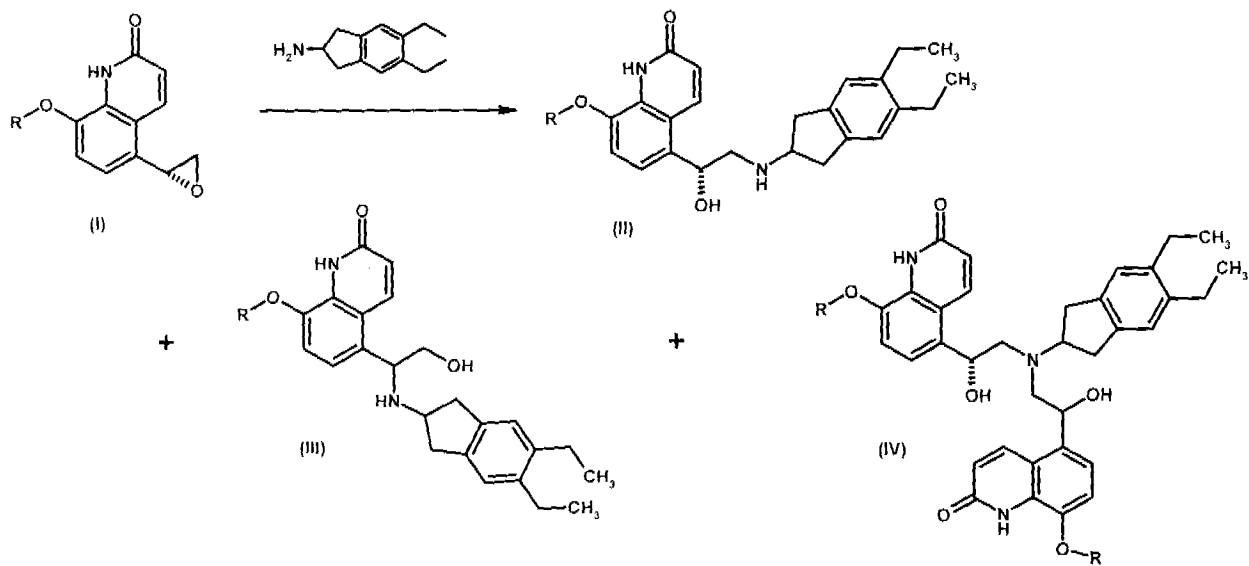
Un recipiente de hidrogenación de 1 litro se carga con 40 gramos de benzoato de 8-fenil-metoxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona y 400 mililitros de ácido acético. Se agrega paladio sobre carbón al 5 por ciento (5.44 gramos), y la masa de reacción se hidrogena durante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

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 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

(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, el compuesto de fórmula RL se selecciona del grupo que consiste de α -metilbencil bromuro, cloruro de merilo, bencilcloruro y bencilbromuro; 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.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de acilación 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 2, en donde el agente de acilación es anhídrido acético o cloruro de acetilo.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 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.

5. 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.

6. 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.

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

8. 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.

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

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

11. 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.

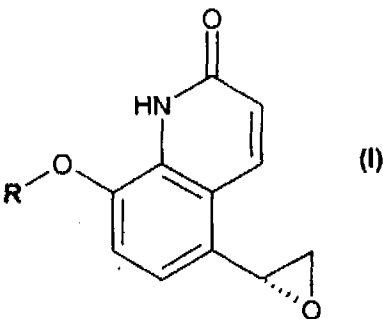
12. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde, en el Paso (a), la temperatura es de 0°C a 160°C; en el Paso (b), la temperatura es de 20°C a 90°C; y en el Paso (c), la temperatura es de aproximadamente 10°C a aproximadamente 160°C.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 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 además los pasos de:

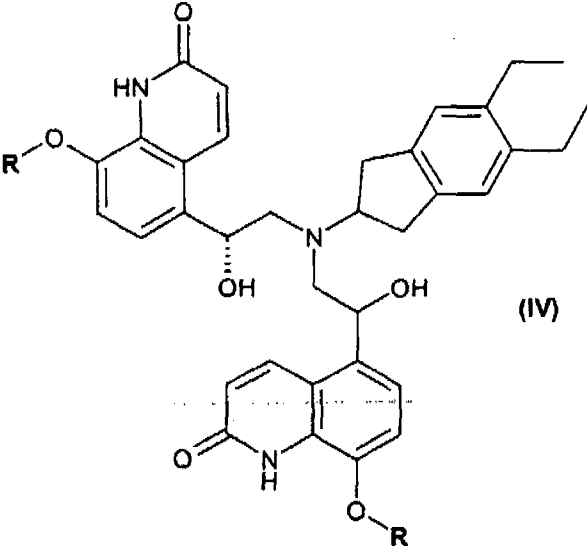
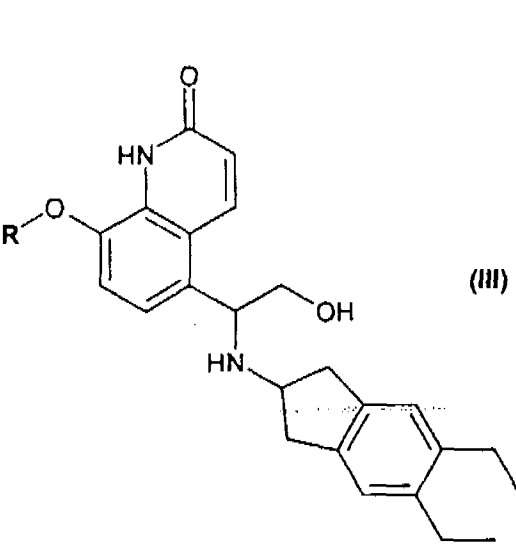
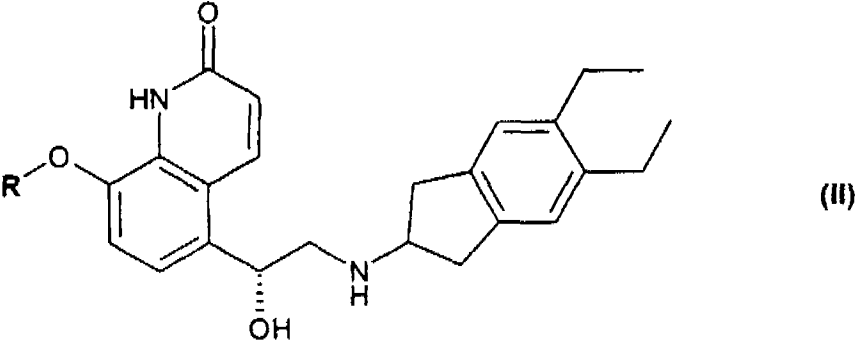
(d) hacer reaccionar una oxi-(1H)-quinolin-2-ona 5-(α -haloacetil)-8-sustituida con un agente reductor en la presencia de un catalizador quiral, para formar la oxi-5-((R)-2-halo-1-hidroxi-etil)-(1H)-quinolin-2-ona 8-sustituida;

(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):



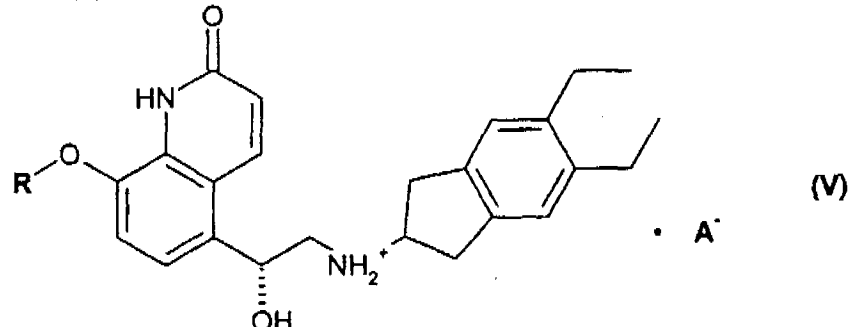
con 2-amino-(5,6-diethyl)-indano, para formar una mezcla de reacción que contiene los compuestos que tienen las Fórmulas (II), (III), y (IV):



en donde R es un grupo protector;

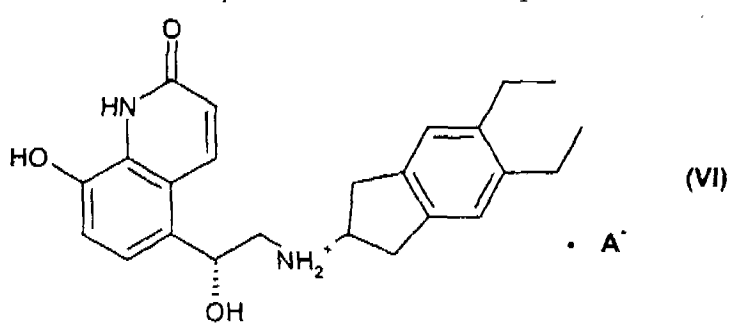
(g) tratar la mezcla de reacción preparada en el Paso (f) con un ácido en la presencia de un solvente, para formar una sal correspondiente;

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



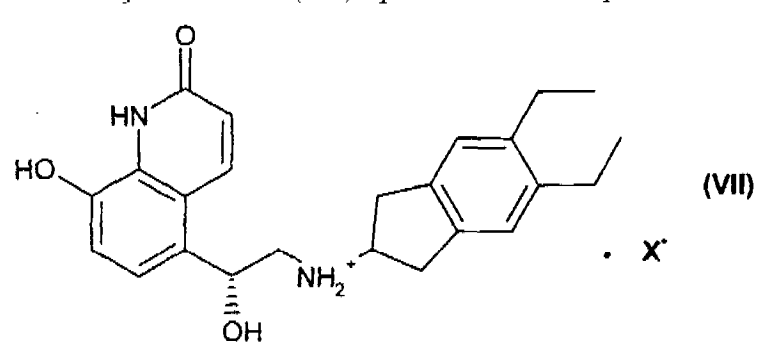
en donde R es un grupo protector, y A^- es un anión;

(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):



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):



en donde X^- es un anión.

152

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF:

EXPEDIENTE No. 05.104.250

SOLICITUD DE PATENTE A NOMBRE DE NOVARTIS AG

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

Acepto sustitución

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20.824

40

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el

NOTARIO ONCE DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

personalmente por Joselyn Escobar Uribe

quien exhibió la cédula 3977112 de USAC y Tarjeta Profesional No. 68228 U.S.A.

Fecha 31 JUL 2009

[Handwritten signature]
Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO



**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 05 104250

Clasificación Internacional (IPC): C07D 215/26, A61K 31/4704.

Concepto Técnico No. 1336

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (Fase Nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP2004/003479

Fecha de Presentación Internacional

01/04/2004

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 118 a 147 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 148 a 151 como se radicó inicialmente.

Prioridad: Folio 1 US 60/459,724 del 02/04/2003

Respuesta del solicitante: Folios 113 a 152.

2. Objeto de la invención

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

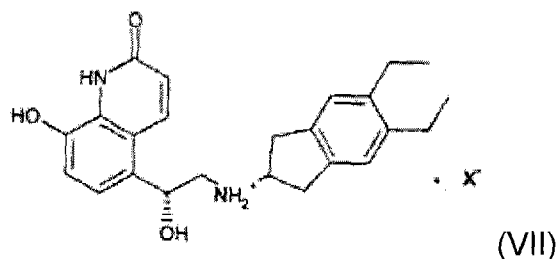
Objeto de la invención: El objeto de la solicitud consiste en un proceso para la preparación de 5-(α -haloacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona que sea útil en la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi(1H)-quinolin-2-ona.

El problema planteado en la solicitud es la necesidad de proveer un proceso para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi(1H)-quinolin-2-ona.

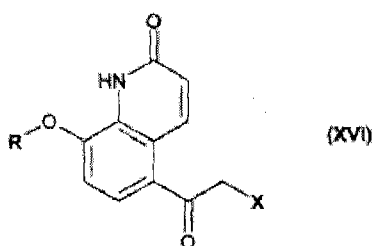
Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona un proceso para la preparación de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi(1H)-quinolin-2-ona que involucra la preparación de 5-(α -haloacetil)-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-onas con una alta selectividad y rendimiento.

EXP 2005 104205

Reivindicaciones 1 a 13: Proceso para sintetizar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi(1H)-quinolin-2-ona de fórmula (VII).



A partir de una oxi-(1H)-quinolin-2-ona-5-(α -haloacetil)-8-sustituida de fórmula (XVI).



Se catalogó la invención según la IPC en las categorías C07D 215/26, A61K 31/4704.

3. De la solicitud de patente

Descripción: (artículo 28 D 486)

La descripción divulga de manera clara y completa la invención para que una persona capacitada en la materia técnica pueda ejecutarla, por lo tanto cumple con el requisito de claridad de acuerdo al artículo 28 de la Decisión 486.

Reivindicaciones: (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 13 son claras, concisas, están enteramente sustentadas en la descripción y cumplen con el requisito de claridad, concisión y sustento en la descripción según el artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud comprende solo una invención y por lo tanto cumple con el requisito de unidad de invención.

5. Es una invención (artículo 15 D 486)

El objeto de la solicitud puede ser considerado como una invención de acuerdo al artículo 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D 486)

El contenido de las reivindicaciones 1 a 13 de la presente solicitud no se encuentra dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas en el artículo 20 de la Decisión 486.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

El contenido de las reivindicaciones 1 a 13 no comprende usos ni segundos usos de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud.

Novedad: (artículo 16 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 13 de la solicitud se refieren a un proceso para sintetizar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi(1H)-quinolin-2-ona.

Se realizó el estudio de novedad comparando elemento por elemento los compuestos de partida, etapas y condiciones del proceso reivindicado en la presente solicitud, con las de los procesos del estado de la técnica relacionado.

Como resultado de dicho estudio no se encontraron compuestos de partida, etapas y condiciones idénticas a las del proceso reivindicado, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 13 cumplen con el requisito de novedad según el artículo 16 de la decisión 486.

Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 13 de la solicitud se refieren a un proceso para sintetizar sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi(1H)-quinolin-2-ona.

El estado de la técnica revela procesos de obtención de derivados de quinolinona a escala de laboratorio.

La presente invención describe un nuevo proceso para sintetizar derivados de quinolinona tales como las sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi(1H)-quinolin-2-ona a gran escala que presenta diferencias significativas con respecto a los procesos divulgados en el estado de la técnica relacionado, entre ellas, la etapa de reducción de la oxi-(1H)-quinolin-2-ona-5-(α -haloacetil)-8-sustituida en presencia de un catalizador quiral.

El proceso reivindicado es apto para la producción comercial a gran escala de sales de 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi(1H)-quinolin-2-ona con alto rendimiento eliminando la formación de regioisómeros indeseados tales como 7-acetil-8-benciloxi-(1H)-quinolin-2-ona, lo cual evidentemente constituye una ventaja y una solución inesperada nada obvia para un técnico medio versado en el estudio de estos procesos de síntesis.

Aplicación Industrial: (artículo 19 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 13 cumplen con el requisito de aplicación industrial, ya que pueden ser producidos en cualquier tipo de industria.

9. Conclusión

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones 1 a 13 (folios 148 a 151).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1336	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
---------------------------	---



AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 5-104250- -9-0 Fecha: 2010-06-01 09:34:05
Trámite : 11 PATENTEIYII
Evento : 379 FASENACIONALII
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN Folios 1

Señor (a) (es)
DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN
CARRERA 11 No.86-53 PISO 6
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 28261
Fecha : 31/05/2010
Expediente : 5-104250
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Tercero (3), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea bases de datos - otros servicios - consulta actos administrativos.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
Call Center 6513240 . Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 20251

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No. 529

Rad. PCT/ 05-104250

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 12 de octubre del 2005 con el N° 05104250-00000000, la doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada de Novartis AG, presentó la solicitud de patente de invención titulada "UN PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE OXI-(1H)-QUINOLIN-2-ONAS 5-(HALOACETIL)-8-SUSTITUIDAS", correspondiente a la solicitud internacional PCT/EP 2004/003479 de fecha 01 de abril del 2004, para que se iniciara la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 570 del 30 de noviembre del 2006, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 7250 y notificado por fijación en lista el 03 de julio del 2009 se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 103 a 112 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 05-104250-00007-0000 del 16 de septiembre del 2009, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 13 (Fls. 148 a 151) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "[l]os países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. E 28261
Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No. 529

Rad. PCT/ 05-104250

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 13 contenidas en los folios 148 a 151 cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

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

Clasificación IPC: C 07 D 215/26, A 61 K 31/4704.

Reivindicaciones: 1 a 13 **Folios:** 148 a 151.

Titular: NOVARTIS AG.

Domicilio: Basilea, Suiza.

Inventor: Olivier Lohse, Gerhard Penn y Hanspeter Schling.

Prioridad N°: 60/459,724 **Fecha:** 02 de abril del 2003 **País:** US.

Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2004/003479 **Fecha:** 01 de abril del 2004.

Vigente desde: 01 de abril del 2004 **Hasta:** 01 de abril del 2024

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

**REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCION No. 23261

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No. 529

Rad. PCT/ 05-104250

ARTICULO CUARTO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada de Novartis AG, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

31 MAYO 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctora
DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Carrera 11 N° 86 - 53, Piso 6.
Bogotá D.C.

202021

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

Doctor

GIANCARLO MARCENARO JIMÉNEZ

Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial

EXPEDIENTE : 05.104.250

SOLICITUD : ENTREGA DE TITULO

ASUNTO : P-1905

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-104250-00010-0000

Fecha: 2010/07/12 15:02:45 Dep: 2020 DIN NDL VASCO
Lib: 11 PATENTELIVII Lev: 379 PASL NACIONALII
Act: 330 COMUNICACIÓN Fijos: 1

Estimado doctor Marcenaro:

Yo, DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de este asunto, mediante resolución No. 28261 de 31 de Mayo de 2010, se concedió el registro de la patente a favor de mi mandante. Ya me fue entregada copia íntegra, auténtica y gratuita de dicha resolución.

Solicito que **se proceda a numerar el certificado de la patente y se ordene la entrega del título correspondiente.**

Cordialmente,

DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20824 del C.S.J.

/STR

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

Novartis AG

Basilea, Suiza

A la Creación denominada:

*"Un proceso para la preparación de oxi-(1h)-quinolin-2-onas
5-(haloacetil)-8-sustituidas"*

Inventor(es):

Olivier Lohse

Gerhard Penn

Hanspeter Schilling

Certificado No. 529

Solicitud Internacional No. EP2004/003479

Clasificación Internacional: C7D 215/26

de Patentes A61K 31/4704

13 Reivindicaciones

Vigente Desde: 01/04/2004

Hasta: 01/04/2024

Prioridad No. US 60/459,724 02/04/2003

Que la solicitud de Patente de Invención No. 5 104250 cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes, Resolución No. 28261 de 31/05/2010, en testimonio de ello se estampa la firma del funcionario competente y el sello de esta Entidad.

Superintendente de Industria y Comercio