

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

76
76

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y (

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-101169- -00003-0000

Fecha: 2008-12-29 16:39:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 30

Re: P1.-WYETH HOLDINGS CORPORATION.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE 3-CIANO-7-ALCOXI-6-NITRO-4-QUINOLINAS".-Clase C07D 215/56.-Expediente número 05-101.169.-

1. Me refiero a mi memorial de 14 de Noviembre de 2006.
2. Debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante realizar modificaciones a la solicitud de patente arriba referenciada, acorde con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486.

Dichas modificaciones obedecen a la corrección de un error material cometido en el momento de la presentación internacional, donde se presenta de manera equivocada la numeración de los sustituyentes sobre las quinolonas sintetizadas por el método de la invención.

Tal como se observa en la estructura presentada en la página 5 de la descripción de la solicitud, y en la estructura numerada como "6" en la página 6, la correcta numeración de dichos sustituyentes sobre el anillo es "3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4- quinolona" y no 3-ciano-6-alcoxi-7-nitro-4-quinolona como aparece en el título de la invención y en repetidas ocasiones dentro de la descripción y el capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.

Este error es igualmente visible si se tiene en cuenta el nombre incluido en la página 10, líneas 23-24, y el nombre del ejemplo 5, de la página 15, línea 15, donde se enumeran correctamente los sustituyentes sobre el anillo.

77
77

De esta forma se han reemplazado donde ha sido necesario los nombres de los compuestos para ajustarlos a su correcta numeración, tal como se muestra a continuación:

2.1. Título de la solicitud.

Consecuentemente con lo expuesto anteriormente, el título de la solicitud ha sido modificado para que se lea:

"PROCESO PARA LA SÍNTESIS DE 3-CIANO-7-ALCOXI-6-NITRO-4-QUINOLINAS"

2.2. Capítulo Descriptivo.

La corrección de la numeración de los sustituyentes mencionada anteriormente se ha realizado en los nombres de los compuestos incluidos en las páginas 1, línea 6; 3, línea 15; 4, línea 24; 5, línea 16; 9, línea 21; y 10, líneas 8 y 16.

2.3. Capítulo Reivindicatorio.

Dentro de las reivindicaciones presentadas se han modificado también los nombres de las quinolonas que pueden ser obtenidas mediante el proceso de la invención, para que reflejen la correcta numeración.

Dicha modificación se ha realizado en las reivindicaciones 1, 30 y 32 originalmente presentadas.

Para finalizar me permito resaltar que las modificaciones reseñadas anteriormente no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está corrigiendo un error involuntario que le resta claridad al texto, y el cual es evidente para la persona con conocimientos técnicos en el campo de la invención, a partir de las estructuras allí reveladas y del nombre del ejemplo 5 que hace parte de la descripción de la presente solicitud.

78
78

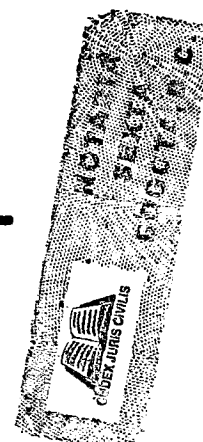
3. Anexos me permito presentar:

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
- (b) Recibo No. 08-96.751, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación;
- (c) Copia de las páginas 1 a 16 que corresponden a la descripción corregida como se mencionó anteriormente; y
- (d) Copia de las páginas 17 a 24 que corresponden al capítulo reivindicatorio en el cual se han realizado las modificaciones antes expuestas.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215
Código 231



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: **WYETH HOLDINGS CORPORATION**,
sociedad existente y organizada de conformidad con
las leyes del Estado de Maine, EEUU.

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, Estado de
New Jersey 07940, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3 264270

Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Madison, Estado de New Jersey, Estados
Unidos de América.

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá,
Colombia

Teléfono: 3 264270

Fax: 2 126426

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número

39.690.713

TP 53.215

④

Número de expediente:

05-101.169

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada modificación al título de la invención, a la
descripción y al capítulo reivindicatorio.

⑥

Comprobante de pago No. 08 - 96.751

Fecha 15-12-08

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA



C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-101169-00003-0000

Fecha: 2008-12-29 16:39:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 96,751
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97134645	15/12/2008	3,869,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PROCESO PARA LA SINTESIS DE 3-CIANO-7-ALCOXI-6-NITRO-4-

QUINOLINAS

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Se proporciona un proceso para la preparación de intermediarios de 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona útiles para la preparación de inhibidores de proteína tirosina cinasa (PTK) los cuales son útiles en el
10 tratamiento del cáncer de la fórmula, donde R es alquilo(C1-C3) preparado mediante la reacción de un antranilato sustituido con N,N-dimetilformamida dimetilacetal para obtener una N,N-dimetilamidina la cual es condensada con t-butilcianoacetato para obtener un
15 N-(2-ciano-2-t-butoxicarbonilvinil)antranilato, el cual es hidrolizado para producir un N-(2-ciano-2-carboxivinil)antranilato seguido por descarboxilación para obtener N-(2-ciano-2-carboxivinil)antranilato seguido por ciclización para obtener un 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-
20 quinolona.

PROCESO PARA LA SINTESIS DE 3-CIANO-7-ALCOXI-6-NITRO-4-

QUINOLINAS

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se relaciona con un proceso para la preparación a gran escala de 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolonas, las cuales son intermediarios para la preparación de inhibidores de proteína tirosina cinasa (PTK) útiles en el tratamiento del cáncer.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Los dos métodos sintéticos más frecuentemente usados para la preparación de 3-ciano-4-quinolonas o 3-carboxialquiloiquinolonas son las reacciones
15 intramoleculares de Friedel-Crafts y cierres electrocíclicos de anillos de derivados de N-(2-carboxivinil)-anilina. Las condiciones de Friedel-Crafts funcionan bien para anilinas ricas en electrones, moderadamente para anilinas no sustituidas, y pobremente o
20 no del todo para anilinas deficientes en electrones y son especialmente inútiles para la preparación a gran escala de 3-ciano-4-quinolonas utilizando anilinas deficientes en electrones. Los grupos que extraen o atraen electrones de la anilina reducen la nucleofilicidad del anillo aromático
25 hasta el punto que las reacciones laterales compiten con,

sino es que dominan, la condensación intramolecular deseada. Las condiciones térmicas para los cierres electrocíclicos de anillos de derivados de N-(2-carboxivinil)-anilina típicamente requieren temperaturas
5 que exceden de 240°C. Sin embargo, la construcción de 3-ciano-4-quinolonas ha sido lograda por reacciones de cierre electrocíclico del anillo de derivados de N(2-carboxivinil)-anilina calentando a 260°C en difenil éter (Patente Estadounidense No. 6,002,008; WO 98/43960). En
10 particular, existen varias deficiencias asociadas con los cierres electrocíclicos de anillos para la preparación de cantidades de material a escala de proceso. Típicamente, las reacciones se efectúan a una dilución alta (66:1) lo que da como resultado un proceso ineficiente a gran escala
15 debido al bajo rendimiento. Además, la descomposición térmica de cualquiera del producto final y/o el material inicial compromete la pureza del producto final como resultado de las condiciones de reacción de alta temperatura. Adicionalmente, el equipo necesario para
20 efectuar las reacciones a alta temperatura de manera segura y a gran escala es caro y no está disponible en un ambiente de laboratorio o planta típico.

La producción de 3-ciano-4-quinolonas por el cierre electrocíclico del anillo padece de todos los
25 problemas mencionados anteriormente, especialmente de

descomposición térmica del producto final deseado o el material inicial. Por ejemplo, se sabe que el 7-etoxi-4-hidroxi-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo se descompone a 240°C, mientras que la temperatura mínima requerida para la
5 ciclización es de 256°C.

De este modo, existe la necesidad en la técnica de un proceso que resuelva y preferiblemente supere la ciclización a alta temperatura, que da como resultado la descomposición térmica.

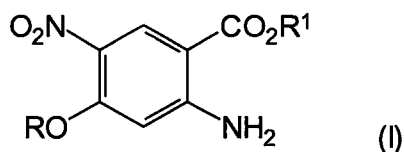
10 Los siguientes detalles experimentales se exponen para ayudar a comprender la invención, y no se pretende que, y no deberán constituirse en limitantes, de ninguna manera, de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

15

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

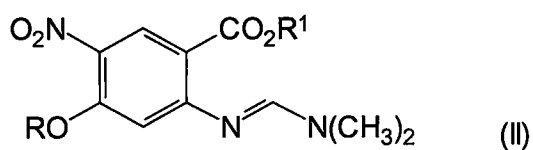
Esta invención proporciona un proceso para la producción de una 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona que comprende:

20 a) hacer reaccionar un antranilato sustituido de fórmula (I) con dimetilformamida o dimetil acetal:

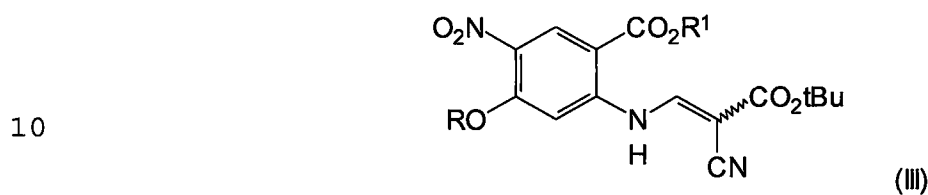


25 donde R y R¹ son alquilo;

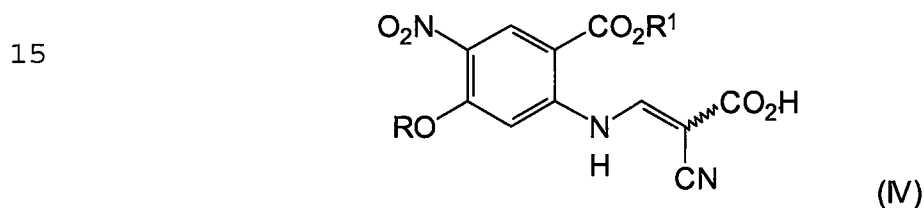
para obtener un compuesto de fórmula (II):



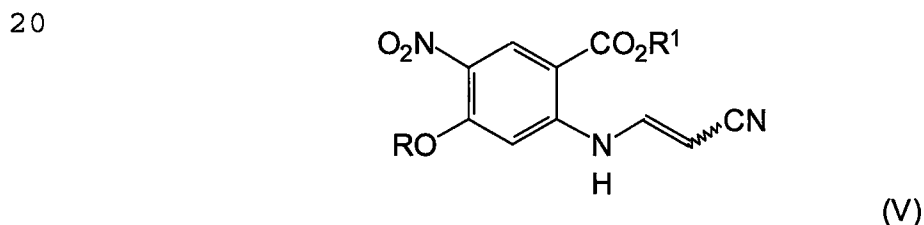
5 b) condensar el compuesto del paso a) con el t-butilcianoacetato para obtener un compuesto de fórmula (III):



c) hidrolizar el compuesto del paso b) para producir el compuesto de fórmula (IV):

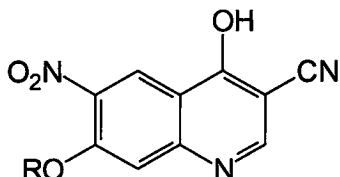


d) descarboxilar el compuesto del paso c) hasta un compuesto de fórmula (V):



e) ciclar el compuesto del paso d) en presencia
25 de una base para obtener una 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-

quinolona de fórmula:



5

cuando se usa aquí el término alquilo denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo un grupo alquilo de C1-C6, preferiblemente un grupo alquilo de C1-C4, de manera más preferible Me, Et, n-Pr, I-Pr, n-Bu, de manera más preferible Me o Et. R y R¹ pueden ser el mismo o diferentes. La presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos así como las mezclas de las formas tautoméricas.

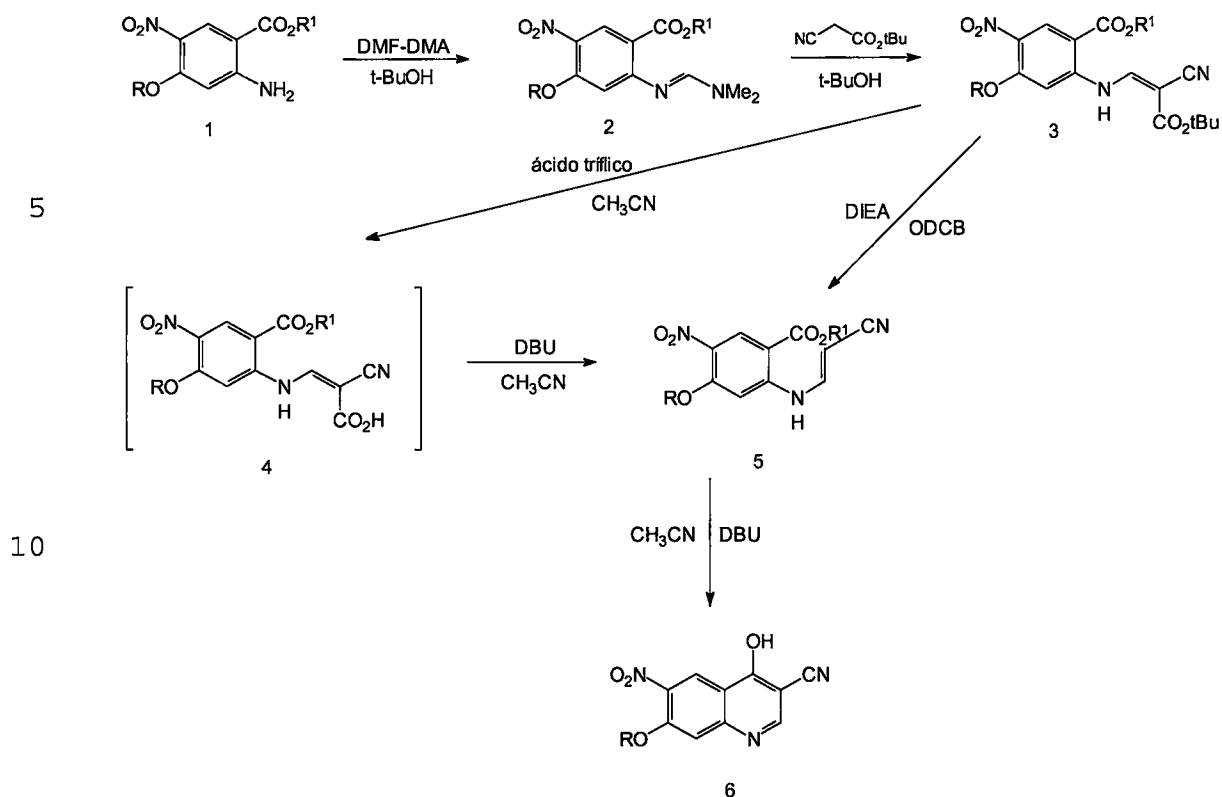
15 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención descrita aquí para la producción de 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona obvia los problemas de alta temperatura (256°C) y la dilución alta de bajo rendimiento (66:1) descritos aquí anteriormente. Esas condiciones de reacción permiten que la reacción de ciclización sea efectuada en equipo de procesamiento estándar.

El proceso de la invención se muestra en el Esquema de Reacción I.

25

Esquema de Reacción I



15 Como se describe en el Esquema de Reacción I, el

antranilato sustituido 1 donde R es alquilo, se hace

reaccionar con dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA) o

con aproximadamente 1 a 5 equivalentes de dimetilformamida

dimetil acetal en un solvente alcohólico para producir N,N-

20 dimetilamidina 2. En una modalidad preferida, la

concentración de (DMF-DMA) es de 1 a 2 equivalentes. Las

condiciones preferidas para esta reacción usan

aproximadamente 1.2 equivalentes de dimetilformamida

dimetil acetal en t-butanol de aproximadamente 50°C hasta

25 aproximadamente 120°C con una temperatura preferida de

80°C. En una modalidad preferida, la reacción permite el aislamiento simple de N,N-dimetilamidina 2 enfriando la mezcla de reacción para permitir que el producto precipite y recolectar el precipitado por filtración. Este
5 procedimiento proporciona un rendimiento casi cuantitativo de N,N-dimetilamidina 2 de pureza suficiente para usarse en el paso subsecuente sin purificación adicional. En un procedimiento preferido adicionalmente el antranilato sustituido 1 se hace reaccionar con dimetilformamida
10 dimetil acetal a reflujo (aproximadamente 110°C) y la N,N-dimetilamidina 2 es aislada después de la dilución con agua, por filtración y secando el producto recolectado.

La reacción de condensación de la N,N-dimetilamidina 2 con t-butilcianoacetato puede ser
15 efectuada usando acetonitrilo, ácido, tolueno, o un solvente alcohólico de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 110°C para obtener N-(2-ciano-2-t-butoxicarbonil-vinil)antranilato 3. En una modalidad preferida la condensación es producida por la adición de t-
20 butanol a aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 35°C con aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.0 equivalentes de t- butilcianoacetato lo cual produce un material de alta calidad (>98% por cromatografía líquida de alta resolución (área de CLAP)) con un alto rendimiento (90-99%).

25 La hidrólisis del N-(2-ciano-2-t-butoxicarbonil-

vinil)antranilato 3 puede ser efectuada mediante el uso de un ácido en un solvente o usando ácido acético directamente como solvente de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 110°C. En una modalidad preferida, la hidrólisis comprende

5 tratar N-(2-ciano-2-t-butoxicarbonil-vinil)antranilato 3 con una cantidad catalítica de ácido triflico en acetonitrilo a aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C para producir N-(2-ciano-2-carboxivinil)antranilato 4 de acuerdo a lo caracterizado por RMN. El N-(2-ciano-2-t-

10 butoxicarbonil-vinil)antranilato 3 puede ser calentado opcionalmente a 180°C en o-diclorobenceno (ODCB) para remover el t-butil éster y dar N-(2-ciano-2-carboxivinil)antranilato 4.

La descarboxilación del N-(2-ciano-2-

15 carboxivinil)antranilato 4 puede ser efectuada bajo condiciones ácidas o básicas para producir N-(2-ciano-vinil) antranilato 5. En una modalidad preferida los ácidos incluyen ácido acético y ácido p-toluensulfónico, las bases incluyen diisopropoiletilamina, piridina, o diazobiciclo

20 [2.2.3]undeceno (DBU), en solventes adecuados los cuales incluyen el acetonitrilo, ácido acético, piridina, y dimetilacetamida de aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 140°C. Si la hidrólisis inducida térmicamente del

25 N-(2-ciano-2-t-butoxicarbonil-vinil)antranilato 3 a N-(2-ciano-vinil)antranilato 5 en o-

diclorobenceno (ODCB) es efectuada en presencia de una cantidad catalítica de una base adecuada la cual incluye a la diisopropiletilamina (DIEA) entonces el N-(2-ciano-2-t-butoxicarbonil-vinil)antranilato 3 es convertido
5 directamente a N-(2-ciano-vinil)antranilato 5. En una modalidad preferida es usado DBU en acetonitrilo a aproximadamente 80°C.

La ciclización aniónica intramolecular (ciclización) del N-(2-ciano-vinil)antranilato 5 a 3-ciano-
10 7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona 6 puede ser efectuada con aproximadamente 2 a 13 equivalentes de base en solvente. En una modalidad preferida la base incluye DBU, NaH, piperidina, dimetilaminopiridina (DMAP) o t-butóxido de potasio (KotBu). En una modalidad preferida los solventes
15 incluyen acetonitrilo, difeniléter, ODCB, mezclas de THF/xileno, tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), propionitrilo o isopropanol. En una modalidad preferida las relaciones de dilución de solvente:sustrato son de aproximadamente 15 hasta aproximadamente 30:1 de
20 aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 140°C. El procedimiento preferido para preparar 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona 6 es tratar el N-(2-ciano-vinil)antranilato 5 con aproximadamente 3 a 5 equivalentes de DBU en acetonitrilo a aproximadamente 80°C durante aproximadamente
25 4 a 5 horas y apagar rápidamente con HCl acuoso.

Un procedimiento más preferido para producir 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona 6 a partir de N-(2-ciano-2-t-butoxicarbonil-vinil)antranilato 3 es conducir las reacciones de hidrólisis, descarboxilación y ciclización intramolecular secuencialmente en el mismo recipiente si el aislamiento del N-(2-ciano-2-carboxivinil)antranilato 4 o N-(2-ciano-vinil)antranilato 5. El proceso más preferido para producir 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona 6 comprende hidrolizar el N-(2-ciano-2-t-butoxicarbonil-vinil)antranilato 3 con aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 0.3 equivalentes de ácido triflico en acetonitrilo de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C durante aproximadamente 5 a 60 minutos seguido por la adición de aproximadamente 3 a 5 equivalentes de DBU y someter a reflujo la mezcla de reacción durante aproximadamente 4 a 5 horas. La 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona 6 es aislada diluyendo la mezcla de reacción con agua y recolectando el precipitado resultante por filtración. El precipitado recolectado es triturado con acetato de etilo para proporcionar 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona 6 como un sólido de color caqui a marrón (rendimiento del 70-80%, >98% por ^1H RMN).

La invención reivindicada aquí proporciona 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolonas combinando los pasos y sin la necesidad de una ciclización a alta temperatura. La

3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona 6 es proporcionada con un rendimiento total bueno (70% para 5 transformaciones efectuadas en dos operaciones de un solo reactor, con una pureza de >98% por CLAP y ^1H RMN).

5 Para los propósitos de esta invención, un ácido es una entidad molecular o especie química capaz de donar un protón o capaz de formar un enlace covalente con un par de electrones. Los ácidos preferidos incluyen al ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico,
10 ácido metansulfónico y ácido triflico.

 Para los propósitos de esta invención un solvente es el término aplicado a toda la fase líquida inicial que contiene el extracto. El solvente puede contener únicamente un extractante o puede ser una mezcla homogénea compuesta
15 de extractantes con diluentes. En una modalidad preferida el solvente incluye tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), dimetilacetamida, ácido acético, piridina, difeniléter, ODCB, mezclas de THF/xileno, tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), propionitrilo o isopropanol.

20 Para los propósitos de esta invención una base es una especie química o entidad molecular que tiene un par de electrones disponibles capaces de formar un enlace covalente con un protón o con el orbital vacante de algunas otras especies. En una modalidad preferida una base incluye
25 diisopropiletilamina, piridina, o diazobiciclo [2.2.3]

undeceno (DBU), NaH, piperidina, dimetilaminopiridina (DMAP) o t-butoxido de potasio (KOtBu).

Para los propósitos de esta invención el término "alquilo" incluye entidades de alquilo lineales y
5 ramificadas, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono.

Para facilitar una mejor comprensión de la invención, los siguientes ejemplos no limitantes ilustran el proceso de la presente invención.

Ejemplo 1

10 **Metil éster del ácido 2-[[(Dimetilamino)metilen] amino]-4-etoxi-5-nitrobenzoico.**

Un matraz de fondo esférico de 3-L bajo N₂ equipado con un agitador en la parte superior, un condensador y un termopar es cargado con metil éster del
15 ácido 2-amino-4-etoxi-5-nitrobenzoico (80 g, 333 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (500 mL). La mezcla de reacción es calentada a reflujo (100°C). Una vez que la suspensión espesa se vuelve homogénea y la reacción se completa, y la mezcla de reacción es enfriada de 25 a 30°C.
20 La mezcla de reacción es diluida con agua (3 L) y la suspensión resultante es filtrada. La torta de filtración es lavada con agua (3 X 500 mL) y secada bajo vacío (50 mm Hg) a 55°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco mate (89.6 g, rendimiento del 91%, pureza
25 >90% por integración por RMN). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆):

8.23 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.22 (c, J=7 Hz), 3.68 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.40 (t, J=7 Hz, 3H).

Ejemplo 2

T-butil éster del ácido 2-ciano-3-(5'-etoxi-2'-metoxi-carbonil-4'-nitrofenil)amino-2-propenoico

5 Un matraz de fondo esférico de 3-L bajo N₂ equipado con un agitador en parte superior, un condensador y un termopar es cargado con metil éster del ácido 2-
[[(dimetilamino)metilen]amino]-4-etoxi-5-nitrobenzoico, (68
10 g, 230 mmol), t-butanol (500 mL) seguido por t-butilcianoacetato (65 g, 460 mmol). La mezcla de reacción es calentada a reflujo. Después de 4 horas la reacción es enfriada a temperatura ambiente y la suspensión es filtrada. La torta de filtración es lavada con hetpano (2 X
15 100 ml) y secada bajo vacío (50 mm Hg) a 40°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido caqui (83 g, rendimiento del 91%, pureza de > 98% por RMN). ¹H
RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 12.7 (d, J= 12.9 Hz, 1H), 8.77 (d, J= 12.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.37 (c, J=7
20 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.40 (t, J=7 Hz, 3H).

Ejemplo 3

T-butil éster del ácido 2-ciano-3-(5'-etoxi-2'-metoxi-carbonil-4'-nitrofenil)amino-2-propenoico

25 Un matraz de fondo esférico de 3-L bajo N₂ equipado con un agitador en la parte superior, un

condensador y un termopar es cargado con metil éster del ácido 2-amino-4-etoxi-5-nitrobenzoico (100 g, 0.416 mol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (59.5 g, 0.499 mol) y t-butanol (800 mL). La mezcla de reacción es calentada a reflujo durante 1.5 h. La mezcla de reacción es enfriada de 22 a 35°C y se le agrega t-butilcianoacetato (117 g, 0.832 mol). La mezcla de reacción es agitada de 20 a 30°C durante 2 h. El precipitado es recolectado por filtración por succión, lavado con heptano (500 mL), secado entonces a peso constante bajo presión reducida (50 mm Hg)) a 45°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco mate (162.9 g, rendimiento del 95%, pureza > 95% por CLAP). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 12.7 (d, J= 12.9 Hz, 1H), 8.77 (d, J= 12.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.37 (c, J=7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.40 (t, J=7 Hz, 3H).

Ejemplo 4

Acido N-(2-cianvinil)-2-amino-4-etoxi-5-nitrobenzoico

Un matraz de fondo esférico de 500-mL bajo N₂ equipado con una barra agitadora, un condensador y un termopar es cargado con t-butil éster del ácido (Z)-2-ciano-3-(5'-etoxi-2'-metoxycarbonil-4'-nitrofenil)amino-2-propenoico (20 g, 51.1 mmol), N, N-diisopropiletilamina (1 mL, 5.72 mmol) y o-diclorobenceno (200 mL). La reacción es calentada a reflujo (180°C). Después de 7.5 horas la

reacción concluyó de acuerdo a lo evidenciado por cromatografía en capa fina. La reacción es enfriada a temperatura ambiente y hexano diluido (500 mL) para precipitar el producto crudo. El sólido es aislado por
5 filtración para proporcionar el compuesto del título como un polvo caqui (11.7 g, rendimiento del 79% de estereoisómeros 65:35, pureza de 94% por RMN). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 11.1 (d, J= 12.7 Hz, 0.65H), 10.6 (d, J= 12.9 Hz, 0.35H), 8.47 (s, 0.65H), 8.37 (s, 0.35H), 8.29
10 (dd, J=13.4, 12.9 Hz, 0.35H), 8.16 (dd, J= 12.7, 8.5 Hz, 0.65H), 7.13 (s, 1H), 5.49 (d, J= 13.4Hz, 0.35H), 4.97 (d, J= 8.4 Hz, 0.65H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.90 (s, 1.95H), 3.88 (s, 1.05H), 1.39 (t, J= 7 Hz, 3H).

Ejemplo 5

15 7-etoxi-4-hidroxi-6-nitroquinolin-3-carbonitrilo

Un matraz de fondo esférico de 100 mL equipado con un agitador en la parte superior, un condensador y un termopar es cargado con t-butil éster del ácido (Z)-2-ciano-3-(5'-etoxi-2'-metoxycarbonil-4'-nitrofenil)amino-2-
20 propenoico (2.5 g, 6.3 mmol) y acetonitrilo (50 mL). Se agrega el ácido triflico (0.12 mL, 0.21 mmol) al medio de reacción heterogéneo. Tras la desaparición del material inicial de acuerdo a lo evidenciado por CCF (20 % de EtOAc/hexano), se agrega el DBU (4.0 mL, 4.25 mmol) a la
25 mezcla de reacción. La reacción es entonces calentada al

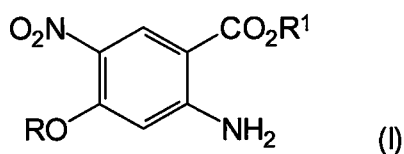
47
97

reflujo y verificada hasta su conclusión (>95% por CLAP-
columna de fenil-hexilo de 3 micrómetros Phenomenex (150 X
4.6 mm)). La reacción es entonces extinguida con HCL al 10%
(100 mL) y diluida con agua (400 mL). Después de agitar
5 durante 15 minutos a temperatura ambiente la suspensión es
filtrada y el sólido recolectado se deja secar al "aire".
El sólido recolectado es suspendido en acetato de etilo (25
mL) a temperatura ambiente y filtrado nuevamente y se deja
secar al "aire". Este procedimiento proporciona 1.15 g
10 (70%) del compuesto del título como un sólido caqui que es
>95% del producto por integración por RMN. ¹H RMN (300 MHz,
DMSO-d₆): 12.9 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.24
(s, 1H), 4.27 (c, J=7 Hz, 2H), 1.41 (t, J=7 Hz, 3H).

REIVINDICACIONES

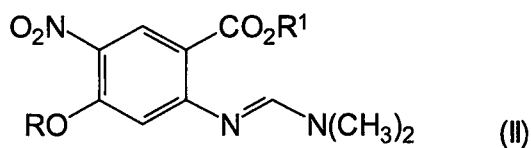
1. Un proceso para la producción de 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona, caracterizado porque comprende:

- 5 a) hacer reaccionar un antranilato sustituido de fórmula (I) con dimetilformamida dimetil acetal:

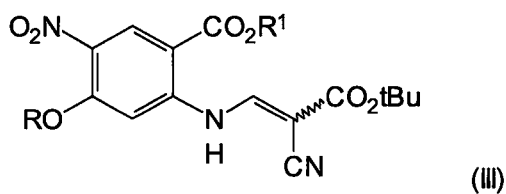


donde R es un alquilo;

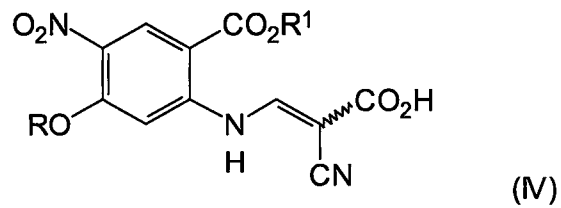
para obtener un compuesto de fórmula (II):



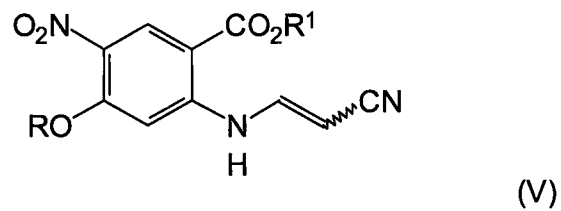
- b) condensar el compuesto de fórmula (II) con el t-butilcianoacetato para obtener un compuesto de fórmula (III):
- 20 (III):



- c) hidrolizar el compuesto de fórmula (III) para producir el compuesto de fórmula (IV):
- 25

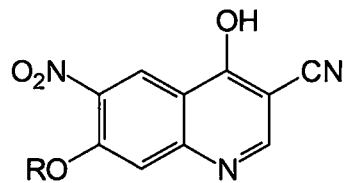


- 5 d) descarboxilar el compuesto de fórmula (IV) hasta un compuesto de fórmula (V):



10

- e) ciclar el compuesto de fórmula (V) para obtener una 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona de fórmula:



15

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción
- 20 comprende la combinación del compuesto de fórmula (I) y dimetilformamida dimetil acetal con un solvente alcohólico a una temperatura de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 80°C.

100
100

3. El proceso de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el solvente alcohólico es t-butanol.

4. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción ocurre a aproximadamente 80°C.

5. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en el paso a) la combinación es enfriada hasta que el compuesto de fórmula (II) precipita.

6. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el dimetilformamida dimetil acetal y el antranilato son combinados sin solvente alcohólico y calentados hasta aproximadamente 110°C para producir el compuesto de fórmula (II).

7. El proceso de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque la combinación es diluida, filtrada y secada para obtener el compuesto de fórmula (II).

8. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el dimetilformamida dimetil acetal está presente en una concentración de 1 a 5 equivalentes.

9. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque dimetilformamida dimetil acetal está presente en una concentración de a 1 a 2 equivalentes.

5 10. El proceso de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque dimetilformamida dimetil acetal está presente en una concentración de 1.2 equivalentes.

10 11. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la condensación comprende combinar el compuesto de fórmula (II), acetonitrilo, un ácido, tolueno o solvente alcohólico para obtener el compuesto de fórmula (III) a una temperatura de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente
15 110°C.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ácido comprende ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido tríflico.

20 13. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el ácido comprende ácido acético.

14. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la
25 condensación comprende la adición de solvente alcohólico en

combinación con t-butilcianoacetato a una temperatura de aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 35°C.

15. El proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el solvente
5 alcohólico es t-butanol.

16. El proceso de conformidad con la reivindicación 14 o la reivindicación 15, caracterizado porque el t-butilcianoacetato comprende de aproximadamente 1.5 hasta aproximadamente 2.0 equivalentes.

10 17. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque la hidrolización comprende la adición de ácido en un solvente al compuesto de fórmula (III) a una temperatura de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 110°C.

15 18. El proceso de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el ácido comprende ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido tríflico.

20 19. El proceso de conformidad con la reivindicación 17 o la reivindicación 18, caracterizado porque el solvente comprende tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilacetamida.

25 20. El proceso de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el ácido y el solvente comprenden ácido acético.

21. El proceso de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la hidrolización comprende la adición de ácido triflico en acetonitrilo al compuesto de fórmula (III) a una temperatura de
5 aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C.

22. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque la descarboxilación comprende la adición de un ácido o base al compuesto de fórmula (IV) en un solvente a una temperatura
10 de aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 140°C.

23. El proceso de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el solvente comprende tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilacetamida, difeniléter, o-diclorobenceno, mezcla de
15 THF/xileno, dimetilpropionitrilo, e isopropanol.

24. El proceso de conformidad con la reivindicación 22 ó 23, caracterizado porque el ácido comprende ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido triflico.

20 25. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, caracterizado porque la base comprende diisopropiletilamina, piridina, diazobicilo[2.2.3]undeceno, hidróxido de sodio, piperidina, dimetilformamida, propionitrilo o isopropanol.

26. El proceso de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque comprende la adición de diazobiciclo[2.2.3]undeceno y acetonitrilo al compuesto de fórmula (IV) a una temperatura de
5 aproximadamente 80°C.

27. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado porque la ciclización comprende la adición de una base en un solvente a un compuesto de fórmula (V) a una temperatura de
10 aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 140°C durante aproximadamente 4 a 5 horas.

28. El proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque la base comprende diisopropiletilamina, piridina y
15 diazobiciclo[2.2.3]undeceno, hidróxido de sodio, piperidina, dimetilformamida, propionitrilo o isopropanol.

29. El proceso de conformidad con la reivindicación 27 o la reivindicación 28, caracterizado porque el solvente comprende tolueno, acetonitrilo,
20 tetrahidrofurano, dimetilacetamida, difeniléter, o-diclorobenceno, mezcla de THF/xileno, dimetil propionitrilo e isopropanol.

30. El proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque la ciclización
25 comprende la adición de diazobiciclo[2.2.3]undeceno en

acetonitrilo a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 4 a 5 horas para obtener 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona.

31. El proceso de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque el diazobiciclo[2.2.3]undeceno comprende de 3 a 5 equivalentes.

32. El proceso de conformidad con la reivindicación 30 ó 31, caracterizado porque la 3-ciano-7-alcoxi-6-nitro-4-quinolona es aislada apagando rápidamente con HCl acuoso.

33. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, caracterizado porque la hidrólisis, descarboxilación y ciclización son efectuadas secuencialmente sin aislamiento.

34. El proceso de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque comprende hidrolizar un compuesto de fórmula (III) con ácido triflico en acetonitrilo de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C durante un máximo de 60 minutos, agregando DBU y someter a reflujo durante hasta 5 horas.