

00-033728

Q4
Industria y Comercio

Organización CSA Ltda.

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

CD

21. EXPEDIENTE No.

00-033728

54. TÍTULO (1R, 2S, 4R)-(-)-2-((2-(N, DIMETILAMINO)-ETOXI))

2-(FENIL)-1, 7, 7-TRI (METIL)-BICICLO (2.2.1) HEPTANO DE
ALTA PUREZA Y SALS DE ADICION DE ACIDO FARMACEUTICAMENTE

ACEPTABLES DEL MISMO Y UN PROCESO PARA LA PREPARACION DE
ESTOS COMPUESTOS, ASI COMO MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN 1 O MAS
DE ESTOS COMPUESTOS Y SU EMPLEO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK 31/54, 31/495, C07D 245/02

71. SOLICITANTE EGIS GYOGYSZER GYAR RT

DOMICILIO BUDAPEST, HUNGRIA

74. APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

22. BOGOTÁ, D. C.,

202037

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

00-33728

TITULO (1R, 2S, 4R)-(-)-2-((2'-(N,N-DIMETILAMINO) -ETOXI)) 2-(FENIL)-1,7,7-TRI-

(METIL)-BICICLO (2.2.1) HEPTANO DE ALTA PUREZA Y SALES DE ADICION DE ACIDO FARMACEUTICAMENTE

ACEPTABLES DEL MISMO Y UN PROCESO PARA LA PREPARACION DE ESTOS COMPUESTOS, ASI COMO MEDICAMENTOS

QUE CONTIENEN 1 O MAS DE ESTOS COMPUESTOS Y SU EMPLEO

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K³¹/54, 31/495, C07D²⁴⁵/02

SOLICITANTE

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

DOMICILIO

BUDAPEST, HUNGRIA

APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

AS: 82.486

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**SOLICITUD I
PATENTE D
INVENCION**

Radicacion : 3333728 0000000

Fecha (AMD): 2003-05-10 17:02:49

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 48

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Hungría

Departamento o Estado

Ciudad

Budapest

Dirección

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

EN HOJA ANEXA

Dirección y Domicilio

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **(1R,2S,4R)-(-)-2-((2'-(N,N-DIMETILAMINO)-ETOXI))-2-(FENIL)-1,7,7-TRI-METIL)-**

BICICLO (2.2.1) HEPTANO DE ALTA PUREZA Y SALES DE ADICION DE ACIDO FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES DEL

MISMO Y UN PROCESO PARA LA PREPARACION DE ESTOS COMPUESTOS, ASI COMO MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN 1 O

MAS DE ESTOS COMPUESTOS Y SU EMPLEO

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

BAJO EL CONVENIO DE PARIS

(33) País **HU**

(32) Fecha **99-05-11**

(31) No. Solicitud **P9901559**

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K³¹/54, 31/495, C07D²⁴⁵/02.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Suministrar (1R, 2S, 4R)-(-)-2-((2'-(N,N-dimetilamino)-etoxi))-2-(fenil)-1,7,7-tri-(metil)-biciclo(2.2.1)heptano de alta pureza y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo que contienen no más de 0.2% de (1R, 3S, 4R)-3-((2'-(N,N- dimetilamino)-etil)) -1,7,7-tri-(metil)-biciclo (2.2.1)heptano-2-ona y/o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C

☐

Recibo de la tasa respectiva \$608.000 (Recibo No.25,599)

☒

Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)

☐

Traducción oficial

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☐

Extracto para resumen o para publicación según formato

☐

Arte final 12 x 12 cms

☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD


FIRMA DEL APODERADO

Mayo 10, 2000
CPB/hsr.

CC. 170.322 de Btã TP.No.1003 del C.S.J.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

HIT : 000170000 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00033720 00033300

Folios: 40

Fecha (AMD): 2000-05-10 17:02:49

Tramite : 002 PATENTES D. 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISIO. DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 25,599
FECHA : ABRIL 24 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VAL. PAGO
DELCAR I CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	779336	15,351,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. DEBITADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 000001-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	602,000.00
	TOTAL :	602,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Drigard & Castro

Abogados

As. 82.486

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 2860777
Tel./Fax. (57.1) 2827976
(57.1) 2846297

E.Mail:bricas@colomsat.net.co
bricas@brigardycastro.com.co

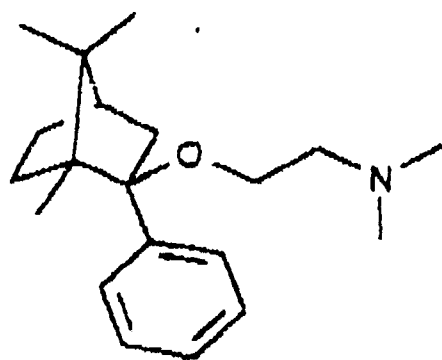
Inventores

- 1) Gyula LUKÁCS; Budapest, Hungría
- 2) Gyula SIMIG; Budapest, Hungría
- 3) Tibor MEZEI; Budapest, Hungría
- 4) Zoltán BUDAI; Budapest, Hungría
- 5) Márta PORCS-MAKKAY; Budaest, Hungría
- 6) Gyorgy KRASZNAI; Budapest, Hungría
- 7) Kálmán NAGY; Budapest, Hungría
- 8) Gyorgyi DONÁTH VERECZKEY, Budapest; Hungría
- 9) Tibor SZABÓ; Budapest, Hungría
- 10) Norbert NÉMETH, Budapest, Hungría
- 11) János SZULÁGYI, Budapest, Hungría

(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'-{N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de alta pureza y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo y un proceso para la preparación de estos compuestos, así como medicamentos que contienen 1 ó más de estos compuestos y su empleo

La invención se relaciona con (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de alta pureza y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo y un proceso para la preparación de estos compuestos, así como medicamentos que contienen 1 ó más de estos compuestos y su empleo.

La sal (fumarato) 2 - (E) - butenodioato (1 : 1) de (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula



es un principio activo ansiolítico conocido que tiene el INN "deramciclano fumarato".

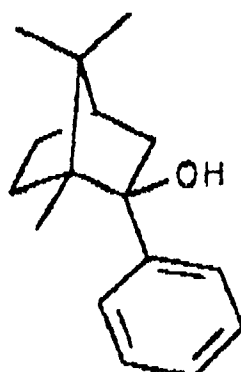
El compuesto de Fórmula I cae bajo la Fórmula general I de la Patente Húngara No. 179,164 pero no ha sido revelado actual y explícitamente en esta especificación de patente, ni se ha ejemplificado la preparación del mismo. De acuerdo con la Patente Húngara No. 179,164 los éteres cicloalquílicos de alcohol amina de su Fórmula general I se preparan haciendo reaccionar (+) - 1,7,7 - tri - [metil] - biciclo [2.2.1] heptano - 2 - ona, es decir, (+) - alcanfor de Fórmula



II

con el correspondiente compuesto de metal orgánico, sometiendo el aducto obtenido a hidrólisis e introduciendo en el grupo hidroxilo del producto obtenido la cadena lateral básica por eterificación. Como compuesto de metal orgánico se utiliza un compuesto de Grignard o un compuesto de metal alcalino orgánico, preferiblemente compuesto de litio o sodio.

La preparación del compuesto de Fórmula I se ha revelado actualmente en la Patente Húngara No. 212,574. La esencia de este proceso es que la purificación del producto se lleva a cabo en una etapa posterior de la síntesis. De acuerdo con el proceso, (+)-alcanfor de Fórmula II se somete a la reacción de Grignard con bromuro fenilmagnésico en éter dietílico para producir (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula



III

con un rendimiento de 28% (de acuerdo con el CG). El compuesto (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III se halla en la mezcla de reacción y no está aislado. El complejo se descompone, la mezcla de reacción se convierte sin purificación en la sal de sodio por reacción con amida de sodio o hidruro de sodio y la sal de sodio obtenida se hace reaccionar con (2 - {cloro} - etil) - dimetilamina anhidra en tolueno como medio. La mezcla de reacción contiene, aparte del (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano base de Fórmula I (que se halla presente en una cantidad de 20 a 30% en peso), una cantidad considerable de impurezas y materiales iniciadores, verbigracia, (+) - alcanfor sin reaccionar de Fórmula II, (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol, 1,7,7 - tri - [metil] - biciclo [2.2.1] heptano - 2 - ol e impurezas de bifenilo, trifenilo, etc. El (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano base de Fórmula I se separa de dichas contaminaciones mediante extracción con ácido tartárico acuoso, luego de lo cual la base se libera y se forma la sal de fumarato. La cantidad total de (+) - alcanfor sin reaccionar de Fórmula II y (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III permanece en la fase

orgánica del paso de extracción con ácido tartárico, la cual puede re-utilizarse en la reacción de Grignard luego de retirar el solvente y el agua (es decir, se puede re-circular en el proceso) De este modo el (+) - alcanfor usado puede utilizarse más eficientemente; sin re-circulación únicamente alrededor de 16% en peso del (+) - alcanfor usado puede utilizarse, mientras que en caso de re-circulación simple y triple este valor se incrementa a 22% en peso y 25% en peso, respectivamente.

Es muy importante y hay que enfatizar que una parte considerable del (+) - alcanfor de Fórmula II usado en la reacción de Grignard no reacciona y este material iniciador no puede retirarse técnicamente del producto deseado debido a las propiedades físicas del (+) - alcanfor y la labilidad del compuesto formado (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III puesto que el compuesto (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III es susceptible de descomposición. Por esta razón, de acuerdo con el proceso revelado en la Patente Húngara No. 212,574, el paso de alquilación siempre toma lugar en presencia de (+) - alcanfor de Fórmula II.

Lo anteriormente dicho ocasiona las desventajas del proceso revelado en la Patente Húngara 212,574. Los hidruros alcalinos y amidas utilizados en el primer paso de la reacción de alquilación forman sales no sólo con el alcohol (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III, sino también con el (+) - alcanfor de Fórmula II y otros compuestos que contienen un átomo activo de hidrógeno presente en la mezcla

9

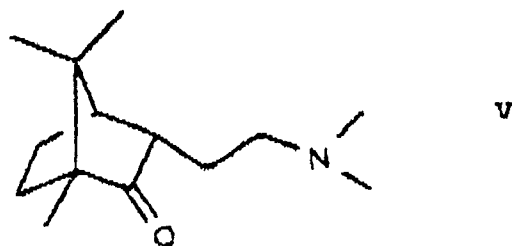
de reacción. Por esta razón, aparte del (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano deseado de Fórmula I, se obtienen otros derivados alquilados formados, verbigracia, de (+) - alcanfor sin reaccionar y el compuesto deseado (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I tiene que recuperarse de una mezcla que contiene dichas impurezas y, además, compuestos sin reaccionar, (+) - alcanfor y (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmulas II y III. El compuesto crudo (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I sólo puede purificarse, si bien en forma incompleta, por medio de re-cristalización de dimetil formamida. Sin embargo, con la ayuda de dicha re-cristalización sólo pueden retirarse completamente contaminaciones no básicas, las cuales no forman sales.

Una desventaja adicional de la re-cristalización de dimetil formamida es que las trazas del solvente no pueden retirarse del principio activo farmacéutico deseado en la medida requerida. En este aspecto hay que tener en cuenta que, de acuerdo con ICR (Requerimientos Analíticos Internacionales aceptados por los Estados Unidos, Japón y la Comunidad Europea), el límite de dimetil formamida es 880 ppm (0.088% en peso). La razón por la que la dimetil formamida no puede retirarse hasta dicha medida, sino que una mayor cantidad de ella permanece en el producto, es el alto punto de ebullición de la dimetil formamida, de una parte, y la sensibilidad del (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N -

X-10

dimetilamino} - etoxi]] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I al tratamiento térmico, de la otra.

Se ha encontrado que, en el caso de la reacción de alquilación de (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III llevada a cabo siempre bajo la presencia de (2 - {cloro} - etil) - dimetilamina (+) - alcanfor de Fórmula II, se da lugar a la formación de cantidades considerables de sub-productos, verbigracia, (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula



El sub-producto (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V se forma como sigue: bajo las condiciones empleadas en la reacción de eterificación el (+) - alcanfor de Fórmula II forma una sal alcalina en posición 3 que, a su vez, reacciona con la (2 - {cloro} - etil) - dimetilamina usada como agente alquilante para producir el compuesto de Fórmula V. La cantidad del sub-producto de Fórmula V puede ser tan alta como 1 a 10% en peso. La solubilidad del fumarato 2 - (E) - butenodioato (1 : 1) del compuesto de (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 -

41 21

ona de Fórmula V es aproximadamente idéntica a la del fumarato del compuesto deseado (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I y, por lo tanto, cristaliza junto con el fumarato del compuesto (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I y contamina el producto final deseado. Si la eterificación se lleva a cabo en tolueno, como se describe en la Patente Húngara No. 212,574, el producto obtenido luego de la formación de sal en etanol contiene cantidades considerables de la impureza (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V.

La sal es un compuesto altamente insoluble y puede recrystalizarse únicamente de dimetil formamida. No obstante, la re-cristalización de dimetil formamida falla en proporcionar un compuesto (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I en la pureza requerida por las Farmacopeas por las siguientes razones:

- a) El producto obtenido después de la re-cristalización de dimetil formamida contiene todavía el compuesto (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V en una cantidad por encima del valor de umbral permitido por la Farmacopea (alrededor de 0.5%);

(2) 7

- b) La dimetil formamida tiene un alto punto de ebullición y no puede retirarse del producto en el grado requerido porque a alta temperatura tiene lugar la descomposición del producto.

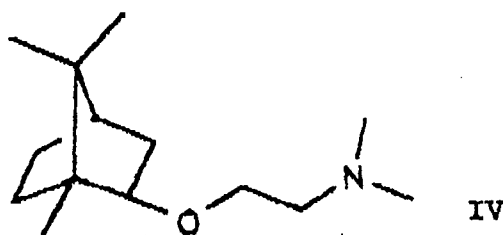
Una purificación para obtener productos con una pureza suficiente para medicamentos de acuerdo con las Farmacopeas no pudo alcanzarse mediante procesos conocidos de purificación, tales como re-cristalización de solventes o destilación fraccionaria. Más específicamente, mediante procesos conocidos el (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I no pudo obtenerse con un contenido no superior a 0.2% en peso de (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V, sino sólo con más del 0.5% en peso de esta impureza.

Tomando en consideración los estrictos requerimientos de la Farmacopea, las impurezas que estén presentes en una cantidad superior al 0.2% en peso pueden poner en peligro el empleo del principio activo para fines farmacéuticos. La impureza (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V puede, por lo tanto, causar problemas en el uso del compuesto de Fórmula I como principio activo.

Resumiendo, puede decirse que, si se purifica el (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I preparado por el método conocido, la dimetil formamida sería el único solvente concebible. Sin embargo, este método de re-

crystalización es inadecuado para la preparación de un ingrediente farmacéutico activo que cumpla los requerimientos de las Farmacopeas, porque la dimetil formamida tiene un punto de ebullición tan alto que las trazas de la misma no pueden retirarse del producto en la medida suficiente. A la alta temperatura requerida el compuesto (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I está sujeto a descomposición.

Tal como ya se reveló anteriormente, (+) - alcanfor de Fórmula II está presente durante la reacción de alquilación. Del (+) - alcanfor se forma (1R, 4R) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula



como contaminación adicional. Si se usa un hidruro de metal alcalino o amida de metal alcalino como agente formador básico de sal, la cantidad de la contaminación (1R, 4R) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula IV es de 1 a 10% en peso. El compuesto (1R, 4R) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula IV ha sido conocido del arte previo [Yakugaku Zasshi, 75, 1377, (1955); Chem. Abstr. 9340 (1956)]. El compuesto

14

(1R, 4R) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula IV se forma como sigue: el hidruro de metal alcalino o amida de metal alcalino usados para la formación de la sal de sodio en el paso de eterificación reduce 1 a 10% en peso de (+) - alcanfor de Fórmula II a borneol el cual se convierte, bajo las condiciones de reacción empleadas, en la sal de metal alcalino y dicha sal alcalina entra con (2 - {cloro} - etil) - dimetilamina en una reacción de alquilación. No obstante, el éter de borneol (1R, 4R) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula IV puede separarse del compuesto deseado (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I en el curso de elaborar la mezcla de reacción porque la sal de fumarato [sal de 2 - (E) - butenodioato] del primero es un aceite incoloro fácilmente soluble en agua y solventes orgánicos.

El problema subyacente a la invención es proveer (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo que contengan cantidades de (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V lo suficientemente pequeñas para cumplir los requerimientos de empleo para fines farmacéuticos y un proceso para preparar dichos compuestos sin la necesidad de pasos de purificación de re-cristalización que en alguna forma llevarían solamente a una purificación insuficiente y reducirían el rendimiento y, más aún, tendrían la desventaja de que el solvente residual no pudiera retirarse del producto final en una medida suficiente incluso mediante

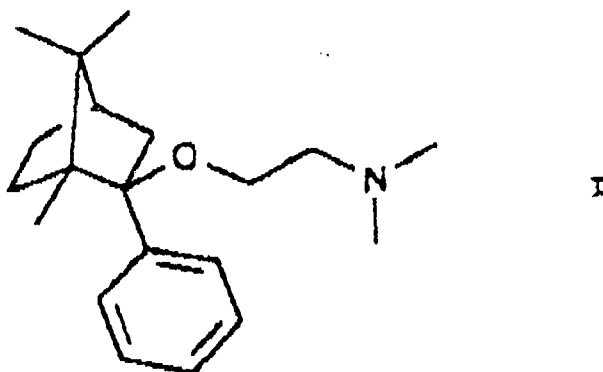
métodos complicados, así como medicamentos que contengan 1 o más compuestos y su empleo.

Inesperadamente lo anterior se ha solucionado por la presente invención que provee un nuevo producto que no pudo prepararse por el arte previo.

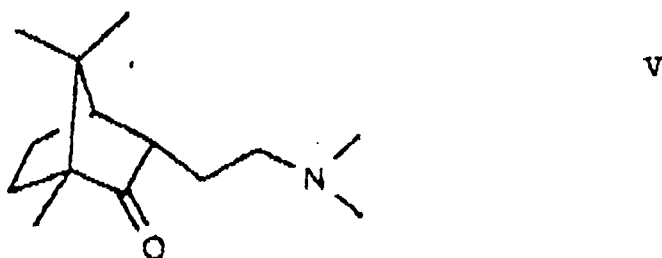
La presente invención se basa en el reconocimiento sorprendente de que si la reacción entre la mezcla de reacción que contiene el compuesto (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III y (2 - {cloro} - etil) - dimetilamina se lleva a cabo en presencia de un hidruro de metal alcalino o amida de metal alcalino en un medio que contenga dioxano como solvente, la reacción se dirige mucho a favor de la formación del (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano deseado de Fórmula I y el sub-producto (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V se forma sólo en una cantidad mínima. El anterior reconocimiento posibilita la preparación del compuesto deseado (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano deseado de Fórmula I con un contenido de menos de 0.2% del compuesto 1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V. El compuesto (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I así obtenido satisface directamente los requerimientos de la Farmacopea en lo que respecta a la pureza y al contenido de solvente residual.

En todo el texto los porcentajes relativos al contenido de los compuestos de Fórmulas I y V y de otros compuestos son el resultado de análisis cromatográfico de gases y constituyen la relación del área bajo el pico dado y el área total bajo todos los picos.

De ahí que una materia en cuestión de la invención la constituyen el (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula



y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizadas por el hecho de que contienen no más del 0.2% de (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula



17
X

o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" utilizado en la presente especificación de patente significa sales formadas con ácidos inorgánicos, verbigracia, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o ácidos orgánicos, verbigracia, ácido acético, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido maleico o ácido fumárico. La sal formada con ácido fumárico posee propiedades particularmente útiles.

El (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I tiene tres centros asimétricos, a saber, en las posiciones 1, 2 y 4.

De acuerdo con una incorporación preferida de la invención se provee (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano fumarato (1 : 1), caracterizado por que contiene no más del 0.2% de (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona fumarato (1 : 1).

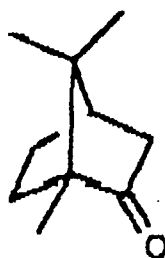
Particularmente preferible, el anterior (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo según la invención se caracterizan por que no contienen más del 0.1%, particularmente no más del 0.05%, del (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2'- {N,N -

18
X

dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de
Fórmula V ó de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del
mismo.

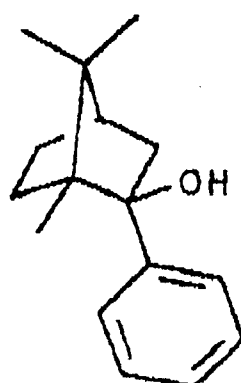
Más aún, particularmente preferible, el anterior (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'-
{N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1]
heptano fumarato (1 : 1) se caracteriza por que contiene no más del 0.01%,
particularmente no más de 0.05%, del (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2'- {N,N -
dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona
fumarato (1 : 1).

Otra materia en cuestión de la invención es un proceso para preparar el
(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 -
tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I y sales de adición de ácido
farmacéuticamente aceptables del mismo según la invención convirtiendo (+) - 1,
7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano heptano - 2 - ona {(+) - 2 - alcanfor}
de Fórmula



II

en (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano -
2 - ol de Fórmula



III

haciendo reaccionar el primero con un compuesto metalo-orgánico, si es necesario, llevando a cabo una descomposición, convenientemente hidrólisis, del producto de reacción y haciendo reaccionar el (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III así obtenido con (2 - {halógeno} - etil) - dimetilamina en presencia de un agente formador básico de sal en un solvente orgánico y, si se desea, convirtiendo en una sal el (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano base de Fórmula I así obtenido, caracterizado por llevar a cabo la reacción del (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III y (2 - {halógeno} - etil) - dimetilamina en un medio que contiene dioxano como solvente. La invención no se limita al uso de dioxano como el único solvente sino que comprende también el uso de un solvente que contiene por lo menos 50% en peso de dioxano, preferiblemente 75% en peso.

La característica esencial del proceso de la presente invención es que la alquilación se lleva a cabo en un solvente que no favorece la reacción de alquilación en la posición 3 del (+) - alcanfor de Fórmula II en presencia de un

20
X

agente formador básico de sal. Se ha encontrado que el dioxano puede ser empleado ventajosamente para este fin.

Convenientemente se emplea un haluro alquil o arilmagnésico como compuesto metalo-orgánico en una reacción tipo Grignard. Otros ejemplos son compuestos fenilalcalinos, tales como fenillitio.

Ventajosamente como haluro arilmagnésico se emplea un haluro fenilmagnésico.

Preferiblemente se emplea como haluro arilmagnésico un bromuro fenilmagnésico.

Apropiadamente el proceso según la invención puede llevarse a cabo en la siguiente forma:

En el primer paso del proceso de la presente invención el (+) - alcanfor de Fórmula II se somete a la reacción de Grignard con, por ejemplo, bromuro fenilmagnésico. La reacción se lleva a cabo en una manera conocida per se. Como medio de reacción se puede usar preferiblemente tetrahidrofurano. El bromuro fenilmagnésico puede usarse en una cantidad de 1 a 3 moles, preferiblemente alrededor de 1.5 moles, relativa a 1 mol de (+) - alcanfor de Fórmula II. Uno puede proceder preferiblemente preparando primero el reactivo de Grignard de magnesio y bromobenceno en el solvente utilizado y, seguidamente, añadiendo la solución del (+) - alcanfor de Fórmula II en un solvente orgánico al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Se prefiere

21
X

usar el mismo solvente para la preparación del reactivo de Grignard y la disolución del (+) - alcanfor de Fórmula II. Como solvente puede usarse ventajosamente tetrahidrofurano. Provechosamente la reacción se lleva a cabo al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

A continuación se enfría la mezcla de reacción y se hidroliza el aducto obtenido. La hidrólisis puede llevarse a cabo en una manera conocida, preferiblemente en un medio ácido. Se prefiere emplear ácido clorhídrico para este fin.

El (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III obtenido tras la descomposición del complejo de Grignard puede someterse a alquilación sin purificar la mezcla de reacción que contiene el mismo. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de (+) - alcanfor sin reaccionar de Fórmula II. No obstante, esto lleva a la formación solamente de una cantidad menor de sub-productos alquilados porque, de acuerdo con el proceso de la presente invención, se suprime la formación de (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V.

Tal como ya se indicó arriba, la alquilación se lleva a cabo en un solvente que no favorece la reacción de alquilación en posición 3 del (+) - alcanfor de Fórmula II, es decir, en la cual el (+) - alcanfor de Fórmula II se alquila en posición 3 como máximo sólo en una medida muy pequeña. Como solvente orgánico se utiliza dioxano porque en un medio que contiene dioxano la

22
27

alquilación del (+) - alcanfor de Fórmula II tiene lugar como máximo sólo en una medida muy pequeña y, consecuentemente, la cantidad de (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona indeseada de Fórmula V en el producto final (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano base de Fórmula I no es más de 0.2% en peso.

Los centros asimétricos del (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I en las posiciones 1 y 4 se derivan del (+) - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona {(+) - alcanfor} de Fórmula II.

La alquilación se lleva a cabo en presencia de un agente formador básico de sal. El término "agente formador básico de sal" significa compuestos básicos que convierten el grupo hidroxilo en una sal. Para este fin pueden emplearse ventajosamente amidas de metal alcalino, verbigracia, amida de sodio, o hidruros de metal alcalino, verbigracia, hidruro de sodio. Se prefiere usar amida de sodio.

Preferiblemente como (2 - {halógeno} - etil) - dimetilamina se emplea (2 - {cloro} - etil) - dimetilamina.

Adecuadamente el agente formador básico de sal se usa en una cantidad de 1 a 3 moles, preferiblemente 1.5 a 2 moles, relativos a 1 mol del (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III. La cantidad del agente alquilante es ventajosamente 1.0 a 2.5 moles,

23 X
R

preferiblemente 1 a 1.1 moles, relativos al agente formador básico de sal. Preferiblemente la reacción de alquilación de (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III con la (2 - {halógeno} - etil) - dimetilamina se lleva a cabo bajo calentamiento, particularmente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Adecuadamente la reacción tiene lugar en un lapso de alrededor de 3 a 5 horas. Un tiempo ventajoso de reacción es alrededor de 4 horas.

El (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente el fumarato, opcionalmente sin aislamiento del primero. Uno puede proceder preferiblemente en la siguiente forma: de la mezcla de reacción obtenida luego de la alquilación, se retiran las sales inorgánicas por filtración entre 0 y 30°C, preferiblemente a 20°C, tras lo cual el ácido farmacéuticamente aceptable correspondiente, preferiblemente ácido fumárico, se añade al filtrado en una cantidad aproximadamente equimolar (1.0 a 1.5 moles). El producto cristalino precipitado del medio, tal como el medio dioxano, se extrae por filtración.

Puesto que el (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I ó las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, particularmente el (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano fumarato (1 : 1) obtenido por el proceso según la invención, contienen de acuerdo con los requerimientos de la

24
25

Farmacopea no más de 0.2% de (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V ó de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, respectivamente, por el proceso según el cual se ha eliminado la re-cristalización de la invención de dimetil formamida, que en algún modo conduce solamente a purificación insuficiente usada por métodos conocidos y, de este modo, además no hay necesidad de retirar trazas de dimetil formamida del principio farmacéuticamente activo por métodos inadecuados para el fin dado. También esto último es un progreso significativo en vista de la imposibilidad de retirar la dimetil formamida en la medida necesaria debido a su alto punto de ebullición a la cual se descompondría el (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I.

La ventaja del proceso de la presente invención es que, aparte de proveer un producto altamente puro que satisface los estrictos requerimientos de la Farmacopea, dicho proceso se puede llevar a cabo con excelentes rendimientos. De este modo el rendimiento de alrededor de 46% mostrado en los Ejemplos es considerablemente mayor que los rendimientos revelados en el arte previo, los cuales no sobrepasan el 25% incluso si el (+) - alcanfor se re-circula varias veces.

Una materia más en cuestión de la invención son los medicamentos caracterizados por que contienen como [un] principio (s) 1 ó más compuesto (s) según la invención dentro de la definición ya indicada, ventajosamente junto con 1 ó más excipiente (s) usual (es) en preparaciones farmacéuticas.

25
X

Preferiblemente los medicamentos según la invención contienen (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano fumarato (1 : 1) según la invención como principio activo dentro de la definición ya indicada.

Adecuadamente los medicamentos según la invención se presentan en la forma de preparaciones farmacéuticas. Éstos pueden prepararse por métodos conocidos de la técnica farmacéutica. Las preparaciones son preferiblemente apropiadas para administración oral, verbigracia, tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, soluciones, emulsiones o suspensiones, o para administración parenteral, verbigracia, soluciones inyectables por vía intravenosa, percutánea o intramuscular. Las composiciones pueden contener transportadores usuales, verbigracia, almidón, lactosa y/o carbonato de calcio, y/o agua, polietilen glicoles, solución de cloruro de sodio y/o solución de dextrosa. Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además agentes farmacéuticos auxiliares usuales, verbigracia, agentes emulsificantes, estabilizantes, agentes de suspensión y/o desintegración, sales para modificar la presión osmótica, soluciones amortiguadoras y/o antioxidantes.

Todavía una materia más en cuestión de la invención es el uso de los compuestos según la invención dentro de la definición ya indicada para preparar medicamentos ansiolíticos.

Preferiblemente el (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano fumarato (1 :

26
27

1) se emplea como compuesto según la invención dentro de la definición ya indicada.

La invención se ilustra aún más por medio de los siguientes ejemplos. Los puntos de fusión dados en los Ejemplos son valores no corregidos.

Ejemplo 1

(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano fumarato (1 : 1) [Fórmula I]

Reacción de Grignard

A una suspensión de 48.6 g (1.5 g átomo) de virutas de magnesio y 600 ml de tetrahidrofurano anhidro se añade una porción de 20 ml de una mezcla de 236 g (1.5 moles) de bromobenceno y 200 ml de tetrahidrofurano anhidro al punto de ebullición. Una vez se inicia la reacción de Grignard, se añade la parte residual de la mezcla de bromobenceno a la suspensión gota a gota en el lapso de una hora. La mezcla de reacción se calienta al punto de ebullición hasta que el magnesio se disuelva completamente. Al compuesto de Grignard se adiciona una solución de 152.2 g (1.0 mol) de (+) - alcanfor de Fórmula II y 300 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo calentamiento constante hasta hacer ebullición en un lapso de alrededor de media hora y la mezcla de reacción se calienta a ebullición durante un período adicional de 5 horas.

27
28

Hidrólisis

La mezcla de reacción se enfría a 25°C y se vierte en una mezcla de 500 ml de heptano, 400 g de hielo, 30 g de cloruro de sodio y 150 ml de ácido clorhídrico concentrado agitando a 0°C. Se separa la fase orgánica y se hace alcalina a un pH 10 agregando una solución acuosa de hidróxido de amonio 25% en peso/volumen. Luego de una repetida separación, se seca la solución y se evapora in vacuo. De este modo se obtienen 220 g de un aceite incoloro.

Análisis de la base del CG

- La prueba se lleva a cabo en un cromatógrafo de gases Perkin Elmer Autosystem.
- Longitud 10 m (0.25 mm).
- Se emplea una columna capilar (CPSil-19CB, Chrompack [Producto Comercial]) de fase fija de 14% cianopropil 14% metil polisiloxano.
- La inyección se efectúa a 200°C.
- Velocidad de calentamiento 10°C/minuto.
- Gas transportador: helio
- Detector: FID, temperatura de inyección 200°C, temperatura final 250°C, presión de gas 40 kPa.

Contenido de (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol: 66.5%

Contenido de (+) - alcanfor: 25%

Eterificación

A una suspensión de 45.5 g (1.05 moles) de amida de sodio (contenido: 90% en peso/peso) y 500 ml de dioxano anhidro se agrega una mezcla de 220 g del aceite incoloro obtenido mediante hidrólisis que contiene (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol y 100 ml de dioxano anhidro al punto de ebullición en un lapso de media hora. La mezcla se calienta a ebullición durante 2 horas, luego de lo cual se adicionan 113.0 g (1.05 moles) de (2 - {cloro} - etil) - dimetilamina y la mezcla de reacción se calienta a ebullición durante un período adicional de 4 horas.

Formación de la sal de fumarato

La suspensión se enfría a 20°C, se filtra, al filtrado claro se añaden 121.9 g (1.05 moles) de ácido fumárico agitando vigorosamente. La mezcla de reacción se calienta a ebullición durante 10 minutos, se enfría a 15°C, se agita durante un período adicional de una hora y se filtra. La torta de filtrado se lava con dioxano, agua y etanol y se seca a 80°C hasta que quede libre de solvente. De este modo se obtienen 190.5 g (0.456 mol) de cristales blancos, rendimiento del 45.6% [basado en (+) - alcanfor]. El punto de fusión de los cristales blancos se sitúa entre 214 y 216°C.

Análisis para la Fórmula $C_{20}H_{31}NO.C_4H_4O_4$ (417.55)

29/07

calculado: C% = 69.03%; H% = 8.45%; N% = 3.35%;

hallado: C% = 69.06%; H% = 8.42%; N% = 3.39%;

$[\alpha]_D^{20} = -92.5^\circ$ (c = 0.4, sulfóxido de dimetilo, 435 nm).

El producto contiene menos del 0.05% de contaminación de (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona fumarato (1 : 1).

Ejemplo 2 (Ejemplo Comparativo)

(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano fumarato (1 : 1) [Fórmula I]

Reproducción del proceso revelado en la Patente Húngara No. 212,574

Reacción de Grignard

A un compuesto de Grignard preparado de 5.52 g (0.23 g átomo) de virutas de magnesio y 36.1 g (0.23 mol) de bromobenceno en 200 ml de éter dietílico anhidro se añade una solución de 30.4 g (0.20 mol) de (+) - alcanfor y 50 ml de éter dietílico anhidro. La mezcla de reacción se calienta a ebullición

30 X

durante 5 horas. El complejo de Grignard se descompone adicionando una solución acuosa helada de 20 g de cloruro de amonio, se lava la mezcla tres veces con 30 ml de agua cada vez, se separa, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se retira mediante evaporación. De este modo se obtienen 40.5 g de aceite incoloro que contiene de acuerdo con el CG

- 57.5% de (+) - alcanfor de Fórmula II
- 5.8% de 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol [borneol];
- 34.5% (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III; y
- 2.2% de otras contaminaciones en cantidades más pequeñas.

Eterificación

A una suspensión de 3.4 g (67 milimoles) de hidruro de sodio (dispersión 47.5% en peso/peso) y 50 ml de tolueno anhidro se añadieron una solución de 40.0 g del aceite obtenido en la reacción de Grignard que contenía (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III y 30 ml de tolueno anhidro. La mezcla de reacción se calienta a ebullición durante una hora, luego de lo cual se adiciona una solución de 6.85 g (67 milimoles) de (2 - {cloro} - etil) - dimetilamina y 10 ml de tolueno a punto de ebullición. La mezcla de reacción se calienta a ebullición durante un período adicional de 4 horas.

31

Separación

La mezcla de reacción se lava tres veces con 25 ml de agua cada vez. El producto se extrae con tres porciones iguales de una solución de 18 g (0.12 moles) de ácido tartárico y 40 ml de agua. Se separan las fases, se combinan las capas acuosas, se hacen alcalinas a un pH 10 con una solución de dióxido de amonio concentrado, se extrae tres veces con 20 ml de dicloroetano cada vez, se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se retira in vacuo. De este modo se obtienen 14.5 g de un aceite incoloro que contiene de acuerdo con el análisis del CG

74.2% de (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I;

16.5% de (1R, 4R) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula IV;

6.5% (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V; y

algún % de otras contaminaciones no identificadas cada una en una cantidad por debajo de 1%.

Formación de la sal de fumarato

32 27

A una solución de 14.0 g del (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano base de Fórmula I liberado de la sal de tartrato y 150 ml de etanol se agregan 5.07 g (43.6 milimoles) de ácido fumárico a 70°C. El producto se filtra a 0°C y se recrystaliza de 50 ml de dimetil formamida.

De este modo se obtienen 13. 5 g del producto deseado (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano fumarato (1 : 1) de Fórmula I en la forma de cristales blancos. Rendimiento 16.2% [basado en (+) - alcanfor]. De acuerdo con el análisis del CG pueden detectarse en el producto 0.5% de (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V. Mp.: 214 a 216°C.

Análisis para la Fórmula $C_{20}H_{31}NO.C_4H_4O_4$ (417.55)

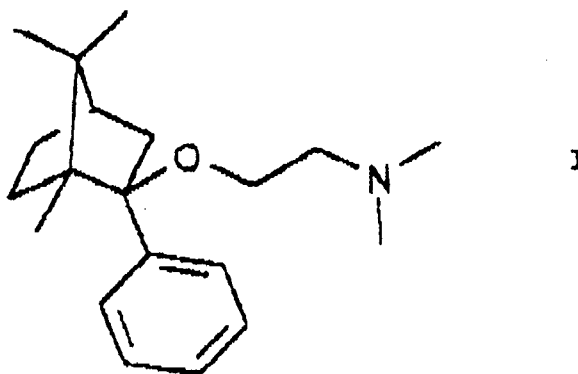
calculado: C% = 69.03%; H% = 8.45%; N% = 3.35%;

hallado: C% = 69.16%; H% = 8.52%; N% = 3.32%;

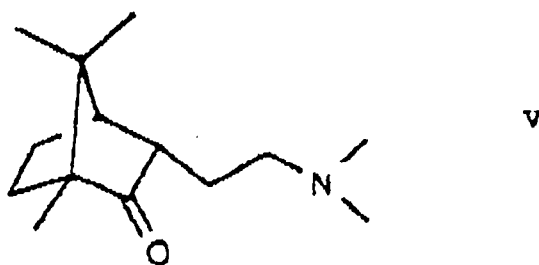
Reivindicaciones

33
77

- 1.) (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula



y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizadas por que contienen no más del 0.2% de (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula

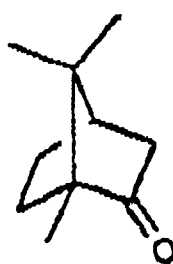


o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 2.) (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano fumarato (1 : 1) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que contiene no más de 0.2%

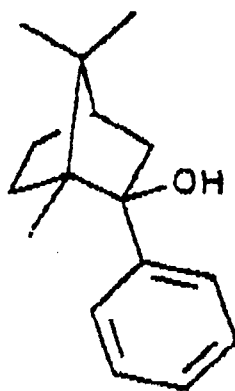
34

- (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona fumarato (1 : 1).
- 3.) (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizadas por que contienen no más de 0.5% de la (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona de Fórmula V ó de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 4.) (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano fumarato (1 : 1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que contiene no más de 0.05% del (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona fumarato (1 : 1).
- 5.) Proceso para preparar el (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de Fórmula I y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 convirtiendo (+) - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona {(+) - alcanfor} de Fórmula

35
2/6

II

en (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1]
heptano - 2 - ol de Fórmula



III

haciendo reaccionar el primero con un compuesto metalo-orgánico si es necesario, llevando a cabo una descomposición del producto de reacción,
y haciendo reaccionar (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil]
- biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de Fórmula III así obtenido con (2 -
{halógeno} - etil) - dimetilamina en presencia de un agente formador
básico de sal en un solvente orgánico y, (si se desea), convirtiendo el (1R,
2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7
- tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano base de Fórmula I así obtenido en
una sal, caracterizado por llevar a cabo la reacción del (1R, 2S, 4R) - (-) -
2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de

36
12X

Fórmula III y (2 - {halógeno} - etil) - dimetilamina en un medio que contiene dioxano como solvente.✓

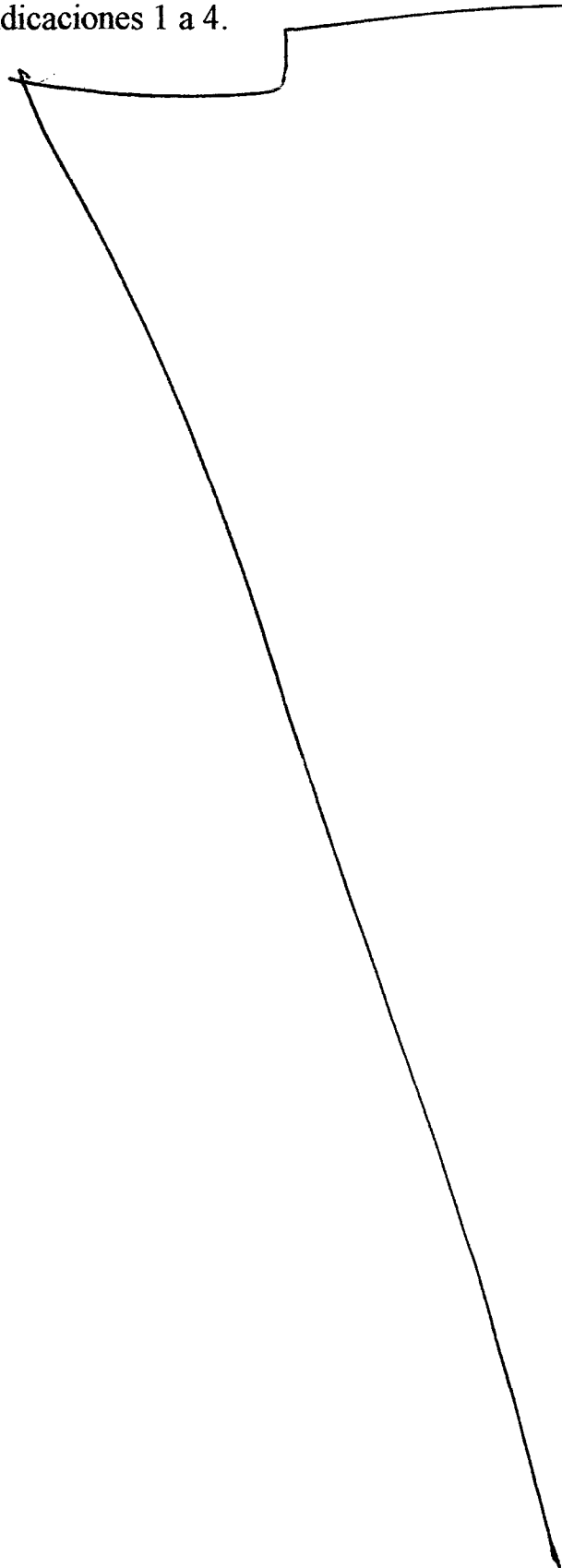
- 6.) Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que un haluro alquil o arilmagnésico se usa como compuesto metalo-orgánico en una reacción de tipo Grignard.
- 7.) Proceso de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, caracterizado por que como haluro arilmagnésico se usa un haluro fenilmagnésico.
- 8.) Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado por que como haluro arilmagnésico se usa un bromuro fenilmagnésico.
- 9.) Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado por que como (2 - {halógeno} - etil) - dimetilamina se usa (2 - {cloro} - etil) - dimetilamina.
- 10.) Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, caracterizado por que como agente formador básico de sal se usa amida
de sodio. ?
- 11.) Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, caracterizado por llevar a cabo la reacción de alquilación de (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol de

37 2/3

Fórmula III con la (2 - {halógeno} - etil) - dimetilamina bajo calentamiento, particularmente al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

- 12.) Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, caracterizado por que la conversión de (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano base de Fórmula I en el fumarato (1 : 1) se lleva a cabo sin aislamiento del primero.
- 13.) Medicamentos, caracterizados por que contienen como [un] principio (s) 1 ó más compuesto (s) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 dentro de las definiciones dadas allí, ventajosamente junto con 1 ó más excipiente (s) usuales en preparaciones farmacéuticas.
- 14.) Medicamentos de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizados por que contienen (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano fumarato (1 : 1) de acuerdo con la reivindicación 2 ó 4 como principio activo.
- ✕
- 15.) El uso de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 dentro de las definiciones contenidas allí para preparar medicamentos ansiolíticos.

38
~~34~~

- 16.) El uso de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado por que el (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano fumarato (1 : 1) de la reivindicación 2 ó 4 se emplea como compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4.
- 

Abstracto

(1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'-{N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de alta pureza y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo y un proceso para la preparación de estos compuestos, así como medicamentos que contienen 1 ó más de estos compuestos y su empleo

La invención se relaciona con (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano de alta pureza y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo que contienen no más de 0.2% de (1R, 3S, 4R) - 3 - [(2'- {N,N - dimetilamino} - etil)] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona y/o de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma.

Adicionalmente la invención tiene que ver con un proceso para la preparación de estos compuestos.

Más aún, la invención se relaciona con medicamentos que contienen 1 ó más de estos compuestos y su uso.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante / []
- Nombre e identificación del Inventor / []
- Título o nombre de la Invención / []
- Descripción 6 []
- Reivindicaciones 34 []
- Resumen 2 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00033720 00000000

Folios: 40

Fecha: Fecha (ADM): 2000-05-10 17:02:49

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10

Conmutador: 334, 12 21-2-3-4

Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co

Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

42
430
2000-05-12

EXPEDIENTE 2000-33728

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Resolución No. 02 del 4 de Enero del 2000).
- SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

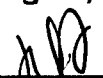
OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad. ?

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 12 de Mayo del 2000


EXAMINADOR JURIDICO.

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00-33728

430

2000-06-17

CONCEPTO TÉCNICO Nº 887

IPC: A61K 31/54, 31/495, C07D245/02

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 17 de junio de 2000

202012

44
93

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 887

Radicación nº 00-33728

IPC: A61K 31/54, 31/495, C07D245/02

- -La reivindicación 1 no es clara en la parte donde dice "... en un medio que contiene 1 ó más compuesto(s) que tienen un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con 2 átomos de anillo de oxígeno como [un] solvente (s)."
- -La reivindicación 10 no es clara porque no se sabe que se quiere significar con amida de sodio, puesto que técnicamente no significa ningún compuesto.
- -Debe adjuntar la tarjeta del archivo temático, los artes finales y el extracto para publicación debidamente diligenciado.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 17 de junio de 2000.

94
48

430

2000-07-06

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 2000-33728

AUTO 1501

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

04 JUL 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 06 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA