

Brigard & Castro

Abogados

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@andinet.com

AS: 82.487

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03333730 03000022 Folios: 88
Fecha (AMD): 2000-10-03 16:28:57
Tramite : 032 PATENTES D : REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF.: Expediente No.00 033.730 - Solicitud de Patente
a favor de EGIS GYOGYSZERGYAR RT.

Titulada: PROCESO PARA PREPARAR (1R,2S,4R)-(-)-2-((2'-(N,N-DIMETIL
AMINO)-ETOXI))-2-(FENIL)-1,7,7-TRI-(METIL)-BICICLO
(2.2.1) HEPTANO Y SALES DE ADICION DE ACIDO
FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES DEL MISMO

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la sociedad EGIS GYOGYSZERGYAR RT., según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, para dar cumplimiento al auto No. 1504 notificado por estado el 06 de Julio del 2000, cuyo término fué prorrogado mediante escrito radicado el 18 de Agosto de 2000, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Nuevas páginas 27, 28 de las reivindicaciones donde se han realizado las modificaciones pertinentes de acuerdo con las observaciones del señor examinador en las reivindicaciones 1 y 7.
2. Páginas 1 y 90 del Diccionario de Química y de Productos Químicos.
3. Artes finales (2 de 12 X 12 cm y 1 de 6 X 6 cm).
4. Extracto para publicación y Tarjeta de archivo temático.
5. Fotocopia autenticada del documento de poder conferido por el solicitante, debidamente legalizado y autenticado ante Cónsul Colombiano, y autenticado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores junto con su correspondiente traducción oficial al español, debidamente avalada por el Ministerio de Relaciones

Brigard & Castro

Abogados

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@andinet.com

Exteriores.

6. Copia certificada por la Oficina de Patentes Hungara de la primera solicitud presentada para la misma invención, de la cual REIVINDICAMOS PRIORIDAD, junto con su correspondiente traducción al español, la cual no fué posible presentar anteriormente debido a inconvenientes de FUERZA MAYOR por tratarse de documentos en idioma Húngaro.

Del Señor Jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE

C.C. No. 170.322 de Bogotá

Código - 340

Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Santafé de Bogotá, Octubre 02, 2000

CPB/hsr.

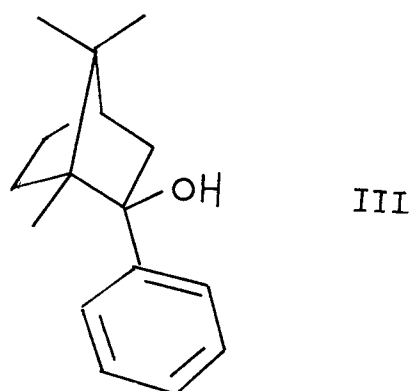
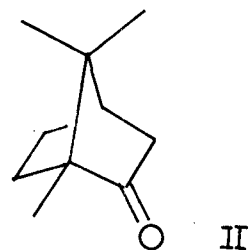
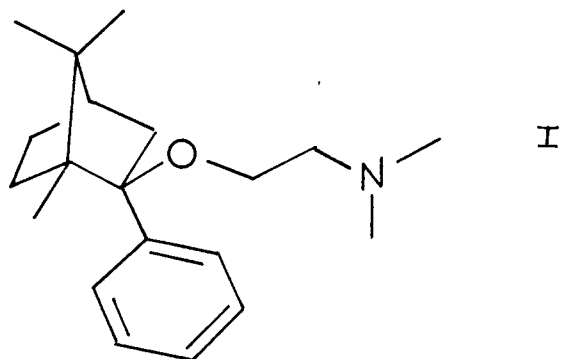
Brigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia, S.A.

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

E. M.: bricas@colomsat.net.co



NOTA: Se retiro 1 arte (izquierda).

48 95

DICCIONARIO DE QUÍMICA Y DE PRODUCTOS QUÍMICOS

Español - Inglés / Inglés - Español

Obra de consulta para todos los que necesiten información rápida sobre datos esenciales referentes a productos químicos y demás sustancias empleadas en la industria y en el laboratorio científico, así como sobre la terminología general utilizada en química y en todas las ciencias e industrias relacionadas con la misma

EDICIÓN TOTALMENTE REVISADA
Y AMPLIADA POR

GESSNER G. HAWLEY



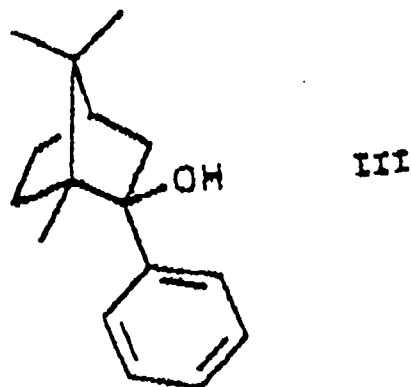
EDICIONES OMEGA, S. A.
PLATÓ, 26 - 08006 BARCELONA

96 96

silver sodium chloride. cloruro de plata y sodio.
silver sodium thiosulfate. tiosulfato de plata y sodio.
silver, sterling. plata esterlina.
silver sulfate. sulfato de plata.
silver sulfate, normal. sulfato normal de plata.
silver sulfide. sulfuro de plata.
silvex. silvex.
silvichemical. productos silviquímicos.
simazine. simazine.
Simons process. método Simons.
simple distillation. destilación simple.
slatering. sinterización.
sisal. sisal.
beta-sterearal. beta-esterearol.
size oil. aceite de apresto o de engolado.
sizing compound. compuestos para - aprestos.
skatole. escatol.
Skraup synthesis. síntesis de Skraup.
slaframine. slaframina.
slag. escoria.
slag wool. lana de escoria.
slaked lime. cal apagada.
slate. pizarra.
slate black. negro de pizarra.
S.L. Chemicals. productos químicos S.L.
slip clay. arcilla resbaladiza.
sludge. sedimentos.
sludge acid. ácido vacio.
slashing compound. compuesto de engrasado.
smalt. esmaltin.
SMA Resins. resinas SMA.
smectic. esméctico.
smog. niebla de polución.
smoke. humo.
smokeless powder. pólvora sin humo.
smudge oil. aceite para fumigación.
snake venom. veneno de serpiente.
snow, artificial. nieve artificial.
Snowflake Crystals. cristales Snowflake.
soap. jabón.
soap bark. palo jabón.
soap builder. modificador del jabón.
soap, soft. jabón blando.
soapsone. jabón de sastre.
soda. sosa.
soda alum. alumbre sódico.
soda amamol. amamol sódico.
soda ash. ceniza de sosa.
soda, bakin. sosa de coque.
soda, calcined. sosa calcinada.
soda crystals. cristales de sosa.
soda lime. cal sodada.
soda lime glass. vidrio de sosa y cal.
sodamide. sodamida.
soda monohydrate. monohidrato sódico.
soda, natural. sosa natural.
soda alter. nitro de sosa.
soda, modified. sosas modificadas.
soda, washing. sosa para lavar.
alpha-sodio-sodium acetate. sodio acetato alfa-sódico.
sodium. sodio.
sodium abietate. abietato sódico.
sodium acetate. acetato sódico.
sodium acetazolamide. acetazolamida sódica.
sodium N-acetionetyl-para-sulfanilate. N-acetoacetil-para-sulfanilato sódico.
sodium acetone bisulfite. acetón-bisulfito sódico.
sodium acetylformate. acetilformiato sódico.

sodium acid carbonate. carbonato ácido sódico.
sodium acid methanearsonate. metanoarsonato ácido sódico.
sodium acid phosphate. fosfato ácido sódico.
sodium acid sulfate. sulfato ácido sódico.
sodium acid sulfite. sulfito ácido sódico.
sodium acid tartrate. tartrato ácido de sodio.
sodium alginate. alginato sódico.
sodium alkane sulfonate. alcanosulfonato sódico.
sodium alum. alumbre sódico.
sodium aluminate. aluminato sódico.
sodium aluminosilicate. aluminosilicato sódico.
sodium aluminum hydride. hidruro sódico aluminico.
sodium aluminum phosphate. fosfato sódico aluminico.
sodium aluminum silicofluoride. silicofluoruro sódico aluminico.
sodium aluminum sulfate. sulfato sódico aluminico.
sodium amalgam. amalgama de sodio.
sodium amide. amida sódica.
sodium para-aminobenzoate. paraaminobenzoato sódico.
sodium aminophenylarsenate. aminofenilarsonato sódico.
sodium para-aminosalicylate. paraaminosalicilato sódico.
sodium ammonium hydrogen phosphate. hidrogenofosfato sódico amónico.
sodium ammonium phosphate. fosfato sódico amónico.
sodium aniline arsonate. arsonato de sodio y anilina.
sodium antimonate. antimoniato sódico.
sodium antimony bisacetoheel-2,4-disulfonate. bisacetoel-2,4-disulfonato sódico antimónico.
sodium arsanilate. arsanilato sódico.
sodium arsenate. arseniato sódico.
sodium arsenite. arsenito sódico.
sodium ascorbate. ascorbato sódico.
sodium azide. azida sódica.
sodium bacitracin methylene dimethylate. metilendisalicilato de sodio y bacitracina.
Sodium barbital. barbital sódico.
sodium barbiturate. barbiturato sódico.
sodium benzenesulfonchloramine. benzenosulfoncloramina sódica.
sodium benzoate. benzoato sódico.
sodium benzothiazimide. benzotiazimida sódica.
sodium benzylpenicillin. bencilpenicilina sódica.
sodium benzyl succinate. bencilsuccinato sódico.
sodium beryllium fluoride. fluoruro de sodio y berilio.
sodium bicarbonate. bicarbonato sódico.
sodium bifluoride. bifluoruro sódico.
sodium biphosphate. bifosfato sódico.
sodium bis(2-methoxyetoxy)-aluminum hydride. bis(2-metoxietoxi)-aluminohidruro sódico.
sodium bismuthate. bismutato sódico.
sodium bisulfate. bisulfato sódico.
sodium bisulfite. bisulfito sódico.
sodium bitartrate. bitartrato sódico.
sodium bithionolate. bitionolato sódico.

sodium borate
sodium borate
dico anhidro
sodium borate
dico perhidro
sodium borof
sódico.
sodium boroh
dico.
sodium brom
sodium bromi
sodium bromi
sodium cacoi
co.
sodium carbon
sodium carbon
sodium carbon
bonato sódic
sodium carbon
del carbona
sodium carb
boximetilcel
sodium casei
sodium catech
disulfonato
sodium cellu
sodium chlor
sodium chlori
sodium chlori
sodium chlori
sódico.
sodium chlor
dico.
sodium para
para-cloro-
sodium-4-chlo
lato sódico
sodium chlor
to sódico
sodium erbu
fonate, ort
nato sódico
sodium chron
sodium chro
nato sódic
sodium citra
sodium copp
sodio y co
sodium copp
sodio y co
sodium cyan
sodium cyan
sodium cyan
dico.
sodium cya
sódico.
sodium decr
tafosfato
sodium de
tato sódic
sodium de
sódico.
sodium des
sodio y c
sodium 3,5
benzoate.
yodobenz
sodium dia
sodium dia
co.
sodium 1-
te, 1-dia
dico.
sodium dia
butilidic
sodium dil
te, dibut
sodium dip
te, aifa,
dico.
sodium di
isocianur
sodium 2
2,4-dic
sodium 2

56
47007

haciendo reaccionar el primero con un compuesto metalo-orgánico, si es necesario, llevando a cabo una descomposición 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 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 Fórmula III y (2 - {halógeno} - etil) - dimetilamina con solventes dioxano y dioxolano.

- 2.) Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que se usa dioxano como solvente.

- 3.) Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que un haluro alquil o arilmagnésico se usa como compuesto metalo-orgánico en una reacción de tipo Grignard.
- 4.) Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que como haluro arilmagnésico se usa un haluro fenilmagnésico.
- 5.) Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que como haluro arilmagnésico se usa un bromuro fenilmagnésico.
- 6.) Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que como 2 - (2' - {halógeno} - etil) - dimetilamina se usa 2 - (2' - {cloro} - etil) - dimetilamina.
- 7.) Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que como agente formador básico de sal se usa amida sódica.
- 8.) Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 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 Fórmula III con la 2 - (2' - {halógeno} - etil) - dimetilamina bajo calentamiento, particularmente al punto de ebullición de la mezcla de reacción.



HUNGARIAN REPUBLIC

PRIORITY CERTIFICATE

Serial No. P9901559

The Hungarian Patent Office certifies that

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

in Hungary

filed a patent application on May 11, 1999

under registration No. 18563/99, entitled

High purity (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane and therapeutically acceptable acid addition salts thereof

and that no priority based on the International Union Convention different from the above said date has been claimed for this application.

The enclosed copy is fully identifi- c with the papers filed simultaneously with the application.

Budapest, June 6, 2000

Signed by:

(illegible signature)

Head of the Patent Department

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.

Seal: Hungarian Patent Office

ORSZÁGOS FORDÍTÓ ÉS



FORDÍTÁSHITELESÍTŐ IRODA

Hungarian National Office for Translations and Attestations
Ungarische Amtsstelle für Übersetzungen und Beglaubigungen

Венгерское Государственное Бюро Переводов и Заверений
Bureau National Hongrois de Traductions et de Légalisations

BUDAPEST

----- Translated from Hungarian -----

----- Invention of Service -----

High purity (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane and therapeutically acceptable acid addition salts thereof -----

EGIS Gyógyszergyár RT., Budapest -----

Inventors: -----

Gyula Lukács 17. % -----

Dr. Gyula Simig 15 % -----

dr. Tibor Mézei 15 % -----

dr. Zoltán Budai 8 % -----

Márta Porcs-Makkay 8 % -----

György Krasznai 15 % -----

dr. Kálmán Nagy 8 % -----

Mrs. Györgyi Vereczkey, née Donáth 8 % -----

Tibor Szabó 2 % -----

Norbert Németh 2 % -----

János Szulágyi 2 % -----

Budapest -----

Filing date: 11.05.1999 -----

----- The invention relates to high purity (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane and its therapeutically acceptable acid addition salts

and a process for the preparation thereof. -----

----- 2-(E)-butenedioate (1:1) (fumarate) of
(1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2- --
-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane of
the Formula I is a known anxiolytic therapeutical
active substance having "deramcyclane fumarate" as
INN. -----

----- The compound of the Formula I falls under
the general Formula of Hungarian patent No.
179,164 but has not been actually disclosed in
said patent specification, nor has been the prepa-
ration thereof described in the Examples. Accord-
ing to the general process described in Hungarian
patent No. 179,164 the compounds of the type of
(1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2- -
-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane of
the Formula I are prepared by reacting (+)-1,7,7-
-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the For-
mula II [(+)-camphor)] with the corresponding or-
ganic metal compound, subjecting the adduct ob-
tained to hydrolysis and introducing onto the hy-
droxy group of the product obtained the basic side
chain by etherification. As organic metal compound
a Grignard compound or an organic alkali metal
compound preferably lithium or sodium compound -

8451
X

is used. -----

----- The preparation of the compound of the Formula I has been actually disclosed in Hungarian patent No. 212,574. The essence of this process is that the purification of the product is carried out at a later stage of the synthesis. According to the process (+)-camphor of the Formula II is subjected to a Grignard reaction with phenyl magnesium bromide in diethyl ether to give (1R, 2S, 4R)-(-)-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol of the Formula III with a 28 % yield (according to GC). (The compound of the Formula III is in the reaction mixture and is not isolated.) The complex is decomposed, the reaction mixture converted without purification into the sodium salt by reaction with sodium amide or sodium hydride and the sodium salt obtained is reacted with anhydrous 2-chloroethyl-dimethylamine in toluene medium. The reaction mixture contains beside the base of the Formula I (being present in an amount of 20-30 %) a considerable amount of impurities and starting materials, e.g. unreacted (+)-camphor of the Formula II, (1R, 2S, 4R)-(-)-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol and 1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol and

biphenyl, triphenyl impurities etc. The base of the Formula I is separated from said contaminations by extraction with aqueous tartaric acid whereupon the base is set free and the fumarate salt is formed. The total amount of unreacted (+)-camphor of the Formula II and (1R,-2S,4R)-(-)-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol of the Formula III remains in the organic phase of the tartaric acid extraction step, which can be re-used in the Grignard reaction after removing the solvent and the water, i.e. it can be re-circulated into the process. Thus the (+)-camphor used can be more efficiently utilized; without re-circulation only 17 % of the (+)-camphor used can be utilized, while in case of a one-fold and three-fold re-circulation this value is increased to 22 % and 25 %, respectively. -----

----- It is a very important factor that a considerable part of (+)-camphor of the Formula II used in the Grignard reaction does not react and this starting material can not be technically removed from the desired product because of the physical properties of camphor and the susceptibility to decomposition of the compound of the Formula III formed. For this reason according to

sp 52
X

5

the process disclosed in Hungarian patent No. 212,574, the alkylation step takes always place in the presence of (+)-camphor. -----

----- The aforesaid gives rise to the drawbacks of the process disclosed in Hungarian patent No. 212,574. The alkali hydrides and amides used in the first step of the alkylation reaction form salts not only with the alcohol of the Formula III but also with camphor and with other compounds containing an active hydrogen atom, being present in the reaction mixture. For this reason beside the desired compound of the Formula I further alkylated derivatives formed e.g. from unreacted camphor are obtained and the desired compound of the Formula I is to be recovered from a mixture containing impurities of this type and also unreacted compounds of the Formulae II and III. Therefore the crude compound of the Formula I can only be purified by recrystallization from dimethyl formamide. With the aid of said recrystallization only non-basic contaminations can be completely removed, which do not form salts. -----

----- A further disadvantage of recrystallization from dimethyl formamide is that the traces of this solvent can be removed from the desired phar-

maceutical active ingredient only with difficulty.

----- It has been found that in case of known alkylation reactions carried out with 2-chloroethyl-dimethylamine, (+)-camphor of the Formula II being always present, gives rise to the formation of considerable amount of by-products. -----

----- The (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V is formed as follows: under the conditions used during the etherification reaction, camphor forms an alkali salt in position 3 which in turn reacts with 2-chloroethyl-dimethylamine used as alkylating agent, to yield the compound of the Formula V. The amount of the by-product of the Formula V may be as high as 1-10 %. The solubility of 2-(E)-butenedioate (1:1) of the compound of the Formula V is approximately identical with that of the fumarate of the desired compound of the Formula I, therefore crystallizes together with the fumarate of the compound of the Formula I and contaminates the desired end product to an extent, which depends on the conditions of the etherification reaction. If etherification is carried out in toluene, as described in Hungarian patent No. 212,574, the end product contains after

recrystallization from dimethyl formamide about 0.5 % of the compound of the Formula V (according to GC analysis). Because of the similar solubility of the compounds, the end product of the Formula I can be purified only by further recrystallization which further reduces the anyway moderate yield. -

----- Taking into consideration the severe requirements of the Pharmacopoeia, impurities being present in an amount higher than 0.1-0.2 % can make the use of the active ingredient for pharmaceutical purposes very difficult. The impurity of the Formula V may therefore cause problems in the use of the compound of the Formula I as pharmaceutical active ingredient and the decrease of the quantity of said contamination below the acceptable limit reduces the yield to a considerable extent. -----

----- From (+)-camphor of the Formula II being present during the alkylation reaction (1R,4R)-(-)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol-2-(N,N-dimethylaminoethyl)-ether of the Formula IV is formed as further contamination. If an alkali metal hydride is used as basic salt forming agent, the amount of the contamination of the Formula IV is 1-10 % too. The compound of the Formula IV is

known from the technical literature [Yakugaku Zasshi, 75, 1377, (1955); Chem., Abstr. 9340 (1956)]. The compound of the Formula IV is formed as follows: alkali metal hydride used for sodium salt formation in the etherification step reduces 1-10 % of (+)-camphor of the Formula II to borneol which is converted under the reaction conditions used with quantitative yield into alkali metal salt and enters with 2-chloroethyl-dimethylamine into an alkylation reaction. However, borneol ether of the Formula IV can be separated from the desired compound of the Formula I because its 2-(E)-butenedioate salt a colourless oil, readily soluble in water and organic solvents. -----

----- It is the object of the present invention to provide (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane of the Formula I containing not more than 0.2 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V, by a process eliminating the purification by recrystallization which reduces the yield and has the drawback at the residual solvent is to be removed from the end product by circumstantial methods. -----

54/57
X

----- The above object is solved by the present invention. -----

----- The present invention is based on the recognition that if the reaction between the reaction mixture containing the compound of the Formula III and 2-chloroethyl-amine is carried out in the presence of an alkali metal hydride or alkali metal amide in dioxane as medium, the by-product of the Formula V is only formed in a minimal quantity. The above recognition enables the preparation of the desired compound of the Formula I containing less than 0.2 % of the compound of the Formula V, meeting the requirements of Pharmacopoeia without recrystallization. -----

----- The object of the present invention is (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane of the Formula I and its therapeutically acceptable acid addition salts containing not more than 0.2 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V or a therapeutically acceptable acid addition salt thereof. -----

----- A particularly preferred form of realization of the invention is (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-

-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-
 -bicyclo[2.2.1]heptane 2-(E)-butenedioate (1:1),
 containing more than 0.2 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-
 -N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo
 [2.2.1]heptane-2-one-2-(E)-butenedioate (1:1). ---

----- From the above product (1R,2S,4R)-(-)-2-
 -[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-tri- -
 methyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-(E)-butenedioate --
 (1:1) of the Formula I containing 0.05 % of
 (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]- ---
 -1,7,7-trimethyl-bicyclo [2.2.1]heptane-2-one-2-
 -(E)-butenedioate (1:1) of the Formula V can be
 obtained in a simple manner by suspending in etha-
 nol. -----

----- A preferred form of realization of the
 present invention a compound of the Formula I and
 therapeutically acceptable acid addition salts
 thereof containing not more than 0.05 % of the
 compound of the Formula V or a therapeutically ac-
 ceptable acid addition salt thereof. -----

----- A particularly preferable form of realiza-
 tion of the present invention is (1R,2S,4R)-(-)-2-
 -[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-phenyl-1,7,7-tri- ---
 methyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-(E)-butenedioate --
 (1:1), containing not more than 0.05 % of (1R,3S,

5 58
~~10~~

11

4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7- ----
-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one-2-(E)-bu- -
tenedioate (1:1). -----

----- A further object of the present invention
is a process for the preparation of (1R,2S,4R)-
-(-)-2-[N,N-(dimethylaminooxy)]-2-phenyl-1,7,7- --
trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane of the Formula I
and its therapeutically acceptable acid addition
salts containing not more than 0.2 % of (1R,3S,
4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7- ----
-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the For-
mula V or a therapeutically acceptable acid addi-
tion salt thereof, by reacting (+)-1,7,7-tri-
methyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula
II and phenyl magnesium bromide in a Grignard re-
action, hydrolysing the product obtained and re-
acting the reaction mixture containing (1R,2S,4R)-
-(-)-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1] ----
heptane-2-ol of the Formula III thus obtained,
with a 2-halogenoethyl-dimethylamine in the pres-
ence of a salt-forming alkali amide or hydride in
an organic solvent and if desired, converting the
base obtained into a salt, characterized by carry-
ing out the reaction of (1R,2S,4R)-(-)-2-phenyl-
-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol of the

Formula III and 2-halogenoethyl-dimethylamine in a solvent in which (+)-1,7,7-trimethyl-bicyclo [2.2.1]heptane-2-one of the Formula II is alkylated in position 3 by 2-halogenoethyl-dimethylamine only to a small extent. -----

----- The essential feature of the process of the present invention is that alkylation is carried out in a solvent which does not favour the alkylation reaction in position 3 of (+)-camphor of the Formula II in the presence of a basic salt-forming agent. It has been found that dioxane can be particularly advantageously used for this purpose. -----

----- In the first step of the process of the present invention (+)-camphor of the Formula II is subjected to Grignard reaction with phenyl magnesium bromide. The reaction is carried out in a known manner. As reaction medium preferably tetrahydrofuran can be used. Phenyl magnesium bromide may be used in an amount of 1-3 moles, preferably about 1.5 mole, related to 1 mole of (+)-camphor of the Formula II. One may proceed preferably by preparing first the Grignard reagent from magnesium and bromobenzene in the solvent used and thereafter adding the solution of the compound of

5459
X

the Formula II in an organic solvent at the boiling point of the reaction mixture. It is preferred to use the same solvent for the preparation of the Grignard reagent and for the dissolution of the compound of the Formula II - suitably tetrahydrofuran - may be used. The reaction is carried out at the boiling point of the reaction mixture. ----

----- The reaction mixture is then cooled and the adduct obtained hydrolysed. Hydrolysis is carried out in a known manner, preferably in acidic medium. Preferably hydrochloric acid can be used for this purpose. -----

----- The compound of the Formula III obtained after decomposition of the Grignard complex can be subjected to alkylation without purifying the reaction mixture containing the same. The reaction is carried out in the presence of unreacted (+)-camphor of the Formula II; however, this leads to the formation of only a minor amount of alkylated by-products because, according to the process of the present invention, the formation of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V is deliberately suppressed. -----

----- As already mentioned above, alkylation is

carried out in a solvent in which (+)-camphor of the Formula II is alkylated in position 3 only to a small extent. It is preferred to use dioxane as organic solvent because in this medium the alkylation of (+)-camphor of the Formula II takes place in position 3 only to a very small extent and consequently the quantity of the undesired compound of the Formula V in the end product is below 0.2 %. -----

----- Alkylation is carried out in the presence of a basic salt-forming agent. The "basic salt-forming agent" converts the enolic hydroxy group into a salt. For this purpose alkali metal amides (e.g. sodium amide) or alkali metal hydrides (e.g. sodium hydride) may be used. It is especially preferred to use sodium amide. -----

----- The basic salt-forming agent is used in an amount of 1-3 moles - preferably 1.5-2 moles - related to 1 mole of the compound of the Formula III. As alkylating agent a 2-halogenoethyl-dimethylamine - preferably 2-chloroethyl-dimethylamine - is used. The amount of the alkylating agent is 1.0-2.5 moles - preferably 1-1.1 mole - related to the basic salt forming agent. Alkylation is carried out under heating, preferably at the boiling

point of the reaction mixture. The reaction takes place within about 3-5 hours. The preferred reaction time is about 4 hours. -----

----- The (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane of the Formula I may be converted into a therapeutically acceptable salt - preferably into fumarate - without separation. From the reaction mixture obtained after alkylation the inorganic salts are removed by filtration at 0-30°C, preferably at 20°C, whereupon the therapeutically acceptable acid (preferably fumaric acid) is added to the filtrate in an approximately equimolar amount (1.0-1.5 mole). The crystalline product precipitated from the dioxane medium is filtered off. -----

----- The term "therapeutically acceptable acid addition salts" used in the present patent specification relates to salts formed with inorganic acids (e.g. hydrochloric acid, hydrogen bromide, sulfuric acid, phosphoric acid etc.) or organic acids (e.g. acetic acid, tartaric acid, succinic acid, malic acid, lactic acid, citric acid, malefic acid, fumaric acid). The salt formed with fumaric acid possesses particularly useful proper-

ties. -----

----- The compound of the Formula I - particularly (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1] ---- heptane-2-(E-butenedioate (1:1) - contains in accordance with the requirements of the Pharmacopoeia less than 0.2 % of (1R,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo ---- [2.2.1]heptane-2-one of the Formula V or its fumarate, respectively. Accordingly, the process of the invention eliminates the recrystallization from dimethyl formamide used by known methods; thus there is no need to remove the traces of dimethyl formamide from the therapeutically active ingredient by complicated methods. -----

----- If necessary the quantity of the compound of the Formula V in the end product can be decreased from the value below 0.2 % to a value below 0.05 % by simply suspending in ethanol. -----

----- In addition to provide a highly pure product meeting the requirements of the Pharmacopoeia, the process of the present invention can be carried out with excellent yields. The yield of about 45 % shown in the Examples is considerably higher than the yields disclosed in the technical litera-

ture which do not surpass 25 % even if (+)-camphor is re-circulated several times. -----

----- A further object of the present invention is (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V and its acid addition salts. -----

----- A preferred form of realization of the invention is (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one-2-(E)-butenedioate (1:1) of the Formula V. --

----- The compound of the Formula V is chiral and therefore a diastereomer pair of isomers may be formed. The present invention relates to the diastereomers and to their mixtures as well. -----

----- A further object of the present invention is a process for the preparation of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V and its acid addition salts, which comprises reacting (+)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula II with a 2-halogenoethyl-dimethylamine in the presence of sodium amide in toluene medium and if desired, converting the compound of the Formula V obtained into an acid addition salt. The reaction is preferably carried out at the

boiling point of the reaction mixture. The reaction takes place during about 3-5 hours. The preferred reaction time is about 4 hours. As alkylating agent preferably 2-chloroethyl-dimethylamine can be used. -----

----- The desired product may be isolated by extracting the reaction mixture with an acid (preferably tartaric acid), separating the aqueous layer, making it alkaline and extracting the compound of the Formula V with an organic solvent (e.g. ethyl acetate). -----

----- From the base of the Formula V, salts, generally the fumarate, can be formed in an organic solvent medium in a known manner. -----

----- A further object of the present invention is a pharmaceutical composition which contains as active ingredient (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo [2.2.1]heptane of the Formula I or a therapeutically acceptable acid addition salt thereof, containing more than 0.2 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2- - N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo [2.2.1]heptane-2-one of the Formula V or a therapeutically acceptable acid addition salt thereof and inert pharmaceutical carriers and/or diluents.

----- A preferred form of realization of the invention is a pharmaceutical preparation which contains (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-(E)-butenedioate (1:1), containing not more than 0.2 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one-2-(E)-butenedioate (1:1). -----

----- The anxiolytic pharmaceutical preparations of the present invention may be prepared by known methods of the pharmaceutical industry. The compositions are preferably suitable for oral (e.g. tablets, coated tablets, capsules, solutions, emulsions or suspensions) or parenteral (e.g. intravenous, percutant or intramuscular injectable solutions) administration. The compositions may contain usual carriers (e.g. starch, lactose, calcium carbonate, etc.; or water, polyalkylene glycols, sodium chloride solution, dextrose solution etc.). The pharmaceutical compositions may also contain usual pharmaceutical auxiliary agents (e.g. emulsifying, stabilising, wetting, disintegrating agents, salts to modify the osmotic pressure, buffers, antioxidants etc.). -----

----- A further object of the present invention

is a method of treatment of anxiolytic states, characterized by administering to the patient in need of such treatment an effective amount of (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane of the Formula I or a therapeutically acceptable acid addition salt thereof comprising not more than 0.2 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof. -----

----- A preferred form of realization of the above process is administering to the patient in need of such treatment an effective amount of (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-(E)-butenedioate (1:1) containing not more than 0.2 % of (1 R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one-2-(E)-butenedioate (1:1). -----

----- Further details of the present invention are to be found in the following Examples, without limiting it to said Examples. (The melting points given in the Examples are uncorrected values.) ---

Example 1 -----

X
K

21

(1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2- --
-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2- --
-(E)-butenedioate (1:1) -----

Grignard reaction -----

----- To a suspension of 48.6 g (1.5 g atom) magnesium span and 600 ml of anhydrous tetrahydrofurane a 20 ml portion of a mixture of 236 g (1.5 mole) of bromo benzene and 200 ml of anhydrous tetrahydrofurane is added at the boiling point. Once the Grignard reaction has started, the residual part of the bromobenzene mixture is added to the suspension drop-wise within an hour and the reaction mixture is heated to boiling until the magnesium is completely dissolved (about an hour). To the Grignard compound a solution of 152.2 g (1.0 mole) of (+)-camphor and 300 ml of anhydrous tetrahydrofurane is added under constant boiling within about half an hour and the reaction mixture is boiled for a further period of 5 hours. -----

Hydrolysis -----

----- The reaction mixture is cooled to 25°C and poured onto a mixture of 500 ml of heptane, 400 g of ice, 30 g of sodium chloride and 150 ml of concentrated hydrochloric acid under stirring at 0°C. The organic layer is separated and made alkaline

to pH 10 by adding a 25 % aqueous ammonium hydroxide solution. After repeated separation the solution is dried and evaporated under vacuum. Thus 220 g of a colourless oil is obtained. -----

Analysis on the basis of GC -----

- The test was carried out on a Perkin Elmer Autosystem gas chromatograph. -----
- Length: 10 m (0.25 mm). -----
- A 14 % cyanopropyl 14 % methyl polysiloxane fixed-phase (CPSil-19CB, Chrompack) capillary column was used. -----
- Injection was performed at 250°C. -----
- Heating rate: 100°C/minute. -----
- Carrier gas: helium. -----

(1R,2S,4R)-(-)-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol content: 66.5 % (146.3 g/0.634 mole), yield 63.4 %; -----

(+)-camphor: 25 % (55.0 g/0.36 mole, 36 %); -----

(1R,4R)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one content 0.18 %. -----

Etherification -----

----- To a suspension of 45.5 g (1.05 mole) of sodium amide and 500 ml of anhydrous dioxane a mixture of 220 g (146.3 g/0.634 mole) of (1R,2S,4R)-(-)-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1] -----

64 61
22

23

heptane-2-ol and 100 ml of anhydrous dioxane is added at the boiling point within half an hour. The mixture is heated to boiling for 2 hours, whereupon 113.0 g (1.05 mole) of 2-chloroethyl-dimethylamine are added and the reaction mixture is boiled for a further period of 4 hours. -----

Formation of fumarate salt -----

----- The suspension is cooled to 20°C, filtered, to the clear filtrate 121.9 g (1.05 mole) of fumaric acid is added under vigorous stirring; the reaction mixture is heated to boiling for 10 minutes, cooled to 15°C, stirred for a further period of an hour and filtered. The filter cake is washed with dioxane and dried at 80°C until free of solvent. Thus 190.5 g (0.456 mole) of white crystals are obtained, yield 45.6 % [related to (+)-camphor]. -----

Analysis: Mp.: 214-216°C. -----

Analysis for the Formula $C_{20}H_{31}NO \cdot C_4H_4O_4$ (417.55) --

calc.: C%=69.03 %; H%=8.45 %; N%=3.35 %; -----

found: C%=69.06 %; H%=8.42 %; N%=3.39 %. -----

$[\alpha]^{20} = -92.5^\circ$ (c=0.4, dimethyl sulfoxide, 435 nm)

----- The product is so pure that no 1 % ethanolic solution can be prepared in accordance with the example of Hungarian patent No. 212,574 and

for this reasons the optical rotation is determined in dimethyl sulfoxide. The product contains less than 0.05 % of 3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one 2-(E)-butenedioate (1:1) salt contamination. If stricter quality requirements are to be met, the quantity of this impurity can be reduced under 0.01 % as follows: -----

Purification -----

----- 100 g of 2-(E)-butenedioate salt prepared as described above is stirred in 400 ml of anhydrous ethanol for an hour at 60°C, the suspension is filtered at 10°C and dried. Thus 97.5 g of the product is obtained. Yield 97.5 g (97.5 %). -----

Example 2 -----

3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one 2-(E)-butenedioate (1:1) (compound of the Formula V) -----

----- To a suspension of 4.55 g (0.105 mole) of sodium amide and 100 ml of anhydrous toluene a solution of 15.2 g (0.1 mole) of (+)-camphor and 100 ml of anhydrous toluene is added at the boiling point under inert gas within half an hour. When gas evolution has stopped (about an hour), to the reaction mixture a toluene solution of 11.3 g

6265
m
X

25

(0.105 mole) of 2-chloroethyl-dimethylamine is added drop-wise and the reaction mixture boiled for a further period of 4 hours. -----

Separation -----

----- The reaction mixture is washed with water, the product extracted with a solution of 15 g (0.1 mole) of tartaric acid and 15 ml of water, after separation of the phases the aqueous layer is made alkaline and the product extracted with ethyl acetate. Thus 14.5 g of a colourless oil is obtained which contains according to GC-MS analysis -----

74 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one; and -----

21 % of (1R,4R)-(-)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-1-ol 2-(N,N-dimethylaminoethyl)-ether; and a few % of unidentified contaminations (each below 1 %). -----

Formation of fumarate salt -----

----- The oily product thus separated (14.5 g) is dissolved in 150 ml of isopropanol, then 7.54 g (65 millimole) of fumaric acid is added under stirring. The crystal suspension is stirred at 40°C for an hour, then at a temperature between 0°C and -5°C for 2 hours and filtered; the filter

cake is washed with isopropanol. Thus 10.3 g of the desired product is obtained (30.3 millimole), yield 30.3 % [calculated to (+)-camphor]. Mp.: 120-122°C. -----

Analysis for the Formula $C_{18}H_{29}NO_5$ (339.44) -----

calc.: C%=63.69 %; H%=8.61 %; N%=4.13 %; -----

found: C%=63.49 %; H%=8.62 %; N%=4.15 %. -----

$[\alpha]_D^{20} = -90.5^\circ$ (c=0.4/dimethyl sulfoxide/436 nm/20°C). -----

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.77 (2H, sz.s), 6.77 (2H, s), 3.20 (2H, m), 2.35 (1H.dd, $J = 11.9$ Hz), 2.08 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 2.00 (1 H, m), 1.75 (3H, m), 1.492.30 (1He, m), 1.27 (1Ha, m), 0.98 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.85 (3H, s) -----

Example 3 -----

(1R,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol-2-(N,N-dimethylaminoethyl)-etheroxalate (1:1) (compound of the Formula IV) -----

----- To a suspension of 4.55 g (0.105 mole) of sodium amide and 100 ml of anhydrous dioxane a solution of 15.2 g (0.1 mole) of (+)-camphor in 100 ml of anhydrous dioxane is added under inert gas at the boiling point within half an hour. Once the gas evolution has stopped (about an hour), a toluene solution of 11.3 g (0.105 mole) of 2-chloro-

6663
Z

27

ethyl-dimethylamine is added drop-wise and the reaction mixture boiled for a further period of 4 hours. -----

Separation -----

----- The reaction mixture is evaporated under vacuum and to the residue 150 ml of water and 150 ml of toluene are added. The phases are separated, the product is extracted from the organic layer with a solution of 15 g (0.1 mole) of tartaric acid and 15 ml of water, the aqueous layer is made alkaline and the product extracted with ethyl acetate. Thus 2.5 (11 millimole/11.1 %) of colourless oil is obtained which contains according to GC-MS analysis -----

2.5 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one; and -----

95 % of (1R,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol 2-(N,N-dimethylaminoethyl)-ether; and -- a few % of other unidentified impurities (each in an amount under 1 %). -----

----- The fumarate salt does not crystallize from the mixture of bases. For this reason the oxalate salt was prepared as follows: -----

----- To a solution of 2.25 g (10 millimole) of

the base and 20 ml of ethyl acetate 0.9 g (10 millimole) of oxalic acid is added at 40°C. The precipitated salt is filtered off at 0°C and washed with ethyl acetate. Thus 1.66 g of the desired product is obtained in the form of white crystals, yield 52.6 %. Mp.: 165-167.5°C. -----

Analysis for the Formula $C_{16}H_{29}NO_5$ (339.44) -----

calc.: C%=60.95 %; H%=9.27 %; N%=4.44 %; -----

found: C%=60.75 %; H%=9.32 %; N%=4.35 %. -----

Example 4 (summarizing Example) -----

(1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2- --

-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2- -

-(E)-butenedioate (1:1) -----

(Reproduction of the process disclosed in Hungar-

ian patent No. 212,574) -----

Grignard reaction -----

----- A Grignard compound is prepared from 5.52 g (0.23 g atom) of magnesium span and 36.1 g (0.23 mole) of bromobenzene in 200 ml of anhydrous diethyl ether, then this Grignard compound is reacted with a solution of 30.4 g (0.20 mole) of (+)-camphor and 50 ml of anhydrous diethyl ether. The reaction mixture is boiled for 5 hours. The Grignard complex is decomposed by adding an ice-cold aqueous solution of 20 g of ammonium chlo-

67 64
2

ride, the mixture washed three times with 30 ml of water each, separated, dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent is removed by evaporation. Thus 40.5 g of a colourless oil is obtained which contains according to GC -----
57.5 % of (+)-camphor; -----
34.5 % of 2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane; -----
5.8 % of borneol of the Formula III; and -----
2.2 % of other contaminations in smaller amounts.-

Etherification -----

----- To a suspension of 3.4 g (67 millimole) of sodium amide and 50 ml of anhydrous toluene a solution of 40.0 g (1R,2S,4R)-(-)-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol obtained in the Grignard reaction is added in 30 ml of anhydrous toluene. The reaction mixture is boiled for an hour, then a solution of 6.85 g (67 millimole) of 2-chloroethyl-dimethylamine in 10 ml of toluene is added at the boiling point. The reaction mixture is boiled for a further period of 4 hours. --

Separation -----

----- The reaction mixture is washed three times with 25 ml of water each. The product is extracted with three equal portions of a solution of 18 g

(0.12 mole) of tartaric acid in 40 ml of water. The phases are separated, the aqueous layers combined, made alkaline to pH 10 with concentrated ammonium hydroxide solution, extracted three times with 20 ml of dichloro ethane each, dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under vacuum. Thus 14.5 g of a colourless oil is obtained which contains according to GC analysis ---

74.2 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-(N,N-dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one; -----

16.5 % of (1R,4R)-(-)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-1-ol-2-(N,N-dimethylaminoethyl)- --

-ether; -----

6.5 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane- ---

-2-one; and -----

some % of other unidentified contaminations each in an amount below 1 %. -----

Formation of fumarate salt -----

----- To a solution of 14.0 g of the base set free from the tartarate salt and 150 ml of ethanol 5.07 g of fumaric acid is added at 70°C. The product is filtered at 0°C and recrystallized from 50 ml of dimethyl formamide. -----

6865
20

----- Thus 13.5 g of the desired product is obtained in the form of white crystals. Yield 33.5 % [based on (+)-camphor]. According to GC analysis 0.5 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylamino-ethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one can be detected in the product. Mp.: 214-216°C. -----

Analysis for the Formula $C_{20}H_{31}NO \cdot C_4H_4O_4$ (417.55) --
calc.: C%=69.03 %; H%=8.45 %; N%=3.35 %; -----
found: C%=69.16 %; H%=8.52 %; N%=3.32 %. -----

What we claim is, -----

----- 1. (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane of the Formula I and therapeutically acceptable acid addition salts thereof containing not more than 0.2 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V or a therapeutically acceptable acid addition salt thereof. -----

----- 2. (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-(E)-butenedioate (1:1) according to Claim 1, containing not more than 0.02 % of (1R,3S,4R)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one-2-(E)-butene- -

dioate (1:1). -----

----- 3. Compound of the Formula I according to Claim 1 and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof containing not more than 0.05 % of the compound of the Formula V or a therapeutically acceptable acid addition salt thereof. -----

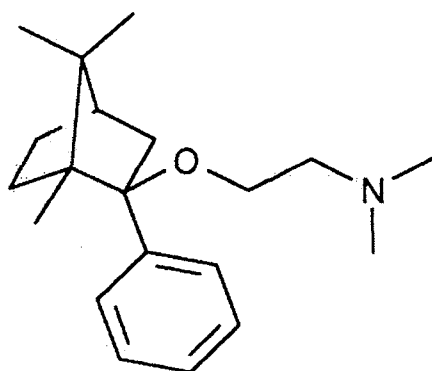
----- 4. (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-(E)-butenedioate (1:1) according to Claim 3, containing not more than 0.05 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one-2-(E)-butenedioate (1:1). -----

----- 5. Process for the preparation of (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane of the Formula I and therapeutically acceptably acid addition salts thereof containing not more than 0.2 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V or a therapeutically acceptable acid addition salt thereof by subjecting (+)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula II and phenyl magnesium bromide to a Grignard reaction, hydrolysing the product obtained, react-

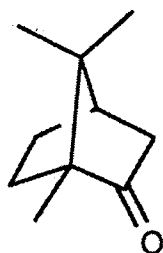
20

37

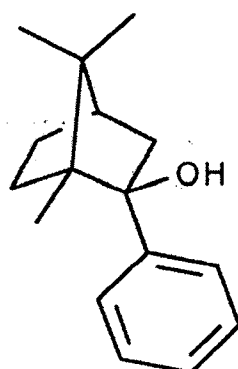
of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-
-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one-2- --
-(E)-butenedioate (1:1). -----
L.S.: EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT. -----
Illegible signature -----
EGIS Gyógyszergyár RT. ----- 1/1 -



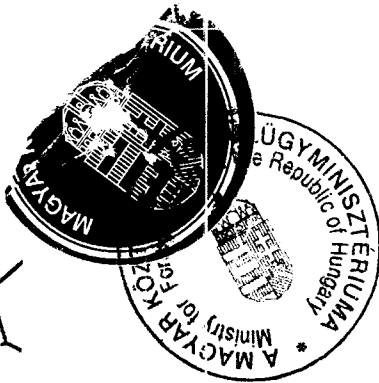
I.



II.



III.



L.S.: EC

Illegib.

Hitelesen bi:
a fenti
defűzött

nyelvű

szöve
mindenben r

Budapest 4

ns
iat
ne
al.
2.2
..



4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V and acid addition salts thereof characterized by reacting (+)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula II with a 2-halogenoethyl-dimethylamine in the presence of sodium amide in toluene medium and if desired, converting the compound of the Formula V obtained into an acid addition salt. -----

----- 16. Process according to Claim 15 characterized by using 2-chloroethyl-dimethylamine. ----

----- 17. Process according to Claim 15 or 16 characterized by carrying out the reaction at the boiling point of the reaction mixture. -----

----- 18. Pharmaceutical preparation which contains as active ingredient (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane of the Formula I or a therapeutically acceptable acid addition salt thereof containing not more than 0.2 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V or a therapeutically acceptable acid addition salt thereof and inert pharmaceutical carriers and/or diluents. -----

----- 19. Pharmaceutical preparation according to Claim 18 which contains (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-(E)-butenedioate (1:1), containing not more than 0.2 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one-2-(E)-butenedioate --- (1:1). -----

----- 20. Method of treatment of anxiolytic states characterized by administering to the patient in need of such treatment an effective amount of (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane of the Formula I or a therapeutically acceptable acid addition salt thereof, containing not more than 0.2 % of (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V or a therapeutically acceptable acid addition salt thereof. -----

----- 21. Process according to Claim 20 characterized by administering to the patient in need of such treatment an effective quantity of (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-(E)-butenedioate (1:1), containing not more than 0.2 %

ing the (1R,2S,4R)-(-)-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol of the Formula III thus obtained with a 2-halogenoethyl-dimethylamine in the presence of a basic salt-forming agent in an organic solvent and if desired, converting the base obtained into a salt characterized by carrying out the reaction of (1R,2S,4R)-(-)-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol of the Formula III and 2-halogenoethyl-dimethylamine in a solvent in which (+)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula II is alkylated in position 3 by 2-halogenoethyl-dimethylamine only to a small extent. -----

----- 6. Process according to Claim 5 characterized by carrying out the reaction of (1R,2S,4R)-(-)-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol of the Formula III and 2-halogenoethyl-dimethylamine in dioxane. -----

----- 7. Process according to Claim 5 or 6 characterized by using 2-chloroethyl-dimethylamine. --

----- 8. Process according to any of Claims 5-7 characterized by using sodium amide as basic salt-forming agent. -----

----- 9. Process according to any of Claims 5-8 characterized by carrying out the alkylation under

heating, preferably at the boiling point of the reaction mixture. -----

----- 10. Process according to any of Claims 5-9 characterized by converting (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane of the Formula I into 2-(E)-butenedioate (1:1) salt (fumarate) without isolation. -----

----- 11. Process for the preparation of the product according to Claim 3 characterized by recrystallizing the product obtained according to Claim 5 from an organic solvent. -----

----- 12. Process according to Claim 11 characterized by carrying out the recrystallization from ethanol. -----

----- 13. (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V and acid addition salts thereof. -----

----- 14. 2-(E)-butenedioate (1:1) (fumarate) salt (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimethylaminoethyl)]-2-phenyl-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptane-2-one of the Formula V according to Claim 13. -----

----- 15. Process for the preparation of (1R,3S,



MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P9901559

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest,

Magyarországon

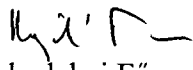
1999. 05. 11. napján 18563/99 iktatószám alatt,

Nagy tisztaságú (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán és gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sói

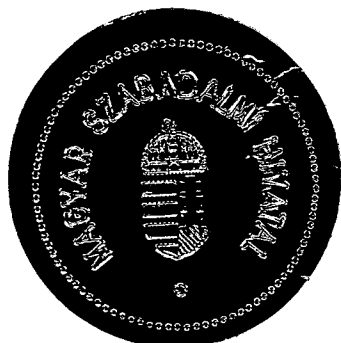
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2000. év 06. hó 06. napján

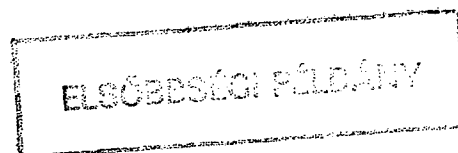

a Szabadalmi Főosztály vezetője

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



999 1559

10553
73 71



Szolgálati találmány

Nagytisztaságú (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói

EGIS Gyógyszergyár RT., Budapest

Feltalálók:	Lukács Gyula	17 %,
	Dr. Simig Gyula	15 %,
	dr. Mezei Tibor	15 %,
	dr. Budai Zoltán	8 %,
	Porcs-Makkay Márta	8 %,
	Krasznai György	15 %,
	dr. Nagy Kálmán	8 %,
	Vereckeyné Donáth Györgyi	8 %,
	Szabó Tibor	2 %,
	Németh Norbert	2 %,
	Szulágyi János	2 %,

Budapest

Bejelentés napja: 1999.05. 11.

10500
74
X
72

A találmány tárgya nagytisztaságú (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán és gyógyászati lág alkalmas savaddíciós sói, valamint ezek előállítása.

Az (I) képletű (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán 2-(E)-buténdioátja (1:1) (fumarát) a "deramciclanc fumarát" nemzetközi szabadnevű anxiolitikus gyógyászati hatóanyag.

Az (I) képletű vegyület a 179 164 lsz. magyar szabadalmi leírás általános képlete alá tartozik, azonban a szabadalmi leírásban ténylegesen nem került ismertetésre, előállítását a példák nem ismertetik. A 179 164 lsz. magyar szabadalomban leírt általános eljárás szerint az (I) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánnak megfelelő típusú vegyületeket oly módon állítják elő, hogy a (II) képletű (+)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont [(+)-kámfor] a megfelelő szerves fémvegyülettel reagáltatják, a kapott adduktot hidrolizálják, majd az íly módon nyert termék hidroxilcsoportjára a bázikus oldalláncot éterezéssel felviszik. Szerves fémvegyületként Grignard-vegyületet vagy szerves alkálifém-vegyületet - célszerűen litium vagy nátrium-vegyületet - alkalmaznak.

Az (I) képletű vegyület előállítási eljárása a 212 574 sz. magyar szabadalmi leírásban került ténylegesen ismertetésre. Ennek lényege, hogy a termék tisztítását a szintézis későbbi fázisában végzik el. Az eljárás során a (II) képletű (+)-kámfort dietil-éterben fenil-magnézium-bromiddal végzett Grignard-reakcióval 28 %-os kitermeléssel (GC-vizsgálat alapján) a (III) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol-lá alakítják (reakcióelegyben van; nem nyerik ki), majd a reakcióelegyet a komplex megbontása után tisztítás nélkül nátrium-amiddal vagy nátrium-hidriddel nátriumsóvá alakítva toluolos közegben vízmentes

10543
75
73

(2-klór-etil)-dimetilaminnal hozzák reakcióba. A reakcióelegy a kívánt, 20-30 % mennyiségben jelenlevő (I) képletű bázis mellett jelentős mennyiségű szennyezéseket és kiindulási anyagokat tartalmaz, pl. reagálatlan (II) képletű (+)-kámfort, (1R, 2S, 4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-olt és 1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-olt, valamint bifenil, trifenil stb. szennyezéseket. E szennyezések mellől az (I) képletű bázist vizes borkősavas extrakcióval nyerik ki, majd a bázis felszabadítása után fumársavas sót képeznek. A jelenlevő reagálatlan (II) képletű (+)-kámfor és (III) képletű (1R, -2S, 4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol teljes mennyisége a borkősavas extrakció szerves fázisában marad, amely oldószer- és vízmentesítés után a Grignard-reakcióban kiindulási anyagként újra felhasználható, azaz visszaforgatható. Ezáltal a felhasznált (+)-kámfor jobban hasznosítható; míg visszaforgatás nélkül a felhasznált (+)-kámfor 17 %-a, addig egyszeri visszaforgatással 22 %-a és háromszori visszaforgatással 25 %-a hasznosítható.

Nagyon fontos tényező, hogy a Grignard-reakcióban kiindulási anyagként felhasznált (II) képletű (+)-kámfor jelentős része nem reagál, és ennek eltávolítása a kívánt termék mellől a kámfor fizikai tulajdonságai, valamint a keletkezett (III) képletű vegyület bomlékonysága miatt technikailag nem oldható meg. Ezért a 212 574 lsz. magyar szabadalomban ismertetett eljárás esetében az alkilezés mindig (+)-kámfor jelenlétében játszódik le.

Ebből adódik a 212 574 lsz. magyar szabadalmi leírásban ismertetett eljárás hátránya: az alkilezési reakció első lépésében használt alkálifém-hidridek és -amidok nem csak a (III) képletű alkoholból képeznek sót, hanem a reakcióelegyben jelenlevő kámforból és egyéb aktív hidrogént tartalmazó vegyületből is. Ezáltal az alkilezési reakció során az (I) képletű célvegyület mellett egyéb, többek között a reagálatlan kámforból származó, alkilezett származék keletkezik és az (I) képletű célvegyület kinyerése ilyen típusú szennyezések [továbbá a reagálatlan (II) és (III) képletű vegyület] mellől történik. Ezért a nyers (I) képletű vegyület tisztítása csak dimetil-formamidos

1050074
76
27

átkristályosítással oldható meg. Az átkristályosítás azonban maradéktalanul csak a nem-bázikus jellegű, sőt nem képező szennyezések eltávolítására alkalmas.

A dimetil-formamidos átkristályosítás további hátránya, hogy az oldószer nyomai a kívánt gyógyászati hatóanyagból nehezen távolíthatók el.

Azt találtuk, hogy a (2-klór-etil)-dimetilaminnal végzett alkilezési reakció során az ismert eljárások esetében mindenkor jelenlevő (II) képletű (+)-kámfor jelentős mennyiségű melléktermékek képződéséhez vezet.

Az (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on oly módon keletkezik, hogy az éterezés alkalmazott körülményei között a kámfor a 3-as helyzetben alkálifémsóvá alakul, amely a reakcióban alkilezőszerként felhasznált (2-klór-etil)-dimetilaminnal (V) képletű vegyületté alakul. A (V) képletű melléktermék mennyisége eléri az 1-10 %-ot. Az (V) képletű vegyület 2-(E)-buténdioátja (1:1) hozzávetőlegesen azonos mértékben oldódik, mint az (I) képletű célvegyület fumarátja, így a kívánt vegyület fumarátjával együtt kristályosodik és az éterezési reakció körülményeitől függő mértékben szennyezi a terméket. Az éterezést a 212 574 Isz. szabadalmi leírásban ismertetett módon toluolban elvégezve a végtermék a dimetil-formamidos átkristályosítás után is, gázkromatográfiás mérések szerint kb. 0,5 %-os mennyiségben van jelen. A vegyületek hasonló oldhatósága miatt az (I) képletű kívánt termék csak újabb átkristályosítással tisztítható meg, amely az egyébként is mérsékelt termelést tovább csökkenti.

A szigorú gyógyszerkönyvi előírások miatt a 0,1-0,2 %-nál nagyobb mennyiségben jelenlevő szennyezések igen megnehezít/het/ik egy hatóanyag gyógyszerként való felhasználhatóságát. Az (V) képletű szennyezés tehát az (I) képletű hatóanyag gyógyászati alkalmazhatóságát

15503
7A
75

gátolhatja, illetve mennyiségének a megengedett érték alá történő csökkentése a kitermelést jelentős mértékben rontja.

Az alkilezésnél jelenlevő (II) képletű (+)-kámforból további szennyezésként a (IV) képletű (1R,4R)-(-)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol-2-(N,N-dimetilamino-etil)-éter keletkezik. Ennek mennyisége - alkálifém-hidrid mind sóképző alkalmazása esetén - szintén 1-10 %. A (IV) képletű vegyület az irodalomból ismert. [Yakugaku Zasshi, 75, 1377, (1955); Chem., Abstr. 9340 (1956)].

A (IV) képletű vegyület oly módon képződik, hogy az éterezési reakcióban nátriumsó képzésre felhasznált alkálifém-hidrid a (II) képletű (+)-kámfort 1-10 %-ban borneollá redukálja, amely az alkalmazott reakciókörülmények között kvantitatív kitermeléssel alkálifémsóvá alakul és a (2-klór-etil)-dimetilaminnal alkilezési reakcióba lép. A (IV) képletű borneol-éter azonban a (I) képletű célvegyülettől elválasztható, mert 2-(E)-buténdioát sója vízben és szerves oldószerekben jól oldódó szintelen olaj.

Találmányunk célkitűzése a (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont legfeljebb 0,2 % mennyiségben tartalmazó (I) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán előállítás, a kitermelést rontó és a végtermékben visszamaradó oldószer nehézkes eltávolítását okozó átkristályosításos tisztítás kiküszöbölésével.

A fenti célkitűzést a jelen találmány segítségével oldjuk meg.

Találmányunk alapja az a felismerés, hogy amennyiben a (III) képletű vegyületet tartalmazó reakcióelegy és a (2-klór-etil)-amin reakcióját alkálifém-hidrid vagy -amid jelenlétében dioxános közegben végezzük el, az (V) képletű melléktermék csupán minimális mennyiségben keletkezik. A fenti felismerés segítségével 0,2 %-nál kisebb mennyiségű (V) képletű vegyületet tartalmazó (I) képletű kívánt vegyület állítható elő, amely átkristályosítás nélkül is megfelel a szokásos gyógyszerkönyvi követelményeknek.

1988.07.26
78
76

Találmányunk tárgya (I) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-
-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán és gyógyászatilag alkalmas
savaddíciós sói, amely(ek) legfeljebb 0,2 % (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-
-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont vagy gyógyá-
szatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmaz(nak).

Találmányunk különösen előnyös kiviteli alakja (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-
-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán 2-(E)-buténdioát (1:1),
amely legfeljebb 0,2 % (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-
-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on 2-(E)-buténdioátot (1:1) tartalmaz.

A fenti termékből egyszerű etil-alkoholos szuszpendálással 0,05 %
(V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-
-biciklo[2.2.1]heptán-2-on 2-(E)-buténdioátot (1:1) tartalmazó (I) képletű
(1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-
-biciklo[2.2.1]heptán 2-(E)-buténdioát (1:1) állítható elő.

Találmányunk előnyös kiviteli alakja (I) képletű vegyület és gyógyászatilag
alkalmas sói, amely(ek) legfeljebb 0,05 % (V) képletű vegyületet vagy
gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmaz(nak).

Találmányunk fenti különösen előnyös kiviteli alakja (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-
-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-(E)-
buténdioát (1:1), amely legfeljebb 0,05 % (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-
(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on 2-(E)-buténdioátot
(1:1) tartalmaz.

1985.07.27
77

Találmányunk tárgya továbbá eljárás legfeljebb 0,2 % (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazó (I) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói előállítására a (II) képletű (+)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on fenil-magnézium-bromiddal végzett Grignard-reakciója, a kapott termék hidrolizise, a kapott (III) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-olt tartalmazó reakcióelegy és (2-halogén-etil)-dimetilamin szerves oldószerben sóképző alkálifém-amid vagy -hidrid jelenlétében végzett reakciója, majd kívánt esetben sóképzés útján azzal jellemezve, hogy a (III) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol és a (2-halogén-etil)-dimetilamin reakcióját olyan oldószerben végezzük el, amelyben a (II) képletű (+)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-onnak a 3-as helyzetben a (2-halogén-etil)-dimetilaminnal történő alkilezése csupán kis mértékben megy végbe.

Az eljárás lényeges jellemző ismérve tehát, hogy az alkilezési reakciót olyan oldószerben végezzük el, amely a (II) képletű (+)-kámfor 3-as helyzetében a bázikus sóképző jelenlétében lejátszódó alkilezésnek kevésbé kedvez. Azt találtuk, hogy e célra dioxán különösen előnyösen alkalmazható.

Az eljárás első lépésében a (II) képletű (+)-kámfort fenil-magnézium-bromiddal Grignard reakciónak vetjük alá. A reakciót ismert módon végezzük el. Reakcióközegként előnyösen tetrahidrofuránt alkalmazhatunk. A (II) képletű (+)-kámfor 1,0 móljára vonatkoztatva 1-3 mól, előnyösen kb. 1,5 mól fenil-magnézium-bromidot alkalmazhatunk. A reakciót előnyösen oly módon végezhetjük el, hogy előbb magnéziumból és bróm-benzolból az alkalmazott oldószerben elkészítjük a Grignard reagenst, majd a reakcióelegy forráspontján hozzáadjuk a (II) képletű vegyület szerves oldószeres oldatát. A Grignard reagens elkészítéséhez és a (II) képletű

10563 70
80 A

vegyület feloldásához előnyösen ugyanazt az oldószert - célszerűen tetrahidrofuránt - alkalmazzuk. A reakciót a reakcióelegy forráspontján végezzük el.

Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, majd a kapott adduktot hidrolizáljuk. A hidrolizist ismert módon végezzük el, előnyösen savas közegben. Savként előnyösen sósavat alkalmazhatunk.

A Grignard-komplex megbontása után a kapott (III) képletű vegyületet tartalmazó reakcióelegy tisztítása nélkül alkilezhetjük. A reakciót reagálatlan (II) képletű (+)-kámfor jelenlétében hajtjuk végre; ez azonban csak csekély mennyiségű alkilezett melléktermékek keletkezéséhez vezet, mert az (V) képletű (1R,3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on képződését a találmányunk szerinti eljárás alkalmazásával tudatosan visszaszorítjuk.

Az alkilezést - mint már említettük - olyan oldószerben végezzük el, amelyben a (II) képletű (+)-kámfor a 3-as helyzetben csupán kis mértékben alkileződik. Szerves oldószerként előnyösen dioxánt alkalmazhatunk, amikor is a (+)-kámfor 3-as helyzetű alkilezése csupán igen kis mértékben játszódik le és ennek megfelelően a nem kívánt (V) képletű vegyület mennyisége a végtermékben 0,2 %-nál alacsonyabb érték.

Az alkilezést bázikus sóképző jelenlétében végezzük el. A "bázikus sóképző" az enolos hidroxilcsoportot sóvá alakítja. E célra alkálifém-amidokat (pl. nátrium-amid) vagy alkálifém-hidrideket (pl. nátrium-hidrid) alkalmazhatunk, különösen előnyösen nátrium-amidot használhatunk.

A bázikus sóképzőt a (III) képletű vegyületre vonatkoztatva 1-3 mól - előnyösen 1,5-2 mól - mennyiségben alkalmazzuk. Alkilezőszerként (2-halogén-etil)-dimetilaminokat, előnyösen (2-klór-etil)-dimetilamint alkalmazunk. Az alkilezőszert a bázikus kondenzálószerre vonatkoztatva 1,0-2,5 mól

10563 79
81 79

- előnyösen 1-1,1 mól - mennyiségben használjuk. Az alkilezést melegítés közben, előnyösen a reakcióelegy forráspontján hajtjuk végre. A reakció néhány - kb. 3-5 - óra alatt lejátszódik. Az előnyös reakcióidő kb. 4 óra.

A kapott (I) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt izolálás nélkül alakítjuk gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá, előnyösen fumaráttá. Az alkilezés után kapott reakcióelegyből a szervesetlen sókat 0-30 °C -on, előnyösen 20 °C-on szűréssel eltávolítjuk, majd a szűrlethez a felhasznált alkilezőszerrel közel ekvimoláris (1,0-1,05 mól) mennyiségű gyógyászatilag alkalmas savat, előnyösen fumársavat adunk. A dioxános közegből kristályosan kiváló terméket szűrjük.

A jelen szabadalmi leírásban alkalmazott "gyógyászatilag alkalmas savaddíciós só" kifejezésen szervesetlen savakkal (pl. sósav, hidrogénbromid, kénsav, foszforsav stb.) vagy szerves savakkal (pl. ecetsav, borkősav, borostyánkősav, almasav, tejsav, citromsav, maleinsav vagy fumársav stb.) képezett sók értendők. Különösen kedvező tulajdonságokkal rendelkezik a fumársavval képezett só.

Az így módon előállított (I) képletű vegyület - különösen az (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-(E)-buténdioát (1:1) - a gyógyszerkönyvi követelményeknek megfelelően 0,2 %-nál kevesebb (V) képletű (1R, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont illetve fumarátját tartalmazza. Ezért az ismert módszereknél alkalmazott dimetil-formamidos átkristályosításra nincs szükség, következésképpen a dimetil-formamid nyomainak a gyógyászati hatóanyagból történő nehézkes eltávolítását kiküszöböljük.

A végtermékben szükség esetén az (V) képletű vegyület a 0,2 % alatti értékről egyszerű etanolos szuszpendálással 0,05 % alá csökkenthető.

10500
82 80
H

A találmány szerinti eljárás nem csupán gyógyszerkönyvi tisztaságú termék előállítását teszi lehetővé, hanem kitűnő kitermeléssel végezhető el. A példákban bemutatott kb. 45 %-os kitermelés lényegesen felülmúlja az irodalomban ismertett értéket, amelynél a (+)-kámfor többszöri visszaforgatásával sem haladja meg a 25 %-ot.

Találmányunk tárgya továbbá (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on és savaddíciós sói.

Találmányunk fenti előnyös kiviteli alakja az (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on-2-(E)-buténdioát (1:1).

Az (V) képletű vegyület királis, ezért diaszteromer izomerpár képződésére nyílik lehetőség. Találmányunk az egyes diasztereomerekre, valamint ezek keverékeire egyaránt kiterjed.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on és savaddíciós sói előállítására oly módon, hogy (II) képletű (+)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont nátrium-amid jelenlétében toluolos közegben 2-(halogén-etil)-dimetilaminnal reagáltatjuk, majd a kapott (V) képletű vegyületet kívánt esetben savaddíciós sóvá alakítjuk. A reakciót előnyösen a reakcióelegy forráspontján végezzük el. A reakció kb. 3-5 óra alatt lejátszódik. Az előnyösen reakcióidő 4 óra. Alkilezőszerként előnyösen 2-(klór-etil)-dimetilamint alkalmazhatunk.

A kívánt terméket oly módon izolálhatjuk, hogy a reakcióelegyet savval (előnyösen borkősav) extraháljuk, a vizes fázist elválasztjuk, meglúgosítjuk, majd az (V) képletű vegyületet szerves oldószerrel (pl. etil-acetát) extraháljuk.

10303
8/3 81

A kapott (V) képletű bázisból szerves oldószeres közegben ismert módon képezhetünk só, előnyösen fumarátot.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként legfeljebb 0,2 % (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazó (I) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját és inert gyógyászati hordozóanyagokat és/vagy hígítóanyagokat tartalmaz.

Találmányunk fenti előnyös kiviteli alakja gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként legfeljebb 0,2 % (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on-2-(E)-buténdioátot (1:1) tartalmazó (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-(E)-buténdioátot (1:1) tartalmaz.

A találmány szerinti anxiolitikus hatású gyógyászati készítmények a gyógyszergyártás szokásos módszereivel állíthatók elő. A készítmények előnyösen orálisan adagolásra alkalmas formában (pl. tabletta, bevonatos tabletta, kapszul, oldat, amulzió vagy szuszpenzió), vagy parenterálisan (intravénás, perkutáns vagy intramuszkuláris injekciós oldatok) alkalmazhatók. A gyógyászati készítmények szokásos hordozóanyagokat (pl. keményítő, laktóz, kalcium-karbonát, stb; illetve víz, polialkilénglikolok, konyhasó-oldat, dextróz-oldat stb.) tartalmazhatnak. A készítmények továbbá szokásos gyógyászati segédanyagokat (pl. emulgeáló-, stabilizáló-, nedvesítőszer, szétesést elősegítő anyagok, az ozmózisnyomás változását elősegítő sók, pufferek, antioxidánsok stb.) tartalmazhatnak.

A találmányunk tárgya továbbá eljárás szorongás állapotok kezelésére azzal jellemezve, hogy a kezelésre rászoruló betegnek hatékony mennyiségben legfeljebb 0,2 % (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-

-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazó (I) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját adunk be.

A fenti eljárás előnyösen kiviteli alakja szerint a kezelésre rászoruló betegnek hatékony mennyiségben legfeljebb 0,2 % (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on-2-(E)-buténdioátot (1:1) tartalmazó (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-(E)-buténdioátot (1:1) adunk be.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük, anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk. (A példákban szereplő Op. adatok korrigálatlanok).

1. példa

(1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán 2-(E)-butendioát (1:1)

Grignard reakció

48,6 g (1,5 gatom) magnéziumforgács 600 cm³ vízmentes tetrahidro-furánban készült szuszpenziójához forrásponton 236 g (1,5 mol) bróm-benzol 200 cm³ vízmentes tetrahidro-furánban készült elegyből először egyszerre 20 cm³-t adunk. A Grignard reakció beindulása után a maradék bróm-benzol elegyet egy óra alatt csepegtetjük a szuszpenzióhoz, és a reakcióelegyet a magnézium teljes feloldódásáig (kb. 1 óra) forraljuk. Ezután állandó forralás mellett 152,2 g (1,0 mol) (+)-kámfor 300 cm³ vízmentes tetrahidrofurános oldatát csepegtetjük kb. fél óra alatt a Grignard vegyülethez és további öt órát forraljuk.

Hidrolízis

A reakcióelegyet 25 °C-ra hűtjük és kevertetés közben, 0 °C-on 500 cm³ heptán, 400 g jég, 30 g nátrium-klorid és 150 cm³ tömény sósav elegyére öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, majd 25 %-os vizes ammónium-hidroxiddal pH

10503
85
83
X

10-ig lúgosítjuk. Ismételt elválasztás után az oldatot szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Nyeredék: 220 g színtelen olaj.

Analízis GC.alapján

- A vizsgálatot Prekin Elmer Autosystem gázkromatográfyon,
- 10 m hosszú, 0,25 mm-es,
- 14% cianopropil 14 % metilpolisziloxán állófázisú (CPSil-19CB, Chrompack gyártmányú) kapillárkolonnát használtunk,
- injektálás 250 °C-on,
- a felfűtés 100 °C/perc sebességgel történt,
- vivőgáz : hélium.

(1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol tart.: 66,5%
[146,3 g / 0,634 mol] termelés : 63,4 % (+)-kámfor : 25 % [55,0 g/0,36 mol/36 %]
(1R,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-rimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on
tartalma 0,18 %.

Étkezés:

45,5 g (1,05 mol) nátrium-amid 500 cm³ vízmentes dioxánban készült szuszpenziójához forrásponton fél óra alatt hozzáadjuk a 220 g (146,3 g / 0,634 mol) (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol 100 cm³ vízmentes dioxános elegyét. Két óra forralás után forrásponton hozzáadunk 113,0 g (1,05 mol) 2-klóretil-dimetilamint és további 4 órát forraljuk.

Fumarátsó képzés

A szuszpenziót 20 °C-ra hűtve szűrjük, a leszűrt éles oldathoz intenzív kevertetés közben 121,9 g (1,05 mol) fumársavat adunk, majd 10 perc forralás után 15 °C-ra hűtjük, egy órát kevertetjük, szűrjük, a szűrőn dioxánnal mossuk, 80 °C-on oldószermentesre szárítjuk. Nyeredék: 190,5g (0,456 mol) fehér kristály
termelés (+)-kámforra számítva 45,6 %.

Analízis: Op.: 214-216 °C

Analízis a C₂₀H₃₁NO.C₄H₄O₄ (417,55) képletre számítva:
számított: C 69,03% H 8,45% N 3,35%
talált: C 69,06% H 8,42% N 3,39%
[α]²⁰ = -92,5 ° (c=0,4 DMSO, 435 nm)

10560 84
86

A termék olyan tiszta, hogy 1%-os etil-alkoholos oldat nem készíthető belőle a 212574 Isz. szabadalom példája szerint, ezért optikai forgatóképességét dimetil-szulfoxidban adjuk meg! A termék 0,05 % -alatti mennyiségben tartalmaz 3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on 2-(E)-butendioát (1:1) sószennyezést, amit a minőségi előírások szigorítása esetén az alábbiak szerint lehet 0,01 % alá csökkenteni a következő módon:

Tisztítás

100,0 g az előzőek szerint előállított 2-(E)-butendioát söt 400 cm³ absz.etil-alkoholban, 60 °C-on, egy órát kevertetünk, a szuszpenziót 10 °C-on szűrjük, szárítjuk. Nyeredék: 97,5 g (97,5 %)

2. példa

3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on

2-(E)-butendioát (1:1) (V képletű vegyület)

4,55 g (0,105 mol) nátrium-amid 100 cm³ vízmentes toluolban készült szuszpenziójához, inertgáz atmoszférában, forrásponton fél óra alatt hozzáadjuk 15,2 g (0,1 mol) (+)-kámfor 100 cm³ vízmentes toluolban készült oldatát.

A gázfejlődés megszűnése után (kb. egy óra) a reakcióelegybe csepegtetjük 11,3 g (0,105 mol) 2-klóretil-dimetilamin toluolos oldatát és további 4 órát forraljuk a reakcióelegyet.

Preparálás:

A reakcióelegyet vízzel mossuk, a terméket 15 g (0,1 mol) borkősav 15 cm³ vizes oldatával extraháljuk, elválasztás után a vizes fázist lúgosítva a terméket etil-acetáttal extraháljuk. Nyeredék: 14,5 g színtelen olaj, ami GC-MS vizsgálat alapján 74 % (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-(N,Ndimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont és 21 % (1R,4R)-(-)-[1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-1-ol 2-(N,N-dimetilamino-etil)-étert valamint néhány százalék egyéb azonosítatlan egy % alatti mennyiségű szennyezést tartalmaz.

10560 85
87

Fumarátsó képzés:

A preparálás során nyert 14,5 g olajat 150 cm³ izopropil-alkoholban oldjuk, kevertetés közben 7,54 g (65 mmol) fumársavat adunk hozzá, a kristálysuszpenziót egy órát 40 °C-on majd két órát 0- (-5) °C-on kevertetjük, szűrjük, a szűrőn izopropil-alkohollal mossuk. Nyeredék: 10,3 g (30,3 mmól), termelés (+)-kámforra számítva: 30,3 %. Op.: 120-122 °C.

Analízis a C₁₈H₂₉NO₅ (339,44) képletre számítva:

számított: C 63,69% H 8,61% N 4,13%

talált: C 63,49% H 8,62% N 4,15%

$[\alpha]_D^{20} = -90,5^\circ$ (c=0,4/DMSO/436nm/20°C)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,77 (2H, sz.s.), 6,77 (2H,s), 3,20 (2H,m), 2,35(1H.dd, J = 11,9 Hz), 2,08 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2,00 (1H,m), 1,75 (3H, m), 1,492.30 (1He, m), 1,27(1Ha,m), 0,98(3H,s), 0,88(3H,s), 0,85(3H,s)

3. példa

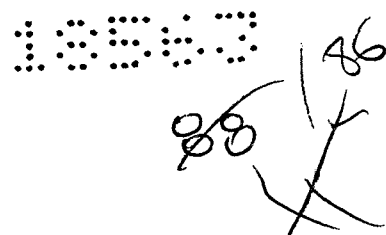
(1R,4R)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol 2-(N,N-dimetilamino-etil)-éter oxalát (1:1) ((IV) képletű vegyület)

4,55 g (0,105 mol) nátrium-amid 100 cm³ vízmentes dioxánbanban készült szuszpenziójához, inertgáz atmoszférában, forrásponton fél óra alatt hozzáadjuk 15,2 g (0,1 mol) (+)-kámfor 100 cm³ vízmentes dioxánban készült oldatát.

A gázfejlődés megszűnése után (kb. egy óra) a reakcióelegybe csepegtetjük 11,3 g (0,105 mol) 2-klóretil-dimetilamin toluolos oldatát és további 4 órát forraljuk a reakcióelegyet.

Preparálás:

A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékhoz 150 cm³ vizet és 150 cm³ toluolt adunk, elválasztás után a szerves fázisból a terméket 15 g (0,1 mol) borkősav 15 cm³ vizes oldatával extraháljuk, majd a vizes fázist lúgosítva a terméket etil-acetáttal extraháljuk. Nyeredék: 2,5 (11 mmol/11,1 %) g szintelen olaj, ami GC-MS vizsgálat alapján 2,5% (1R,3S,4R)- (-) -3-[2-(N,Ndimetilamino-etil)]-



-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont és 95 % (1R,4R)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol 2-(N,N-dimetilamino-etil)-étert, valamint néhány százalék egyéb azonosítatlan 1 % alatti mennyiségű szennyezést tartalmaz. A báziskeverékből fumarátsó nem kristályosodik, ezért oxalátsót állítottunk elő oly módon, hogy a 2,25 g (10 mmol) bázis 20 cm³ etilacetátos oldatához 40 °C-on 0,9 g (10 mmol) oxálsavat adtunk, a kivált sót 0 °C-on szűrtük, etilacetáttal mostuk. Nyeredék: 1,66 g (52,6 %) fehér kristály. Op.: 165-167,5 °C

Analízis a C₁₆H₂₉NO₅ (339,44) képletre számítva:

számított:	C	60,95%	H	9,27%	N	4,44%
talált:	C	60,75%	H	9,32%	N	4,35%

4. Példa (összefoglaló példa)

(1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán 2-(E)-butendioát (1:1)

(A 212 574 sz. magyar szabadalomban ismertetett eljárás reprodukálása)

Grignard reakció

5,52 g (0,23 gatom) magnéziumforgácsból és 36,1 g (0,23 mol) brómbenzolból 200 cm³ vízmentes dietil-éterben Grignard vegyületet állítunk elő, amelyet 30,4 g (0,20 mol) (+)-kámfor 50 cm³ vízmentes dietil-éterben készült oldatával reagáltatunk öt órát forralva az elegyet. A Grignard komplexet 20 g ammónium klorid jeges vizes oldatával megbontjuk, háromszor 30 cm³ vízzel mossuk, elválasztás után izzított magnézium szulfáton szárítjuk, majd oldószermentesre pároljuk. A párlási maradék 40,5 g színtelen olaj, amely gázkromatográfiás vizsgálat alapján 57,5 % (+)-kámfort, 34,5 % 2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt, 5,8 % III képletű borneolt és 2,2 % egyéb kisebb szennyezést tartalmaz.

88
87
X

Éterezés:

3,4 g (67 mmol) nátrium-amid 50 cm^3 vízmentes toluolos szuszpenziójához forrásponton fél óra alatt hozzáadjuk a Grignard reakcióban nyert 40,0 g (1R,2S,4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol 30 cm^3 vízmentes toluolos oldatát. Egy óra forralás után forrásponton hozzáadunk 6,85 g (67 mmol) 2-klóretil-dimetilamin 10 cm^3 toluolos oldatát és további 4 órát forraljuk.

Preparálás:

A reakcióelegyet $3 \times 25\text{ cm}^3$ vízzel mossuk, a terméket 18 g (0,12 mol) borkősav 40 cm^3 vizes oldatával három egyenlő részletben extraháljuk, elválasztás után a vizes fázisokat egyesítjük, tömény vizes ammónium-hidroxiddal pH 10-ig lúgosítjuk, háromszor 20 cm^3 diklór-etánnal extraháljuk, majd magnézium-szulfáton történő szárítás után vákuumban oldószermentesítjük.

Nyeredék: 14,5 g színtelen olaj, ami gázkromatográfiás vizsgálat alapján 74,2 % (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-(N,N-dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont, 16,5 % (1R,4R)-(-)-[1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-1-ol 2-(N,N-dimetilamino-etil)-étert valamint 6,5 % (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont és néhány százalék egyéb azonosítatlan egy % alatti mennyiségű szennyezést tartalmaz.

Fumarátsó képzés

A borkősavas só visszacsapásával nyert 14,0 g bázist 150 cm^3 etilalkoholos oldatához 70°C -on 5,07 g fumársavat adtunk, a terméket 0°C -on szűrjük. majd 50 cm^3 dimetil-formamidból átkristályosítottuk.

Nyeredék: 13,5 g (termelés (+)-kámforra számítva 33,5 %) fehér kristály, amelyből a bázist felszabadítva és gázkromatográfiásan vizsgálva 0,5 % (1R,3S,4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on mutatható ki. Analízis: Op.: $214\text{--}216^\circ\text{C}$

Analízis a $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (417,55) képletre számítva:

számított:	C	69,03%	H	8,45%	N	3,35%
talált:	C	69,16%	H	8,52%	N	3,32%

10553
90
47**Szabadalmi igénypontok**

1. (I) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói, amely(ek) legfeljebb 0,2 % (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmaz(nak).
2. Az 1. igénypont szerinti (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-(E)-buténdioát (1:1), amely legfeljebb 0,02 % (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on-2-(E)-buténdioátot (1:1) tartalmaz.
3. Az 1. igénypont szerinti (I) képletű vegyület és gyógyászatilag alkalmas sói, amely(ek) legfeljebb 0,05 % (V) képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmaz(nak).
4. A 3. igénypont szerinti (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-(E) buténdioát (1:1), amely legfeljebb 0,05 % (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on-2-(E)-buténdioátot (1:1) tartalmaz.
5. Eljárás legfeljebb 0,2 % (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazó (I) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sói előállítására a (II) képletű (+)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on fenil-magnézium-bromiddal végzett Grignard-reakciója, a kapott termék hidrolizise, a kapott (III) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol és (2-halogén-etil)-dimetilamin szerves oldószerben bázikus sóképző jelenlétében végzett reakciója, majd kívánt esetben sóképzés útján

a (III) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol és a (2-halogén-etil)-dimetil-amin reakcióját olyan oldószerben végezzük el, amelyben a (II) képletű (+)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-onnak a 3-as helyzetben a (2-halogén-etil)-dimetilaminnal történő alkilezése csupán kis mértékben megy végbe.

a (III) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol és a (2-halogén-etil)-dimetil-amin reakcióját dioxánban végezzük el.

(2-klór-etil)-dimetilamint alkalmazunk.

bázikus sóképzőként nátrium-amidot alkalmazunk.

az alkilezést melegítés közben, előnyösen a reakcióelegy forráspontján végezzük el.

az (I) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt izolálás nélkül alakítják 2-(E)-buténdioát (1:1), (fumarát) sóvá.

11. Eljárás a 3. igénypont szerinti termék előállítására,
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy
az 5. igénypont szerinti eljárással kapott terméket szerves oldószerből
átkristályosítjuk.
12. A 11. igénypont szerinti eljárás,
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy
az átkristályosítást etanolból végezzük el.
13. Az (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-
trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on és savaddíciós sói.
14. Az (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-2-fenil-
1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on 13. igénypont szerinti 2-(E)-butándioát
(1:1), (fumarát) sója.
15. Eljárás (V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-
-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on és savaddíciós sói előállítására,
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy
(II) képletű (+)-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont nátrium-amid
jelenlétében toluolos közegben (2-halogén-etil)-dimetilaminnal reagáltatunk,
majd kívárt esetben a kapott (V) képletű vegyületet savaddíciós sóvá
alakítjuk.
16. Az 15. igénypont szerinti eljárás,
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy
(2-klór-etil)-dimetilamint alkalmazunk.

10563
93/201

17. Az 15. vagy 16. igénypont szerinti eljárás,
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy
a reakciót a reakcióelegy forráspontján végezzük el.

18. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként legfeljebb 0,2 %
(V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-
-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ont vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós
sóját tartalmazó (I) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-
-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt vagy gyógyászatilag alkalmas
savaddíciós sóját és inert gyógyászati hordozóanyagokat és/vagy
hígítóanyagokat tartalmaz.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely
hatóanyagként legfeljebb 0,2 % (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-
etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on-2-(E)-buténdioátot (1:1)
tartalmazó (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-
biciklo-[2.2.1]heptán-2-(E)-buténdioátot (1:1) tartalmaz.

20. Eljárás szorongásos állapotok kezelésére
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy
a kezelésre rászoruló betegnek hatékony mennyiségben legfeljebb 0,2 %
(V) képletű (1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-
biciklo[2.2.1]heptán-2-ont vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját
tartalmazó (I) képletű (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-
-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptánt vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós
sóját adunk be.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás,
a z z a l j e l l e m e z v e, hogy
a kezelésre rászoruló betegeknek hatékony mennyiségben legfeljebb 0,2 %
(1R, 3S, 4R)-(-)-3-[2-N,N-(dimetilamino-etil)]-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-

10553

94 192

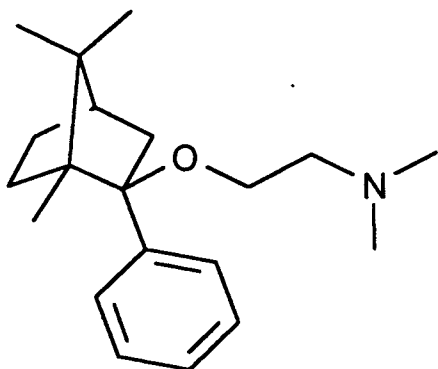
-2-on-2-(E)-buténdioátot (1:1) tartalmazó (1R, 2S, 4R)-(-)-2-[N,N-(dimetilamino-etoxi)]-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-(E)-buténdioátot (1:1) adunk be.



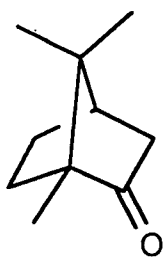
Arda Blud

11

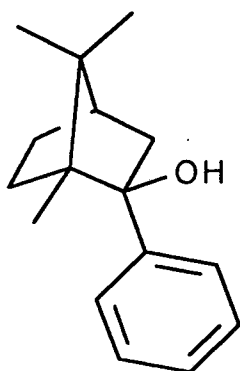
95/12



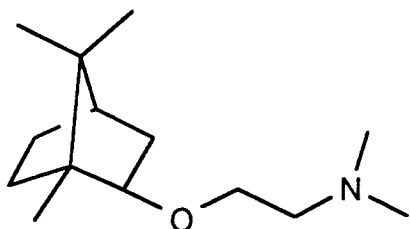
I.



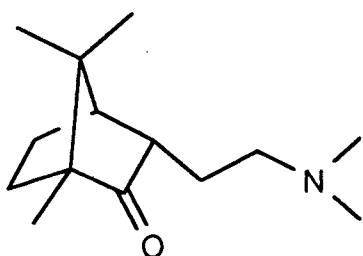
II.



III.

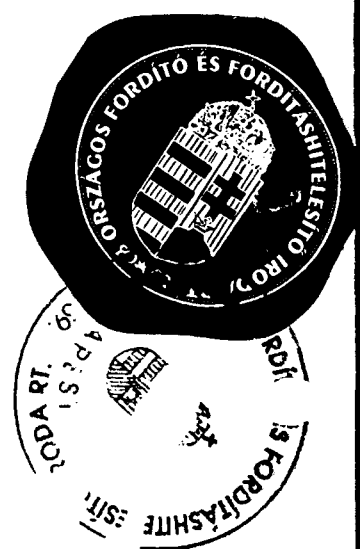


IV.



V.

95/12



96
94

TRADUCCIÓN DEL INGLÉS AL ESPAÑOL de la Solicitud de Patente
de Hungría No. 18563/99 relacionada 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 sus sales de
adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Anexos: La solicitud de patente arriba mencionada No. 18563/99;
Certificación de Prioridad de la Oficina de Patentes de Hungría;
Traducción del Húngaro al Inglés; Certificación del Departamento
Consular del Ministerio de Asuntos Exteriores de Hungría; Certificación
del Consulado de Colombia en Hungría.

Sello
República Húngara

CERTIFICADO DE PRIORIDAD

Serie No. P9901559

La Oficina de Patentes de Hungría certifica que

EGIS Gyogyszergyar Rt., Budapest

en Hungría

presentó una solicitud de patente en Mayo 11, 1999 bajo registro No.
18563/99 titulada

(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 sus sales de
adición de ácido farmacéuticamente aceptables

y que no s ha reivindicado prioridad basada en la Convención de Unión
Internacional diferente a la fecha arriba citada para esta solicitud

Budapest, Junio 6, 2000

Firmado por: (firma ilegible)
Jefe del Departamento de Patentes

La Oficina de Patentes húngara certifica en este
certificado de prioridad que el(los)dicho(s)
solicitante(s) presentó (presentaron) una solicitud de

97
95

patente en la fecha especificada bajo el título, número de solicitud y número de registro indicados la fotocopia anexa es una copia fiel de la especificación presentada con la solicitud.

Sello de los Oficina Húngara de Patentes

Traducción del Húngaro
Invención de Servicio

_(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 sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

EGIS Gyoysszergyar RT., Budapest

Inventores

Gyula Lukacs 17%

Dr. Gyula Simig 15%

Dr. Tibor Mezel 15%

Dr. Zoltan Budai 8%

Marta Porda-Makkay 15%

Gyorgy Krasznai 8

Dr. Kalamn Nagy 8%

Mrs. Gyorgyi Vereczkey, nacida Donath 8%

Tibor Szabo 2%

Norbert Nemeth 2%

Janos Szulagyi 2%

Budapest

Fecha de presentación 11,05,1999

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 de la patente húngara no. 179,164 es un principio activo ansiolítico conocido que tiene el INN "deramciclano fumarato".

98
96

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 alcanol amina se preparan haciendo reaccionar (+) - 1,7,7 - tri - [metil] - biciclo [2.2.1] heptano - 2 - ona, es decir, (+) - alcanfor 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 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

99
97

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 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).

100
90

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 - 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. 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 - 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 -

10/1
99

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%);

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-cristalización 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 como contaminación adicional. Si se usa un hidruro de metal alcalino o amida de metal alcalino como agente

102
100%

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 (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) -

103
101
10

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 subproducto (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 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 - 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.

194
152
X

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

105
103
6

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 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 fenilitio.

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 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

106
104

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 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, 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

107
105
X
10

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 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.

108
109
110

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.

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 : 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)

109
107/10

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.

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)

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 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.

Esterificación

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.

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;
-------	---

112
110

- 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

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 recristaliza 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

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

113 P. 111

contiene no más de 0.2% (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 en (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol 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 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.

1112

- 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 sódica.
- 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 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.

115
112

- 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.
- 17.) Proceso para preparar (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [(2' - {N,N - dimetilamino} - etoxi)] - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, convirtiendo (+) - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ona {(+) - alcanfor en (1R, 2S, 4R) - (-) - 2 - [fenil] - 1, 7, 7 - tri - [metil] - biciclo [2. 2. 1] heptano - 2 - ol haciendo reaccionar el primero con un compuesto metalo-orgánico, si es necesario, llevando a cabo una descomposición 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 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 Fórmula III y (2 - {halógeno} - etil) - dimetilamina 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).
- 18.) Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que se usa dioxano como solvente.
- 19.) Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que un haluro alquil o arilmagnésico se usa como compuesto metalo-orgánico en una reacción de tipo Grignard.
- 20.) Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como haluro arilmagnésico se usa un haluro fenilmagnésico.
- 21.) Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que como haluro arilmagnésico se usa un bromuro fenilmagnésico.

ORSZÁGOS FORDÍTÓ ÉS



FORDÍTÁSHITELESÍTŐ IRODA

Hungarian National Office for Translations and Attestations
Ungarische Amtsstelle für Übersetzungen und Beglaubigungen

Венгерское Государственное Бюро Переводов и Заверений
Bureau National Hongrois de Traductions et de Légalisations

BUDAPEST

Translation from Hungarian

L.S.: Dr. HALASI LÍVIA, Notary Public -----

----- 1105 Budapest, Szent László tér 8-14 -----

----- Telephone: 260-6902 -----

----- Tax identifier: 417-45289-1-2-21 -----

Case No.: 1131. T.2836/2000 -----

Case No.: 1131. T.2850/2000 -----

-----NOTARIAL CERTIFICATE-----

I, the undersigned Dr. KÁRPÁTI Zoltánné, Deputy
Notary Public in and for Budapest hereby certify
that the deed of 1 (one) sheet and 1 (one) page
attached hereto and drawn up in English and Span-
ish languages - for the contents and formalities
whereof the Notary Public undertakes no liability
whatsoever - was signed today in my presence by ---

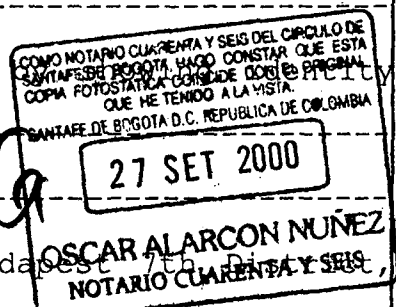
Dr. BERN Zoltán -----

(place and date of birth: Szeged, 3rd District,
January 18, 1960; mother's maiden name: BARTA
Ilona; residential address: Kecskemét Palló I utca
31), -----

who has proved his identity
card No. AU-VI 692808, and by

Dr. MÁNDI György Attila -----

(place and date of birth: Budapest, 7th District,
July 22, 1937; mother's maiden name: FAZEKAS Edit;



HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1999

2

residential address: Budapest 2nd District, Riadó
utca 12. II. emelet 5) -----
who has proved his identity by showing identity
card No. AJ 609950). -----

The aforesaid signed said document in their re-
spective capacities as employees of **EGIS Gyógysz-
ergyár Részvénytársaság - abbreviated name. EGIS
Rt.** - of 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38, hav-
ing joint signatory powers with an other procura-
tion holder of the above referenced Company. -----
They have proved their respective signing authori-
ties by Extract No. Cg. 01-10-041762 of the Public
Corporate Data issued by the Company Registration
and Information Bureau of the Ministry of Justice
dated June 1, 2000 and effective as of the date
hereof. -----

Being fully aware of their liabilities the afore-
named Dr. BERN Zoltán and Dr. MÁNDI György Attila
have declared that they are employees and repre-
sentatives of **EGIS Gyógyszergyár Részvénytársaság
- abbreviated name. EGIS Rt.** - of 1106 Budapest
Keresztúri út 30-38, having signatory powers with
an other procuration holder of the above refer-
enced Company and that compared to the data figur-
ing in Extract No. 01-10-041762 of the Public

COMO NOTARIO CUBANO Y POR EL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA HAYO COMPROBADO QUE ESTA
COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE VISTO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 SET 2000
OSCAR ALARCON NUNEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

HUGO LAUREN ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Reg. 1679 Ministerio 1999

K47037C1.DOC

OR
2000
FORDIT
2000
FORDIT
2000
FORDIT

Hil
a fr
ide
nys
mi
Bu

Firma
Nom
Carg

117
151

ORSZÁGOS FORDÍTÓ ÉS FORDÍTÁSHITELESÍTŐ IRODA

3

Corporate Data issued by the Company Registration and Information Bureau of the Ministry of Justice dated June 1, 2000 no changes have occurred and their Company is an existing one. -----

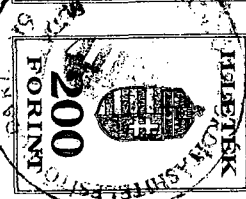
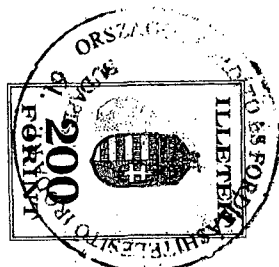
Given in Budapest, this 7th (seventh) day of June, in the year 2000 (two thousand) -----

illegible signature -----

(Dr. KÁRPÁTI Zoltánné Deputy Notary Public, officiating in the office of Dr. HALASI Livia, Notary Public) -----

L.S.: Dr. HALASI LÍVIA, Notary Public in and for -----

----- Budapest - 3 -----



4703720 00 OFFI RT.
Hitelesen bizonyítom, hogy ez a fordítás
a fenti
idefűzött

szöveggel

nyelvre

minden más példánnyal
Budapest

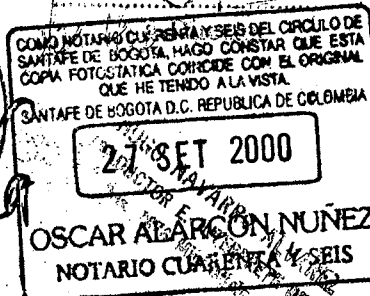
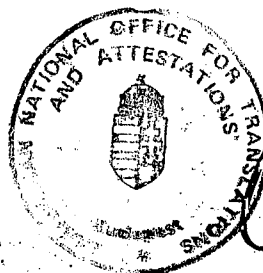


2000 JÚN 16
Az Országos Fordító és
Fordításhitelesítő Iroda Rt.
vezérigazgatója

No 47037 /20 00
The Hungarian National Office for Translations and Attestations hereby officially certifies that the above translation is in full conformity with the

(attached) in the
passage (it) marked in the (attached) original.

Budapest 16. 06. 2000



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

p (nosotros)

pmiciliado(s) en

lombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de

Firma

Nombre

Cargo

HUGO NAVARRO ALVAREZ
RADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 MinjusNele 1997

this

day

Name

Title

POWER OF ATTORNEY

I (We) **EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.**

domiciled in **BUDAPEST, HUNGRIA**

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawfull attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, my (our) attorney(s) in Bogotá, Colombia, to receive notifications and to desist, transigir, comprometer, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, my (our) attorney(s) in Bogotá, Colombia, to receive notifications and to desist, transigir, comprometer, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions.

Granted and signed in

27 SET 2000

OSCAR ALARCON NUNEZ
RAMIRO CASTRO DUQUE y/o
HECTOR GOMEZ MEJIA

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATE)

Hoy de de personalmente compareció ante mí

On this day of of personally appeared before me

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

to me known, and known to me to be the person signed the foregoing instrument who being by me sworn did depose and say that he (she) is the

1131. T. 28

de

of

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

Which is legally constituted for a term not yet expired, the deponent is authorized by said Company to confer the Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company

Estado de con fecha

State of under date of

y que quien confiere el presente poder es su representante.

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notario Público (sello)

X Public Notary (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

On this day of of personally appeared before me

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)



LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED.

Alulírott (tanúsítván) 1 /egy/ lap melynek s Dr. Bern (Szeged, Kecskeméti) aki szem Dr. Már (Budapest) Budapesti... Képviselet Szolgálat Cégad Bunte Részt alkalmi képv Szolg Cég elött Kelt

117119

DRATI



DR. HALASI LÍVIA
közjegyző
1105 Bp., Szt. László tér 7-14.
Telefon: 260-9902
Adószám: 417-45289-1-21

of

person
by me
ie

1131. T. 2866/2000. ügyszám

1131. T. 2880/2000. ügyszám

pired, t
onfer t
nto by i
orporati
rpose
with in t

has see
ompan

ower c

Kösz
bül

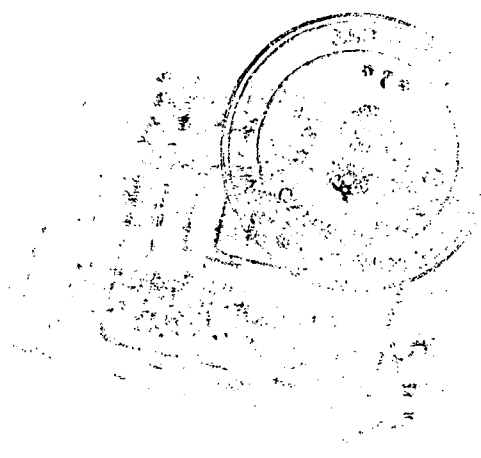
d the
they)
erein

IS

TANÚSÍTVÁNY

Alulírott doktor Kárpáti Zoltánné budapesti közjegyzőhelyettes tanúsítom, hogy a-----
tanúsítvánnyal összefűzött-----
1 /egy/ lapból és 1 /egy/ oldalból álló idegen nyelvű okiratot-----
melynek sem tartalmáért, sem formájáért a közjegyzőt felelősség nem terheli-----
Dr. Bern Zoltán-----
(Szeged, III. 1960. január 18., anyja neve: Barta Ilona)-----
Kecskemét, Palló I. utca 31. szám alatti lakos-----
aki személyazonosságát az AU-VI.692808 számú személyi igazolványával igazolta-----
Dr. Mándi György Attila-----
(Budapest, VII. 1937. július 22., anyja neve: Fazekas Edit)-----
Budapest II. Riadó utca 12. II. emelet 5. szám alatti lakos,-----
aki személyazonosságát az AJ 609950 számú személyi igazolványával igazolta-----
mint az **EGIS Gyógyszergyár Részvénytársaság - rövidített neve: EGIS Rt. -** 1106
Budapest, Keresztúri út 30-38. - **alkalmazottai**, a cégjegyzésre jogosult másik alkalmazottal
együttes aláírásra jogosult képviselői.-----
Képviselési jogosultságukat az Igazságügyi Minisztérium Cégnylvántartási és Céginformációs
Szolgálat által 2000. június 1. napján kelt és hatályos Cg. 01-10-041762 számú Nyilvános
Cégadatok Kivonatával igazolták.-----
Büntetőjogi felelősségük tudatában kijelentették, hogy ők az **EGIS Gyógyszergyár
Részvénytársaság - rövidített neve: EGIS Rt. -** 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38. -
alkalmazottai, a cégjegyzésre jogosult másik alkalmazottal együttes aláírásra jogosult
képviselei a cég adataiban az Igazságügyi Minisztérium Cégnylvántartási és Céginformációs
Szolgálat által 2000. június 1. napján kelt és hatályos Cg. 01-10-041762 számú Nyilvános
Cégadatok Kivonatához képest változás nem történt, a cég jelenleg is létező cég.-----
előttem sajátkezűleg írták alá.-----
Kelt Budapesten, 2000. Kettőezredik év június hó 7. Hetedik napján.-----

dr. Halasi Livia közjegyző mellett működő
dr. Kárpáti Zoltánné közjegyzőhelyettes



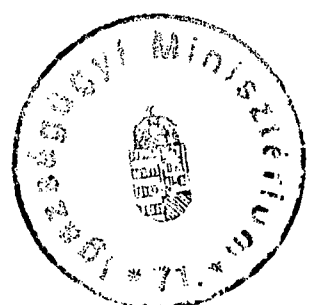
COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA
COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 SET 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

118/120



118/120/HIT 1/6051.

előzőjének helyett
A fenti aláírás és pecsét.
hitelezül 2000 JÚN 20.
Budapest, ...
A magyar Igazságügyminiszter
rendeletéből:



Dr. Kollmár Györgyné
Dr. Kollmár Györgyné
Főtanácsos

Vu pour la légalisation de la signature
du Ministère hongrois de la Justice
apposée ci-dessus. Budapest, le... 2000 JÚN 21.
Pour le ministre des Affaires Etrangères
le secrétaire ministériel

CONSULADO DE COLOMBIA
No. 36...
el suscrito cónsul del Colombia certifica que el señor
Debreazzi, Marta
quien autoriza el documento adjunto, desempeñaba
legalmente en la fecha allí expresada la función de
Persona autorizada para autenticar documentos en
el Ministerio de Relaciones Exteriores de Hungría
y que la firma y sellos que en el documento aparecen
como suyos, son los que usa y acostumbra en todos
sus actos públicos.
El cónsul no asume responsabilidad alguna por el
contenido del documento.
Budapest 29 de Julio de 2000.
M. Alarcon
(Firma y sello del cónsul)

MARTHA ALARCON LOPEZ
P. Secretario
Encargada de Funciones Consulares
Embajada de Colombia

5.500.- Ft konzuli illeték
bevételvezve.
KA szám: 1410/1/2000.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

2000 AUG 11 A 10:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

21 51 07
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO SE
SANTAFE DE BOGOTA
COPIA FOTOGRAFICA
SANTAFE DE BOGOTA
27 SET 2000
OSCAR ALARCON MUNEZ
NOTARIO CLAMOR Y SEIS

121
119

**TRADUCCION DE CERTIFICADO NOTARIAL ANEXO AL PODER OTORGADO A
RAMIRO CASTRO DUQUE**

Dr. HALASI LÍVIA, Notario Público
1105 Budapest, Szent László tér 7-14
Tel: 2 60 - 0902
Nit: 417 - 45289 - 1 - 21
CASO N°- 1131.T. 2866/2000
CASO N°- 1131.T. 2880/2000

CERTIFICADO NOTARIAL

El infrascrito doctor Kárpáti Zoltánné Notario sustituto de Budapest certifico, que por el documento en idioma extranjero de 1 (una) hoja y 1 (una) página anexo a este certificado, ni por su contenido ni por su forma el Notario no asume responsabilidad alguna, firmado hoy en mi presencia por:

Dr. Bern Zoltán.

(Lugar y fecha de nacimiento: Szeged, 3er distrito, enero 18 de 1.960, nombre de la Madre: Barta Ilona ; Dirección de residencia: Kecskemét, Palló I utca 31) quien se ha identificado con el documento de identidad N° AU-VI. 692808.y,

Dr. Mándi György Attila.

(Lugar y fecha de nacimiento: Budapest, 7º. distrito, julio 22 de 1.937, nombre de la Madre: Fazekas Edit; Dirección de residencia : Budapest II . Rádó utca 12. II emelet 5) quien se ha identificado con el documento de identidad N° AJ 609950.

Empleados de EGIS Gyógyszergyár Részvénytársaság - nombre abreviado : EGIS Rt.-
(Traducción: EGIS FARMACEUTICA S.A) situada en 1106 Budapest, Keresztúri út 30 - 38, representantes autorizados de la empresa en mención, junto con otro empleado titular y con facultades firmantes.

Ellos testificaron sus derechos representativos por medio del Extracto N° Cg. 01 - 10 - 041762 de Datos Públicos de Compañías expedido por la Oficina de Registro e Información del Ministerio de Justicia con fecha de junio 1° de 2000 y válido desde esta fecha.

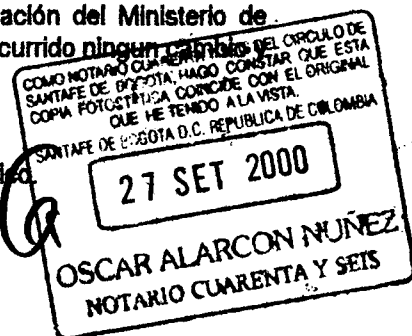
En conocimiento de su responsabilidad penal declararon, que ellos son empleados de **EGIS Gyógyszergyár Részvénytársaság - nombre abreviado: EGIS Rt. (Traducción: EGIS FARMACEUTICA S.A)** situada en 1106 Budapest, Keresztúri út 30 - 38, representantes autorizados de la empresa en mención junto con otro empleado titular y con facultades firmantes, y que con respecto a las cifras mostradas en el Extracto N° Cg. 01 - 10 - 041762 de Datos Públicos de Compañías expedido por la Oficina de Registro e Información del Ministerio de Justicia con fecha de junio 1° de 2000 y válido desde esta fecha, no ha ocurrido ningún cambio de la compañía también existe en la actualidad.

Dado en Budapest, a los 7 días del mes de junio de 2000.

Firma ilegible

Dr. Kárpáti Zoltánné Notario sustituto de la Dra. Halasi Livia Notario Público.

Sello Dra Halasi Livia, Budapest.



Yo, László Borocz, identificado con el Carnet diplomático No. 045/99, Primer Secretario de la Embajada de la República de Hungría en Colombia, certifico que la presente es fiel traducción al español del documento de certificación notarial colocado en la página

5

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 SEP 25 A 10:50

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

la presente en Santafé de Bogotá, a los Trece días del Septiembre del 2000.



LÁSZLÓ BOROCZ

Primer Secretario

KA/01-134/2000.

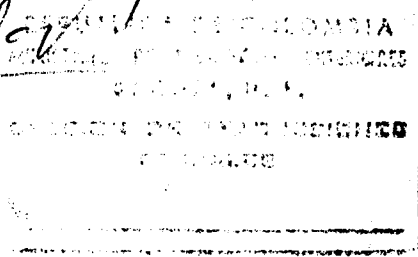
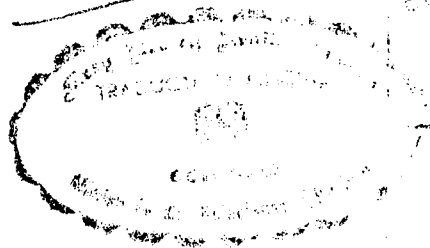
VERIFICADO
19 SET 2000

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

349924
COPIA FIDELMENTE
REPRODUCIDA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

Traducción fiel y completa.
de la Fe de Bogotá, D.C.,
Septiembre 25, 2000.

[Handwritten signature]



COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS AÑOS
SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA
COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON
QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 SET 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

122
1203
A

10-22486/87

**TRADUCCION OFICIAL DE LOS SELLOS ENCONTRADOS EN EL PODER
OTORGADO A RAMIRO CASTRO DUQUE**

NOTAS DE TRADUCCION:

1. PAGINA N° 1: Se encuentra un sello que dice " OFICIINA NACIONAL HUNGARA
DE TRADUCCIONES Y LEGALIZACIONES S.A. BUDAPEST"

2. PAGINA N° 3 : Hay tres estampillas de 200 FORINT con dos sellos de la OFICINA
NACIONAL HUNGARA DE TRADUCCIONES Y LEGALIZACIONES S.A.
BUDAPEST.

3. PAGINA N° 3 : Se encuentra un sello que dice " N° 47037/2000 . La Oficina
Nacional Húngara de Traducciones y Legalizaciones certifica oficialmente, que esta
traducción concuerda en su totalidad con el texto original (anexo a ésta) en idioma
húngaro, y con cada una de sus partes.
Budapest, junio 16 de 2000
Firma ilegible
Director de la Oficina Nacional Húngara de Traducciones y Legalizaciones

4. En la parte inferior del poder otorgado a Ramiro Castro Duque se encuentra un
sello que dice " Firma ilegible. EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT. (Traducción : EGIS
FARMACEUTICA S.A.)" 

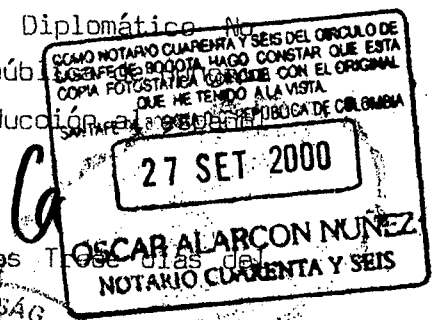
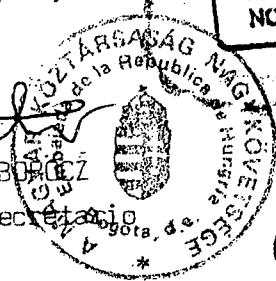
5. En la última página se encuentra una estampilla de 1000 FORINT con un sello del
Ministerio de Justicia. Debajo de éste se encuentra un sello que dice " La firma y sello
del Notario sustituto acreditado, Budapest junio 20 de 2000. Por orden del Ministro
de Justicia de Hungría y sello del Ministerio de Justicia. Firma ilegible Dr. Kollmár
Györgyné, Consejero General.

Yo, László Borocz, identificado con el Carnet Diplomático N°
045/99, Primer Secretario de la Embajada de la República de Hungría en
Colombia, certifico que la presente es fiel traducción
de los sellos colocados en lengua húngara.

Se expide la presente en Santafé de Bogotá, a los Trece días del
mes de Septiembre del 2000.

László Borocz

LASZLO BOROCZ
Primer Secretario



124/01-134/2000.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 SEP 26 A 10:50

Beltrán

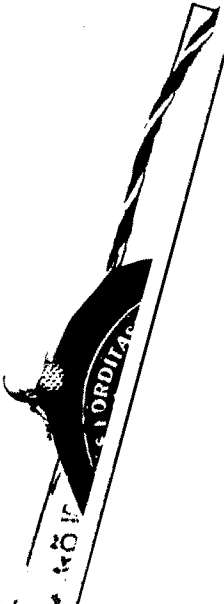
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

3463722
COTA FIRMADA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMISIÓN
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS (46)
SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR
COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

27 SET 2000

OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS



173
12/28

Nº 82486/87

ORSZÁGOS FORDÍTÓ ÉS



FORDÍTÁSHITELESÍTŐ IRODA

Hungarian National Office for Translations and Attestations
Ungarische Amtsstelle für Übersetzungen und Beglaubigungen

Венгерское Государственное Бюро Переводов и Заверений
Bureau National Hongrois de Traductions et de Légalisations

BUDAPEST

Translation from Hungarian

L.S.: Dr. HALASI LÍVIA, Notary Public -----
----- 1105 Budapest, Szent László tér 8-14 -----
----- Telephone: 260-6902 -----
----- Tax identifier: 417-45289-1-2-21 -----
Case No.: 1131. T.2836/2000 -----
Case No.: 1131. T.2850/2000 -----

-----NOTARIAL CERTIFICATE-----

I, the undersigned Dr. KÁRPÁTI Zoltánné, Deputy
Notary Public in and for Budapest hereby certify
that the deed of 1 (one) sheet and 1 (one) page
attached hereto and drawn up in English and Span-
ish languages - for the contents and formalities
whereof the Notary Public undertakes no liability
whatsoever - was signed today in my presence by ---

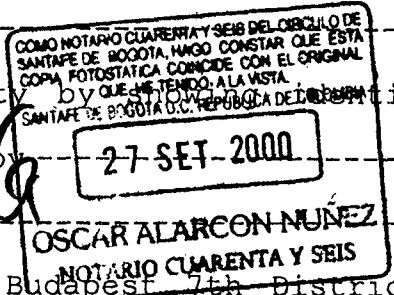
Dr. BERN Zoltán -----

(place and date of birth: Szeged, 3rd District,
January 18, 1960; mother's maiden name: BARTA
Ilona; residential address: Kecskemét Palló I utca
31), -----

who has proved his identity by -----
card No. AU-VI 692808, and by -----

Dr. MÁNDI György Attila -----

(place and date of birth: Budapest, 7th District,
July 22, 1937; mother's maiden name: FAZEKAS Edit; -----



124
122

ORSZÁGOS FORDÍTÓ ÉS FORDÍTÁSHITELESÍTŐ IRODA

2

residential address: Budapest 2nd District, Riadó
utca 12. II. emelet 5) -----

who has proved his identity by showing identity
card No. AJ 609950). -----

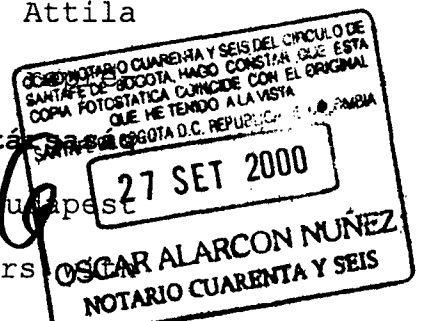
The aforesaid signed said document in their re-
spective capacities as employees of **EGIS Gyógysz-
ergyár Részvénytársaság - abbreviated name. EGIS
Rt.** - of 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38, hav-
ing joint signatory powers with an other procura-
tion holder of the above referenced Company. -----

They have proved their respective signing authori-
ties by Extract No. Cg. 01-10-041762 of the Public
Corporate Data issued by the Company Registration
and Information Bureau of the Ministry of Justice
dated June 1, 2000 and effective as of the date
hereof. -----

Being fully aware of their liabilities the afore-
named Dr. BERN Zoltán and Dr. MÁNDI György Attila

have declared that they are employees and
sentatives of **EGIS Gyógyszergyár Részvénytársaság**
- abbreviated name. **EGIS Rt.** - of 1106 Budapest

Keresztúri út 30-38, having signatory powers
an other procuration holder of the above refer-
enced Company and that compared to the data figur-
ing in Extract No. Cg. 01-10-041762 of the Public



175
132

ORSZÁGOS FORDÍTÓ ÉS FORDÍTÁSHITELESÍTŐ IRODA

3

Corporate Data issued by the Company Registration and Information Bureau of the Ministry of Justice dated June 1, 2000 no changes have occurred and their Company is an existing one. -----

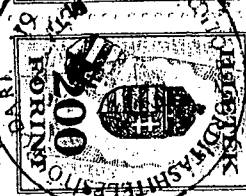
Given in Budapest, this 7th (seventh) day of June, in the year 2000 (two thousand) -----

illegible signature -----

(Dr. KÁRPÁTI Zoltánné Deputy Notary Public, officiating in the office of Dr. HALASI Livia, Notary Public) -----

L.S.: Dr. HALASI LÍVIA, Notary Public in and for -----

----- Budapest - 3 -----



47037/2000 OFFI RT.
Hitelesen bizonyítom, hogy ez a fordítás
a fenti
idefűzött

nyelvű

szövegnek
mindent meggyezik.

Budapest

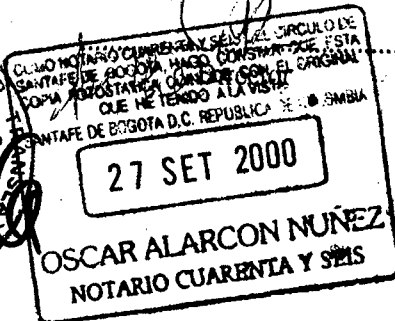


2000 JÚN 16.
Az Országos Fordító és
Fordításhitelesítő Iroda Rt.
vezérigazgatója

No 47037 /2000
The Hungarian National Office for Translations and Attestations hereby officially certifies that the above translation is in full conformity with the

(attached) original
passage (s) marked in the (attached) original.

Budapest 16. 06. 2000



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

(nosotros)

domiciliado(s) en

nombramos a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de tenedor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 20

POWER OF ATTORNEY

I (We) **EGIS GYÖGYSZERGIÁR RT.**

domiciled in **BUDAPEST, HUNGRIA**

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time, I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in **Carrera 7 No. 16-56 Piso 9**, my (our) attorney(s) in **SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA** to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

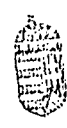
this day of 20

Signature

OSCAR ALARCON NUÑEZ
ABOGADO EN LA LEY Y G.E.S.

[Handwritten signature]

125
125



DR. HALASI LÍVIA
közjegyző
1105 Bp., Szt. László tér 7-14.
Telefon: 260-0902
Adószám: 417-45289-1-21

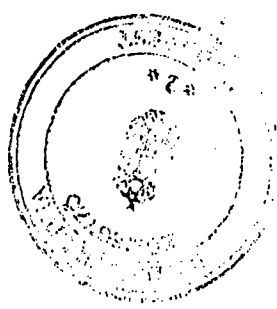
1131. T. 2866/2000. ügyszám

1131. T. 2880/2000. ügyszám

TANÚSÍTVÁNY

Alulírott doktor Kárpáti Zoltánné budapesti közjegyzőhelyettes tanúsítom, hogy a
tanúsítvánnyal összefüzdött
1 /egy/ lapból és 1 /egy/ oldalból álló idegen nyelvű okiratot
melynek sem tartalmaért, sem formájáért a közjegyzőt felelősség nem terheli
Dr. Bern Zoltán
(Szeged, III. 1960. január 18., anyja neve: Barta Ilona)
Kecskemét, Palló I. utca 31. szám alatti lakos
aki személyazonosságát az AU-VI.692808 számú személyi igazolványával igazolta
Dr. Mándi György Attila
(Budapest, VII. 1937. július 22., anyja neve: Fazekas Edit)
Budapest II. Riadó utca 12. II. emelet 5. szám alatti lakos,
aki személyazonosságát az AJ 609950 számú személyi igazolványával igazolta
mint az **EGIS Gyógyszergyár Részvénytársaság - rövidített neve: EGIS Rt. - 1106**
Budapest, Keresztúri út 30-38. - alkalmazottai, a cégjegyzésre jogosult másik alkalmazottal
együttes aláírásra jogosult képviselői.
Képviseleti jogosultságukat az Igazságügyi Minisztérium Cégnylvéntartási és Céginformációs
Szolgálat által 2000. június 1. napján kelt és hatályos Cg. 01-10-041762 számú Nyilvános
Cégadatok Kivonatával igazolták.
Büntetőjogi felelősségük tudatában kijelentették, hogy ők az **EGIS Gyógyszergyár**
Részvénytársaság - rövidített neve: EGIS Rt. - 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38. -
alkalmazottai, a cégjegyzésre jogosult másik alkalmazottal együttes aláírásra jogosult
képviselei a cég adataiban az Igazságügyi Minisztérium Cégnylvéntartási és Céginformációs
Szolgálat által 2000. június 1. napján kelt és hatályos Cg. 01-10-041762 számú Nyilvános
Cégadatok Kivonatához képest változás nem történt, a cég jelenleg is létező cég.
előttem sajátkezűleg írták alá.
Kelt Budapesten, 2000. Kettőezredik év június hó 7. Hetedik napján.

dr. Halasi Livia közjegyző mellett működő
dr. Kárpáti Zoltánné közjegyzőhelyettes

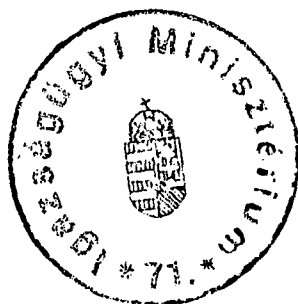


COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA
COPIA FOTOSTATICA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 SET 2000
OSCAR ALARCON NUNEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

128
126



előjegyző helyett
A ~~szöveg~~ aláírás és pecsét.
hitelezül 2000 JUN 20,
Budapest, ...
A magyar igazságügyminiszter
rendeletéből:

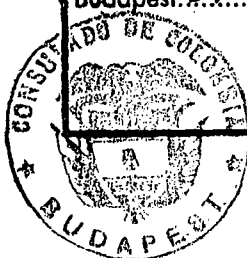


Dr. Kollmár Györgyné
Dr. Kollmár Györgyné
Főtanácsos

Vu pour la légalisation de la signature
du Ministère hongrois de la Justice
apposée ci-dessus. Budapest, le... 2000 JUN 21
Pour le ministre des Affaires Etrangères
le secrétaire ministériel

PAGADO:
IMPUESTO DE TIMBRE USD 75-
DERECHOS CONSULARES USD 75-

CONSULADO DE COLOMBIA
No. 36...
el suscrito cónsul del Colombia certifica que el señor
Debrezsi, Marta
quien autoriza el documento adjunto, desempeñaba
legalmente en la fecha allí expresada la función de
persona autorizada para autenticar documentos en
el Ministerio de Relaciones Exteriores de Hungría
y que la firma y sellos que en el documento aparecen
como suyos, son los que usa y acostumbra en todos
sus actos públicos.
El cónsul no asume responsabilidad alguna por el
contenido del documento.
Budapest, 29 de Julio de 2000.
MAR
(Firma y sello del cónsul)



MARTHA ALARCON LOPEZ
P. Secretario
Encargada de Relaciones Consulares
Embajada de Colombia

5.500.- Ft konzuli illeték
bevételvezve.
KA szám: 1410/1 /2000.



WUGO NAVARRO ALARCON
TRADUCTOR E. INT.
Res. 1077

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA, DEBO CONSTAR QUE ESTA
COPIA FOTOSTATICA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

27 SET 2000

OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Handwritten signature]
215107

NOTA FORMAL APARECIDA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

2000 AUG 11 A 10:58

JEFE DE LEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1999



COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA, MUÑOZ COMENTAR QUE ESTA
GOMA FOTOGRAFICA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE TRAMITADO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 SET 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

179 46127

TRADUCCION OFICIAL NO. 336/2000 de las Legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado por EGIS GYOGYSZERGYAR RT., una compañía domiciliada en Budapest, Hungría al doctor **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Santafé de Bogotá, Colombia, del Inglés al español las cuales para su identificación se sellan con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

+++++
ANEXOS: El Poder arriba mencionado, Certificación Notarial, Certificación de la Oficina Nacional Húngara para Traducciones y Atestaciones, Legalización del Consulado de Colombia en Budapest, Hungría, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-

+++++

Traducción del Húngaro

L. S.: Dr. HALASI LÍVIA, Notario Público-----
-----1105 Budapest, Szent László tér 8-14-----
-----Teléfono: 260-6902-----
-----Impuesto Identificador: 417-45289-1-2-21-----
Caso No.: 1131. T.2836/2000-----

-----**CERTIFICADO NOTARIAL**-----

Yo, el suscrito Dr. KÁRPÁTI Zoltánné, Notario Público Delegado en y para Budapest por medio del presente certifico que la escritura de 1 (una) hoja y 1 (una) página adjunta al presente escritas en las lenguas Inglesa y Español - para los contenidos y formalidades de los cuales el Notario Público no compromete responsabilidad cualquiera que sea - fue firmado hoy en mi presencia por el Dr. BERN Zoltán-----

(lugar y fecha de nacimiento: Szeged, 3er Distrito, Enero 18 de 1960; nombre de soltera de la madre: BARTA Ilona; dirección residencial: Kecskemét Palló (utaca 31),-----

quien ha provisto su identidad mostrando su tarjeta de identidad No.

AU-VI 692808, y por-----

Dr. MÁNDI György Attila-----

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1993

COPIA FOTOSTATICA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 SET 2000
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

(lugar y fecha de nacimiento: Budapest, 7o Distrito, Julio 22 de 1937; nombre de soltera de la madre: FAZEKAS Edit; dirección residencial: Budapest 2do Distrito, Rladó utca 12. II. emelet 5)----- quien ha probado su identidad mostrando la tarjeta de Identidad No. AJ 609950).-----

Los anteriormente firmaron dicho documento en sus respectivas capacidades como empleados de EGYS Gyógysz - ergyár Részvénytársaság - nombre abreviado. EGIS Rt. - de 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38, habiendo unido sus facultades firmantes con y otro tenedor de procuración de la arriba referenciada Compañía.-----

Ellos han probado sus respectivas autorizaciones de firma por Extracto No. Cg. 01-10-041762 de los Datos Corporativos Públicos expedidos por el Registro de Compañía y Oficina de Información del Ministerio de Justicia fechado el 1 de Junio del año 2000 y efectivo en la fecha de ésta.-----

Estando totalmente enterado de sus responsabilidades el anteriormente nombrado Dr. BERN Zoltán y Dr. MÁNDI György Atilla han declarado que ellos son empleados y representantes de EGYS Gyógyszergyár Részvénytársaság - nombre abreviado. EGIS Rt. - de 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38, teniendo facultades firmantes con otro tenedor de procuración de la arriba referenciada Compañía y que comparó los datos que figuran en el Extracto No. Cg. 01-10-041762 de los Datos Corporativos Públicos expedidos por el Registro de la Compañía y Oficina de Información del Ministerio de Justicia fechados el 1 de Junio del año 2000 ningunos cambios han ocurrido y su Compañía es una en existencia.-----

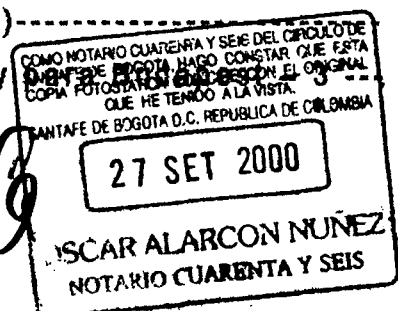
Dado en Budapest, este día 7 (siete) de Junio en el año 2000 (dos mil).-----

Firma ilegible-----

(Dr. KÁRPÁTI Zoltánné Notario Público Delegado, oficiando en la oficina del Dr. HALASI Livia, Notario Público)-----

E.S.: Dr. HALASI LÍVIA, Notario Público en y

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1676 Minjusticia 1999



No. 47037/2000

La Oficina Nacional Húngara para Traducciones y Atestaciones por medio del presente certifica que la traducción arriba está en plena conformidad con la (adjunta) original

pasaje(s) marcado en el (adjunto) original.

Budapest 16, 06/2000.

Firma ilegible (Firmado)

Por el Director

HAY SELLO IMPRESO.

+++++
EN ESPAÑOL: La Legalización del Consulado de Colombia en Budapest, Hungría bajo el número 36 de fecha 28 de Julio del año 2000; Autenticación hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 315107 de fecha 11 de Agosto del año 2000.

(Pagado Impuesto de Timbre por valor de \$7.00 Dólares y Derechos Consulares por valor de \$15 Dólares).

+++++
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS

HUGO NAVARRO ALVAREZ
 HUGO NAVARRO ALVAREZ
 (TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL)
 Dec. 1876 MinjusHun 1998

Resolución Número 1876 del Ministerio de Justicia.

Fecha: 21 de Septiembre del año 2000.

COPIA FOTOSTATICA INDICATIVA
 DEL DOCUMENTO ORIGINAL
 COPIA FOTOSTATICA INDICATIVA EN EF.

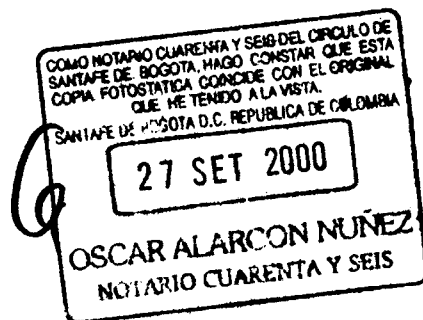
238230

EXAMINACION
 MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE BOGOTÁ D.C.
 DELE DE RECIBIENDO

2000 26 SEP 10:10

RECEPCIONADO DEL ALCA
 10 DE SEPT 2000



538539
CITA FIRMA APODECA EN EL
DOCUMENTO ANEXA
LAS FUNCIONES ANEXAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2070 SEP 26 1964
OFFICE OF THE
ATTORNEY GENERAL

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

OSCAR ALARCON MUÑOZ
NATIVIDAD DE REVISTA Y SEIS
27 SET 2000
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
QUE HE TENIDO A LA VISTA
COMA FOTOGRAFIA CUANDO CON EL ORIGINAL
SANTAFE DE BOGOTA MAGAO CONSIGUIA QUE ESTA
COMO PANTO CUANDO LA SEÑORA DEL OFICIO DE

27 SET 2000

130

Industria y Comercio
2000-03-21
430

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 132

Radicación no 00-33730

AGL 31/54, 31/495

Concepto Técnico no SSI

Clasificación Internacional de Patentes C07D 245/02

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s) * Nuevas páginas 27 y 28 de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas Folios 50 y 51. * Anexa Tarjeta de archivo temático folio 45 Extracto para publicación folio 46, Arte final 2(12x12cm), 1(6x6cm).

EXAMINADOR TÉCNICO
202039

Bogotá D. C., 21 Marzo/2002

2020
Bogotá DC

Doctor
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado

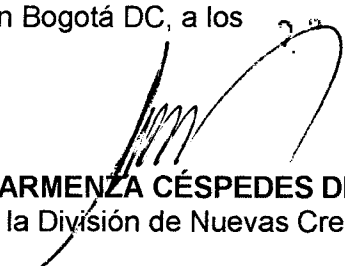
REFERENCIA:	Radicación No.	00-33730
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	00877
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

No obstante lo anterior, no se tendrá en cuenta la prioridad invocada ya que no se presentó de acuerdo con lo solicitado en el folio 37.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC, a los


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

Bogotá, DC, 28-03-05 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 517 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 27-06-02. El término hábil señalado por la ley expiró el 24-09-02 y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia