(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 538 880**

(21) Número de solicitud: 201331909

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 17/12 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

24.12.2013

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

24.06.2015

(71) Solicitantes:

LABORATORIOS VIÑAS S.A. (100.0%)
Provença 386
08025 Barcelona ES

(72) Inventor/es:

BUXADÉ VIÑAS, Antonio;
MOLA SOLER, Carlos y
CONCHILLO TERUEL, Antonio

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

(54) Título: **Un procedimiento para obtener 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína**

(57) Resumen:

Un procedimiento para obtener 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína. La presente invención describe un nuevo procedimiento para obtener un derivado de quinoleína a partir del correspondiente precursor clorado por reacción con derivados amónicos, una base y un disolvente de alto punto de ebullición.

ES 2 538 880 A1

DESCRIPCIÓN

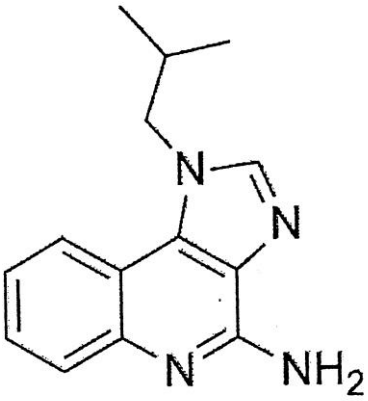
Un procedimiento para obtener 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína.

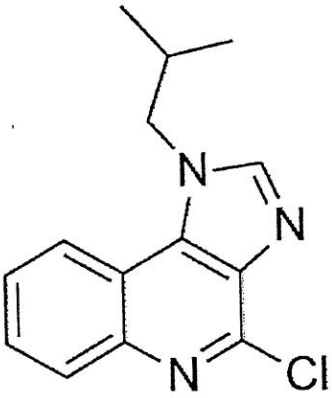
Campo de la Invención

La presente invención trata de un nuevo proceso para la obtención de 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína.

Estado de la Técnica

La 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína (compuesto de fórmula **1**) es un modificador de la respuesta inmune y estimula la producción de interferón alfa. Se utiliza para el tratamiento de infecciones virales cutáneas y para el tratamiento de verrugas genitales.





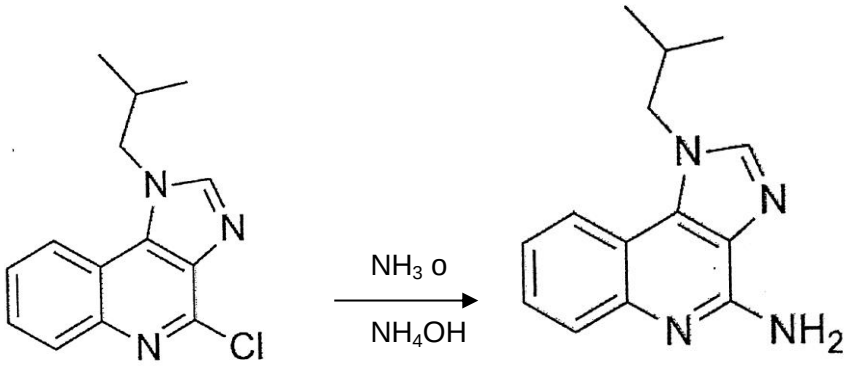
La obtención habitual de 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleina se hace a partir del 4-cloro-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína (compuesto de fórmula **2**), mediante la substitución del cloro por el radical $-NH_2$, según dos vías principales:

a) Reacción con amoníaco: en forma de hidróxido amónico (EP 145.340, US 4.689.338, WO 2006/070408); o en forma de amoníaco gas en un disolvente orgánico, habitualmente dimetilsulfóxido (WO 2008/099377, US 2008/0194822)). En cualquier caso, la reacción se debe realizar en un reactor capaz de soportar elevadas presiones. (Esquema 1).

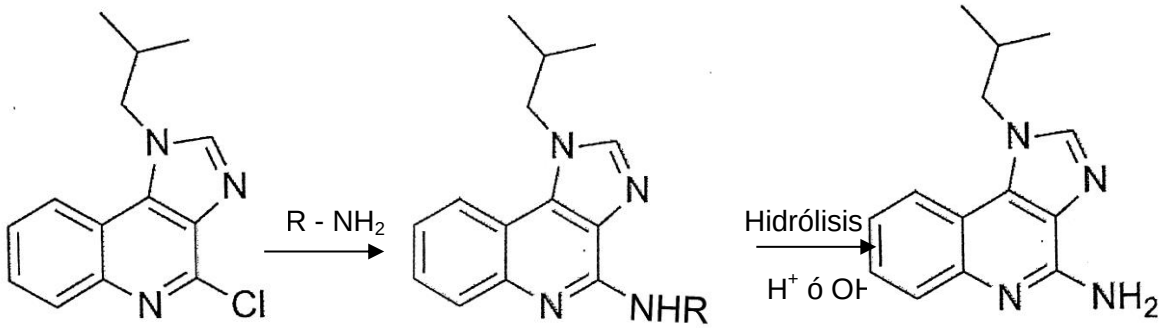
b) Para obviar el uso de elevadas presiones, la introducción del radical $-NH_2$ se ha hecho a partir de derivados de amoníaco, tales como aminas (benzilamina, WO 2005/033049), amidas (ftalimida, WO 2004/009593; formamida, WO 2006/100226 y US 2007/0135640), ureas, carbamatos, (US 2008/0177074 y WO 2008/090550), hidroxilamina, (US 2006/0004202), etc. En estos casos no es necesario un equipo de alta presión para realizar la síntesis, pero son necesarios uno o dos pasos adicionales para convertir el nuevo producto, resultante de la reacción del compuesto **2** con el derivado de amoníaco, en 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleina (**1**). Además, en el caso de usarse hidroxilamina, los rendimientos solo son moderados (alrededor del 50%). (Esquema 2).

Por lo tanto, aún subsiste la necesidad de disponer de un método industrial que permita la conversión del compuesto **2** en el compuesto **1** en un solo paso, con buenos rendimientos y sin la necesidad de utilizar un equipamiento de media-alta presión.

Esquema 1



Esquema 2



Objeto y exposición de la Invención

La obtención de 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína por reacción del compuesto **2** con hidróxido amónico es una reacción sencilla y fácil de realizar a escala de laboratorio, necesitándose un pequeño reactor a presión. Cuando se intenta escalar a nivel de planta piloto o a nivel industrial, los costes asociados con el reactor a presión se disparan exponencialmente, en paralelo con el incremento de presión generado por el amoníaco gas y el vapor de agua al aumentar el volumen de la reacción.

Los autores de la presente invención, durante las investigaciones para el escalado de la reacción del compuesto **2** con hidróxido amónico para obtener 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína han descubierto, sorprendentemente, que es posible realizar la reacción sin la necesidad de un equipo de alta presión, substituyendo el amoníaco por una sal amónica y una base, y el agua por un disolvente polar de punto de ebullición elevado.

La presente invención permite la obtención de 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína (**1**) a partir de cloroderivado (**2**) mediante el empleo de reactivos sencillos y baratos, en un solo paso y con el equipamiento habitual de un laboratorio, planta piloto o planta industrial (reactores abiertos de cristal, esmaltados o de acero), resultando por lo tanto con ventajas económicas, técnicas y operativas con respecto a anteriores procedimientos.

Respecto a las ventajas técnicas y operativas hay que destacar, fundamentalmente, dos:

- El proceso utiliza amoníaco en forma de sal amónica sólida, liberándose el primero muy lentamente mediante una base, lo que permite realizar la reacción a presión atmosférica. Los métodos que utilizan amoníaco gas necesitan costosos equipos de alta presión.

- La obtención de 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína a partir del cloroderivado (compuesto **2**) se realiza en un solo paso, frente a los 2 ó 3 pasos que se necesitan cuando se utilizan derivados de amoníaco, como ureas, formamidas, benzilaminas, etc.

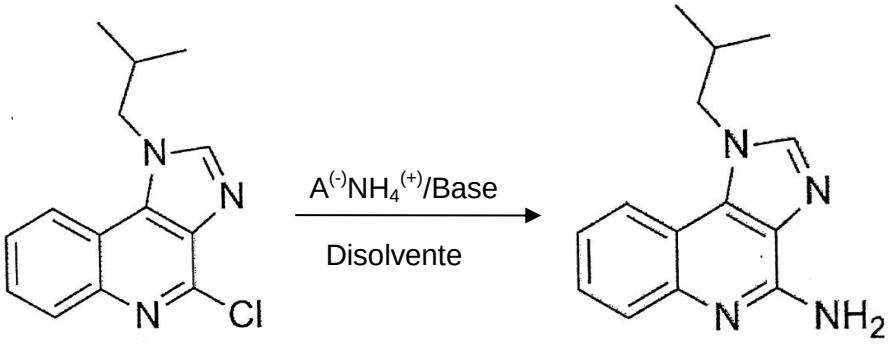
El poder utilizar reactores a presión atmosférica, la posibilidad de hacer la reacción en un solo paso y el uso de reactivos y disolventes fácilmente asequibles, permiten realizar fácilmente la reacción a escala industrial y con una reducción de costes importante.

La 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína cruda obtenida conforme a las condiciones descritas llega a una riqueza de, como mínimo, del 98.0 %, y superior al 99.0 % una vez ha sido cristalizado.

Los rendimientos oscilan (dependiendo de la combinación de reactivos usada) entre el 50 % y el 99 %.

Descripción detallada de unas formas de realización de la Invención

El proceso objeto de la presente invención consiste en la reacción del cloroderivado (compuesto **2**), actualmente es un producto comercial, con una sal amónica: $A^{(-)}NH_4^{(+)}$, una base y un disolvente polar de punto de ebullición elevado, ya que la reacción se realiza a temperaturas superiores a 100 ºC



La sal amónica es la fuente de amoníaco y para este propósito sirve cualquier sal amónica, derivada de ácido fuerte o débil ($A^{(-)}$ significa el anión correspondiente) y también sales mixtas de amonio y otro catión (alcalino, alcalino-térreo o de transición) o mezclas de ellas. Ejemplos de sales amónicas incluyen, pero no se limitan a FNH_4, $ClNH_4$, $BrNH_4$, INH_4, $SO_4(NH_4)_2$, $(SO_4)_2FeNH_4$, NO_3NH_4, $CO_3(NH_4)_2$, $HCOONH_4$, CH_3COONH_4, $(CH_3)_3COONH_4$, $(COO\ NH_4)_2$, C_6H_5-$COONH_4$, etc.

Las sales amónicas preferidas son las siguientes: FNH_4, $ClNH_4$, $BrNH_4$ y NO_3NH_4, o mezclas de ellas.

La base sirve para la liberación “in situ” de amoníaco de la sal amónica y son preferibles, pero sin limitarse a ellas, las bases inorgánicas como los óxidos, hidróxidos y carbonatos, y las orgánicas como los alcóxidos. Más preferibles son los hidróxidos de metales alcalinos, alcalinos-térreos o de transición, o mezclas de ellas.

Bases preferidas son: LiOH, NaOH, KOH, CsOH, $Ca(OH)_2$ y $Mg(OH)_2$, o mezclas de ellas.

Preferentemente la base se utiliza en forma de polvo, de pellets, de lentejas, de escamas, en solución acuosa o en solución alcohólica.

La reacción se realiza en un disolvente polar de punto de ebullición igual a superior a 100 ºC, preferiblemente de punto de ebullición superior a 130 ºC. Entre los disolventes preferidos aptos para realizar esta reacción se encuentran:

a) Amidas como preferentemente dimetilformamida, dimetilacetamida, acetamida, formamida, N-metilpirrolidona, etc.

b) Ureas como preferentemente tetrametilurea, N,N'-dimetiletileneurea, N,N'-dimetilpropileneurea, etc.

c) Sulfóxidos y compuestos de azufre relacionados tales como preferentemente el dimetilsulfóxido, el tertametilensulfóxido, la dimetilsulfona, el sulfolano, el sulfoleno, etc.

d) Alcoholes como preferentemente el etoxietanol, 2-(2-etoxietoxi)etanol, etilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol, glicerina, trietielenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, etc.

e) Éteres como preferentemente el dietilenglicol dimetiléter, trietilenglicol dimetiléter, polietilenglicol dimetiléter, etc.

f) Aminas como preferentemente N-etilmorfolina, lutidina, trietanolamina, tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina, etc.

g) Mezclas de los anteriores como tales, de sus diferentes isómeros, o de sus polímeros con cadenas con diferente grado de polimerización.

Disolventes preferidos para realizar esta reacción son: el dimetilsulfóxido, la glicerina, el etilenglicol y el propilenglicol.

La reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 100 ºC y 200 ºC, preferiblemente entre 130 º y 160 ºC.

La reacción dura entre 5 y 24 horas, dependiendo en gran medida del disolvente y de los reactivos usados. Preferiblemente se dará por finalizada cuando la cantidad de producto de partida (cloroderivado) sea inferior al 5 %.

La proporción molar entre el compuesto **2** y la sal amónica puede variar entre 1:1 a 1:100 moles, siendo preferida una relación entre 1:30 y 1:60 moles.

La proporción molar entre el compuesto **2** y la base puede variar entre 1:1 a 1:100 moles, siendo preferida una relación entre 1:20 y 1:40 moles. Sin embargo, la cantidad de base necesaria para un determinado proceso se halla supeditada al final de reacción.

El volumen (litros) de disolvente usado en el proceso puede variar entre 5 y 50 veces el número de moles de compuesto **2** que se estén usando, siendo preferida una relación de 10 litros por mol de compuesto **2**.

La reacción se puede realizar en reactor convencional de cristal, vitrificado o de acero, provisto de agitación y de un sistema de calefacción que permita calentar a más de 130 ºC.

La 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína cruda se aísla de la reacción mediante filtración o centrifugación y posteriormente puede ser cristalizado para alcanzar una mayor pureza.

El crudo de reacción se aísla fácilmente mediante filtración o centrifugación, pudiéndose recristalizar opcionalmente en un disolvente adecuado, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y dimetilformamida, o mezclas de ellos.

La 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína cruda obtenida conforme a las condiciones descritas llega a una riqueza de, como mínimo, del 98.0 %, y superior al 99.0 % una vez ha sido cristalizado.

Los rendimientos oscilan (dependiendo de la combinación de reactivos usada) entre el 50 y el 99 %.

Ejemplos

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (NMR, δ) se han realizado a 300 MHz en solución de $DMSOd_6$ + CF_3COOD. Las constantes de acoplamiento J se dan en Hertz. s= singulete; d=doblete; t=triplete; dd=doble doblete; AB=sistema AB; m=multiplete y ba=banda ancha o suma de varias señales.

DMF significa dimetilformamida.

DMSO significa dimetilsulfoxido.

DMPU significa 1,3-dimetiltetrahidro-2-pirimidona.

TRIS significa trietanolamina.

NEM significa N-etilmorfolina.

ETG significa etilenglicol.

DEG significa dietilenglicol.

PRG significa 1,2-propilenglicol.

GLY significa glicerina.

El cloroderivado (compuesto **2**, producto de partida), las sales amónicas, las bases y los disolventes utilizados en estas síntesis son productos comerciales.

A continuación se exponen algunas maneras de realizar esta invención, objeto de la patente, pero sin que sean en modo alguno, limitativas de ella.

Obtención del compuesto 1 (4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína).

Método 1

En un reactor de 10 litros se colocan 100 g (0.385 moles) de cloroderivado (compuesto **2**), 1070 g (20 moles) de cloruro amónico, 4 l de DMSO y 224 g (4 moles) de KOH. Se calienta hasta 140-150 ºC. Una hora después de alcanzar esta temperatura, se van añadiendo por la boca del reactor, 112 g (2 moles) de KOH cada hora durante 8 horas.

Acabada la reacción, después de 24 horas, se enfría y luego se añaden 4 l de agua destilada cuando la temperatura interior se halla entre 90 ºC y 100 ºC. Sin parar la agitación se deja que el interior del reactor alcance la temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se lava con sosa 1N, con agua destilada y con metanol. El crudo obtenido se recristaliza de DMF y se seca durante un mínimo de 5 horas a vacío y a temperatura ambiente, obteniéndose 46.8 g de 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína (52 % de rendimiento).

La 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína obtenida presenta un espectro de RMN concordante con un patrón.

^{1}H RMN (DMSOd_6 + CF_3COOD):

0,921 (d, J:6,8 Hz, 6H, ((CH_3)$_2$C)), 2,135 (m, 1H (CH)), 4,457 (d, J:7,2 Hz, 2H (CH_2)), 7,548 (dd, J: 7,6 Hz, 1H (=CH)), 7,681 (dd, J: 7,6 Hz, 1H (=CH)), 7,767 (dd, J: 8,0 Hz, 1H (=CH)), 8,134 (dd, J: 8,0 Hz, 1H (=CH)), 8,472 (s, 1H (N=CHN)), 9,104 (m, 1H ($^+NH_3$)) ppm.

En la tabla 1 se muestran varios ejemplos de obtención de 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína, según el método 1, pero sin que estos ejemplos sean limitativos de este método.

Tabla 1

Reacción nº	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Disolvente	DMSO	DMSO	DEG	ETG	ETG	TRIS
Sal Amónica	$ClNH_4$	$ClNH_4$	$ClNH_4$	$ClNH_4$	$ClNH_4$	$ClNH_4$
Base	KOH	NaOH	KOH	KOH	CsOH	KOH
Riqueza (%)	> 99[(b)]	>98[(b)]	>99[(b)]	>99[(a)]	>99[(a)]	>98[(b)]
Rendimiento (%)	52	51	84	93	85	52

(a): Crudo sin cristalizar
(b): Cristalizado de DMF

Método 2

En un reactor de 10 litros se colocan 130 g (0.5 moles) de cloroderivado (compuesto **2**), 1.600 g (30 moles) de cloruro amónico, 5 l de etilenglicol y 925 g (12.5 moles) de hidróxido cálcico. Se calienta hasta 140-150 ºC durante 24 horas. Acabada la reacción se enfría y se añaden 2.6 l de una mezcla de agua destilada/HCl conc. 1:1, cuando la temperatura interior se halle entre 90 ºC y 100 ºC. Se enfría hasta 5 ºC y el sólido precipitado se aísla por filtración.

El sólido se disuelve en 7 litros de agua caliente (70 ºC) y se basifica con NaOH 1N hasta pH = 12. El sólido precipitado se filtra y se lava con sosa 1N, agua destilada y metanol.

El sólido resultante se cristaliza de DMF y dejando enfriar hasta 10 ºC.

La 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína obtenida después de filtrar, se seca a vacío y a temperatura ambiente, resultando un peso de 115.8 g (rendimiento 96.5 %).

El espectro de ^{1}H RMN ($DMSOd_6$ + CF_3COOD) de la 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína obtenida según el método 2 coincide con el de la 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína obtenida según el método 1.

En la tabla 2 se muestran varios ejemplos de obtención de 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína, según el método 2, pero sin que estos ejemplos sean limitativos de este método.

Tabla 2

Reacción nº	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**
Disolvente	ETG	ETG	DMSO	DEG	PRG	ETG	GLY
Sal Amónica	$ClNH_4$	$ClNH_4$	$ClNH_4$	$ClNH_4$	$ClNH_4$	$ClNH_4$	$ClNH_4$
Base	$Ca(OH)_2$	$Mg(OH)_2$	KOH	KOH	KOH	KOH	KOH
Riqueza (%)	>99[(b)]	>99[(b)]	>99[(b)]	>98[(b)]	>98[(a)]	>99[(a)]	>99[(b)]
Rendimiento (%)	96	95	52	80	84	94	87

Tabla 2 (continuación)

Reacción nº	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**
Disolvente	ETG	ETG	ETG	ETG	ETG	ETG
Sal Amónica	$ClNH_4$	$ClNH_4$	$ClNH_4$	FNH_4	$BrNH_4$	NO_3NH_4
Base	LiOH	NaOH	NaOH 33 %[(c)]	KOH	KOH	KOH
Riqueza (%)	>99[(a)]	>99[(a)]	>99[(a)]	>99[(a)]	>99[(a)]	>98[(a)]
Rendimiento (%)	89	93	91	87	82	86

(a): Crudo sin cristalizar.
(b): Cristalizado de DMF.
(c): NaOH al 33% en agua. Se mezcla previamente con el etilenglicol y se destila a 180-185 ºC.

Método 3

En un reactor de 50 litros se colocan 260 g (1 mol) de cloroderivado (compuesto 2), 2.675 g (50 moles) de cloruro amónico, 12 l de glicerina y 280 g (5 moles) de KOH. Se calienta hasta 140-150 ºC. Después de 30 minutos de haber alcanzado esta temperatura, se añade gota a gota y durante 5 horas, 1 l cada hora de una solución de 1120 g (20 moles) de KOH disueltos en 8 l de etilenglicol. Acabada la reacción se enfría. Se añaden 20 litros de agua destilada cuando la temperatura interior se halle entre 90 ºC y 100 ºC. Sin parar la agitación se deja que el interior del reactor alcance la temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se lava en la misma centrifuga con agua destilada, con sosa 1N, con agua destilada y con metanol. El sólido obtenido se seca a vacío y a temperatura ambiente, resultando 221.5 g (92.3 % de rendimiento).

El espectro de ^1H RMN ($DMSOd_6$ + CF_3COOD) de la 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína obtenida según el método 3 coincide con el de la 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína obtenida según los métodos 1 y 2.

En la tabla 3 se muestran varios ejemplos de obtención de la 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína, según el método 3, pero sin que estos ejemplos sean limitativos de este método.

Tabla 3

Reacción n º	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**
Disolvente	GLY	ETG	ETG	ETG	ETG
Sal Amónica	$ClNH_4$	$ClNH_4$	$ClNH_4$	FNH_4	NO_3NH_4
Base/Disolvente	KOH/ETG	KOH/ETG	NaOH/ETG	NaOH/ETG	CsOH/ETG
Riqueza (%)	>99[(a)]	>99[(a)]	>98[(a)]	>99[(a)]	>99[(a)]
Rendimiento (%)	92	99	89	98	90

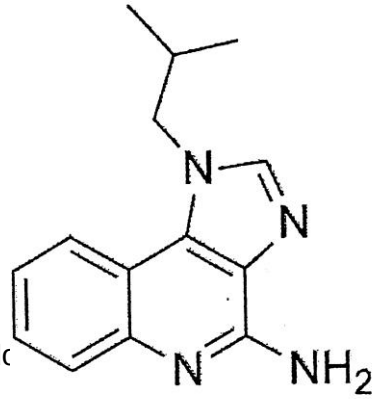
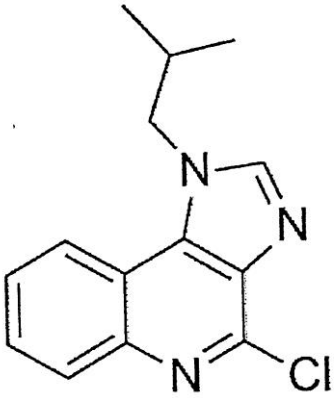
(a): Crudo sin cristalizar.

Recristalización de la 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína cruda.

Cuando el crudo resultante de las reacciones anteriores contiene menos del 98 % en 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína, entonces se recristaliza de dimetilformamida, de la siguiente manera: 100 g de 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína cruda se disuelven en 5 l de DMF y la mezcla se calienta a 120-130 ºC, con agitación. Se deja enfriar con agitación hasta una temperatura de 10 ºC y se mantiene a esta temperatura durante 3 horas. Después se filtra y se lava con 500 ml de DMF a 0 ºC y con 1 litro de metanol. El sólido obtenido se seca a 45 ºC y a vacío.

REIVINDICACIONES

1 - Un procedimiento para obtener 4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína (compuesto **1**) a partir de 4-cloro-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína (compuesto **2**),

caracterizado  a en prese  na base.

2 - Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un disolvente polar, a presión atmosférica.

3 - Un procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la sal amónica utilizada se escoge entre el grupo formado por FNH_4, $ClNH_4$, $BrNH_4$, y NO_3NH_4 y mezclas de las anteriores.

4 - Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la sal amónica es $ClNH_4$.

5 - Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la base utilizada se escoge dentro del grupo formado por los hidróxidos de elementos alcalinos, alcalino-térreos y de transición.

6 - Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la base se utiliza en forma de polvo, de pellets, de lentejas, de escamas, en solución acuosa o en solución alcohólica.

7 - Un procedimiento según una de las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque la base utilizada es hidróxido sódico.

8 - Un procedimiento según una de las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque la base utilizada es hidróxido potásico.

9 - Un procedimiento según una de las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque la base utilizada es hidróxido de litio.

10 - Un procedimiento según una de las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque la base utilizada es hidróxido de cesio.

11 - Un procedimiento según una de las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque la base utilizada es hidróxido de calcio.

12 - Un procedimiento según una de las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque la base utilizada es hidróxido de magnesio.

13 - Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, caracterizado porque el disolvente polar que se utiliza para la reacción tiene un punto de ebullición superior a 100 ºC.

14 - Un procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque el disolvente polar tiene un punto de ebullición superior a 130 ºC.

15 - Un procedimiento según una de las reivindicaciones 13 ó 14, caracterizado porque el disolvente polar se selecciona entre el grupo formado por dimetilsulfóxido, dietilenglicol, propilenglicol, etilenglicol y glicerina.

16 - Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la temperatura en que se realiza la reacción para obtener los compuestos de estructura (**1**), está comprendida entre 100 ºC y 200 ºC.

17 - Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la temperatura en que se realiza la reacción para obtener los compuestos de estructura (**1**), se halla comprendida entre 135 ºC y160 ºC.

18 – Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la proporción molar entre el compuesto **2** y la sal amónica está comprendida entre 1:1 a 1:100 moles, preferentemente entre 1:30 y 1:60 moles.

19 – Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la proporción molar entre el compuesto **2** y la base está comprendida entre 1:1 a 1:100 moles, preferentemente entre 1:20 y 1:40 moles.

20 – Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el volumen de disolvente, expresado en litros, usado en el proceso está comprendido entre 5 y 50 veces el número de moles de compuesto **2** que se estén usando, y preferentemente hay una relación de 10 litros de disolvente por mol de compuesto **2**.

21 - Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de formula (**2)**, la sal amónica, el disolvente y la base se mezclan inicialmente en el reactor a una temperatura inferior a 100 ºC y posteriormente se calienta para iniciar la reacción.

22 - Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque el disolvente de cristalización se selecciona entre el grupo formado por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y dimetilformamida y o mezclas de ellos.

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201331909

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 24.12.2013

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	**(56) Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
X	US 2011/0269965 A1 (HAYS, D.S. et al.) 03.11.2011, párrafo [0003], fórmula (I); párrafos [0024]-[0053]; párrafo [0511], ejemplo 20; página 23, esquema IV; párrafo [0437].	1
X	EP 0310950 A1 (RIKER LABORATORIES, INC.) 16.11.1984, página 3; página 6, líneas 9-13; página 9, esquema B y líneas 16-23; página 36, ejemplo 175.	1,2,16-22
A	WO 1992006093 A1 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY) 16.04.1992, página 1, línea 31 – página 2, línea 40; página 4, esquema; página 7, líneas 3-25.	1-22
A	KIM, J. & CHANG, S. “Ammonium salts as an inexpensive and convenient nitrogen source in the Cu-catalyzed amination of aryl halides at room temperature”. Chemical Communications 2008, páginas 3052-3054. [Disponible en línea el 23.05.2008]. Ver página 3052, resumen; tablas 1-4.	1-22

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	**Examinador**	**Página**
28.03.2014	G. Esteban García	1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D471/04 (2006.01)
A61K31/4745 (2006.01)
A61P31/12 (2006.01)
A61P17/12 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, HCAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, XPESP2, EMBASE, PUBMED, CHEMSPIDER

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.03.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-22	**SI**
	Reivindicaciones		**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	3-15	**SI**
	Reivindicaciones	1,2,16-22	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2011/0269965 A1 (HAYS, D.S. et al.)	03.11.2011
D02	EP 0310950 A1 (RIKER LABORATORIES, INC.)	06.11.1984

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un procedimiento para obtener 4-**amino**-1-isobutil-1H-imidazo][4,5-c]quinoleína a partir de 4-**cloro**-1-isobutil-1H-imidazo][4,5-c]quinoleína en presencia de una **sal amónica** y una base.

El documento D01 divulga una serie de intermedios para la síntesis de compuestos de fórmula (**I**) que pueden ser utilizados para inducir la biosíntesis de citoquina en animales (ver párrafo [0003]), entre los que se encuentra el compuesto de la invención (R_A y R_B forman un anillo de benceno fusionado, R_1 es isobutilo y R_2 es hidrógeno; ver párrafos [0024]-[0053]; párrafo [0511], ejemplo 20). El documento divulga también diversos procedimientos para la obtención de dichos compuestos de fórmula (**I**). Así, estos aminoderivados pueden obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (**VIII**), por sustitución nucleófila del átomo de cloro presente en éste por un grupo amino (ver página 23, esquema **IV**). La aminación puede llevarse a cabo utilizando una sal de amonio como reactivo, como puede ser acetato amónico o hidróxido amónico (ver párrafo [0437]).

La diferencia existente entre el procedimiento divulgado en D01 y el de la invención es que este último se realiza en presencia de una base. Sin embargo, se considera que ésta característica técnica entra dentro de las condiciones de reacción que el experto en la materia ensayaría como parte del ejercicio de su actividad rutinaria.

Por lo tanto, se considera que el objeto de la reivindicación **1**, según se define en la solicitud, no presenta actividad inventiva respecto a lo divulgado en el documento D01 (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986).

El documento D02 divulga una serie de compuestos de fórmula (**II**) con actividad antiviral (ver página 3), entre los que se encuentra la 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína-4-amino (ver página 6, líneas 9-13). Estos compuestos por tratamiento del compuesto de fórmula general (**XI**) con hidróxido amónico o amoniaco, lo que da lugar a la sustitución nucleófila del átomo de cloro presente en un compuesto de partida por un grupo amino (ver página 9, esquema B y líneas 16-23). Una vez obtenido, el aminocompuesto purifica por recristalización de etanol o dimetilformamida (ver página 36, ejemplo 175).

Siguiendo un razonamiento análogo al expuesto para el documento D01, se considera que el objeto de la invención, tal y como se define en las reivindicaciones **1**, **2**, **16**-**22**, no presenta actividad inventiva respecto a lo divulgado en el documento D01 (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986).

Sin embargo, no se ha encontrado en el estado de la técnica divulgación o sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones dependientes **3** y **4**, que se refieren a la utilización de unas sales amónicas concretas como reactivos para llevar a cabo la reacción de aminación (fluoruro, cloruro, bromuro y nitrato amónico); en las reivindicaciones dependientes **5-12**, relativas a la base utilizada en el procedimiento de la invención; y en las reivindicaciones **13-15**,que se refieren al disolvente empleado en la reacción.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **3-15** reúne los requisitos de patentabilidad (novedad, actividad inventiva y aplicación industrial) recogidos en la Ley de Patentes 11/1986.