

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & M^CKENZIE

AVENIDA 82 N° 10 - 82, Piso 6
TELÉFONO: (57-1) 6341500
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

57 X
63 / 2

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación : 00039192 00000002
Fecha (AMD): 2002-07-17 17:14:58
Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 2

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 00.039.192

Solicitud de Patente de Invención Titulada:

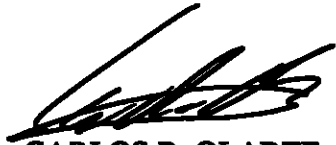
"POLIFORMOS DE UN CITRATO DE AZOBICICLO
[2.2.2]OCT-3-ILAMINA CRISTALINO Y SUS
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS".

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

**SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA
DECISION 486, GACETA No. 517**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto recibo por el monto de \$ 318.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44691 del año 2001.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79'782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Recibo por \$ 318.000 pesos
RCC/P2000-000004 180782.DOC

6A 582

Radicacion : 00039192 00000002 Folios: 2
Fecha (AMD): 2002-07-17 17:14:50
Tramite : 002 PATENTES D : REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 41,107
FECHA : JUNIO 24 DE 2002

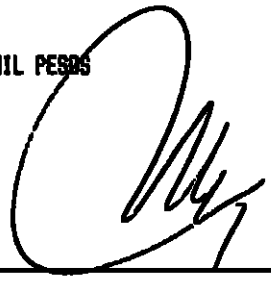
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4317419	24/06/2002	39,418,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	318,000.00
	TOTAL :	\$ 318,000.00

SON: CIENTO OCHO MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

59

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

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor
Carlos R. Olarte
Apoderado
PFIZER PRODUCTS INC.

Oficio N° 7295

REFERENCIA	Radicación	00 39192
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	043

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 39192, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

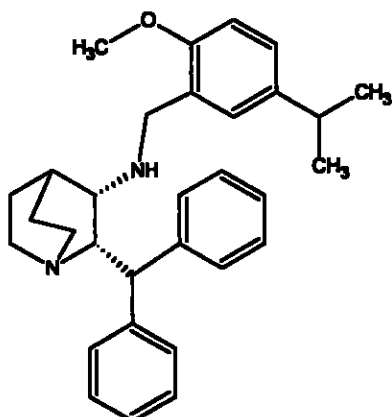
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud de los folios 48 y 36 a 40 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la solicitud en los folios 41 y 42.
- Las cláusulas 1 a 19 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 43 a 47.
- Primer examen de forma de la solicitud correspondiente a los folios 53 a 55.
- Copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/136,995 de 01/06/1999 en los folios 20 a 31 junto con su traducción correspondiente en los folios 14 a 17 respectivamente.
- Respuesta al primer examen de forma realizado a la solicitud y que se encuentra en el folio 56.

2. OBJETO DE LA INVENCION

La solicitud hace referencia a **“Polimorfos de un citrato de azobiciclo [2.2.2]oct-3-ilamina cristalino y sus composiciones farmacéuticas”**.

- **Reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 10:**

Se reivindican las formas cristalinas del citrato de (2-benzhidril-1-azobiciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina de fórmula



En la que dicha forma cristalina se selecciona del grupo:

- a) Una forma de citrato anhidra no higroscópica que exhibe el patrón de difracción de rayos X en polvo:

No. Pico	1	2	3	4	5	6	7	8	9
espacio d	17.61	10.95	8.78	7.96	7.37	6.80	6.57	5.87	5.46

- b) Un citrato monohidrato, forma polimórfica A, que exhibe el patrón de difracción de rayos X en polvo:

No. Pico	1	2	3	4	5	6	7	8	9
espacio d	17.74	10.93	9.65	8.25	6.71	5.98	5.67	5.45	4.83

- c) Un citrato monohidrato, forma polimórfica B, que exhibe el patrón de difracción de rayos X en polvo:

No. Pico	1	2	3	4	5	6	7	8
espacio d	12.3	11.3	6.9	5.9	4.3	4.1	3.5	3.2

En particular el hábito cristalino del citrato anhidro en escamas microcristalinas.

En particular el hábito cristalino de la forma A en agujas aciculares o láminas y en cristales para la forma B.

En particular el citrato anhidro que se convierte en monohidrato.

En particular la sal citrato anhidra, cuya temperatura de fusión se encuentra alrededor de 159.9°C.

En particular la forma polimórfica A del monohidrato, cuya temperatura de fusión se encuentra alrededor de 162.6°C.

En particular la forma polimórfica B del monohidrato, cuya temperatura de fusión se encuentra alrededor de 149°C.

En particular el citrato anhidro en el que las medidas de higroscopicidad demuestran que absorbe alrededor de 1,11% p/p en agua bajo condiciones de humedad relativa del 90%.

• **Reivindicación 11 y 14:**

Se reivindica una composición farmacéutica con actividad antagonista de la

61

sustancia P, que comprende al menos una de las formas polimórficas A o B en un vehículo farmacéuticamente aceptables y en cantidades terapéuticas para el tratamiento de la emesis.

En particular una composición farmacéutica que tiene actividad antagonista de la sustancia P, que comprende el citrato anhidro en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en cantidad eficaz para el tratamiento de la emesis.

- **Reivindicaciones 12 , 13 y 15:**

Un procedimiento de tratamiento de la emesis que consiste en la administración a un paciente de una cantidad antiemética eficaz de la forma polimórfica A, B ó del citrato anhidro del compuesto reivindicado en la cláusula 1.

- **Reivindicación 4:**

Se reivindica el procedimiento para fabricar el polimorfo B del monohidrato, de acuerdo con la reivindicación 1, obtenida por concentración de una disolución de citrato monohidrato en metanol.

- **Reivindicaciones 16 a 18:**

Se reivindica el procedimiento para obtener la forma polimórfica A que consiste en la disolución del citrato anhidro en alcohol isopropílico y agua, la agitación de la mezcla durante la noche a T° ambiente, la cristalización de la sal citrato monohidrato, la obtención de la forma A por filtración y el secado en temperaturas alrededor de 20 a 80°C al vacío.

En particular el procedimiento de síntesis llevado a cabo bajo condiciones ambientales durante 1,5 a 72 horas.

En particular se reivindica el procedimiento para obtener un gran crecimiento cristalino del polimorfo A con hábito similar a láminas en una disolución de isopropanol/agua y el crecimiento con un hábito similar a agujas en acetona/éter di-isopropílico/agua.

- **Reivindicación 19:**

Se reivindica un procedimiento de obtención de la forma polimórfica B del citrato de (2-benzhidril-1-azo-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina monohidrato que consiste en concentrar una disolución del citrato monohidrato en metanol a temperatura ambiente durante 48 a 72 horas.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ³¹/₄₄₅ // ³¹/₄₄** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

Teniendo en cuenta que un compuesto se caracteriza por su estructura química, no es claro porque se define su fórmula estructural en términos de su naturaleza a lo largo de las cláusulas 1 a 3 y 5 a 10.

- En el caso de la cláusula 1 que caracteriza la molécula en términos de los espacios interplanares determinados al polimorfo A, al polimorfo B y a la forma de citrato anhidra no higroscópica, por la técnica de Difracción de Rayos X, es claro que el método analítico permite detectar propiedades inherentes a los cristales mediante una descripción del patrón estructural de la red cristalina de manera detallada, descripción que incluye desde las dimensiones de la unidad de celda, el tipo de retículo y el sistema cristalino hasta la determinación de los posibles grupos espaciales. En este sentido, se considera que los patrones de difracción adjuntos, corresponde a una propiedad inherente a los cristales (polimorfo A, polimorfo B y forma anhidra cristalina), motivo por el cual la reivindicación no se ajusta a los parámetros que definen un compuesto, tal es el caso de su estructura, elementos constitutivos ó fórmula química.

Los patrones de difracción que definen el compuesto de la invención hacen referencia a propiedades que corresponden única y exclusivamente a los polimorfos monohidratados A y B y a la forma cristalina anhidra, igual sucede con parámetros como el hábito cristalino de la red – agujas aciculares, láminas o escamas microcristalinas -, la higroscopicidad del polimorfo anhidro y las temperaturas de fusión – polimorfo A: 162.6°C, polimorfo B: 149°C y cristales anhidros: 159.9°C –; propiedades esenciales y derivadas de la naturaleza del compuesto. En otros términos, la molécula solo podrá modificar su hábito cristalino, como producto de un proceso de recristalización, con base en su naturaleza y propiedades de estado sólido y en este sentido no es posible inducir un hábito de cristalización si la naturaleza de la molécula no lo permite; de igual forma sucede con propiedades como higroscopicidad y temperatura de fusión que se derivan directamente de la naturaleza del compuesto y por consiguiente no pueden considerarse producto de una actividad verdaderamente inventiva, dado que corresponden a propiedades intrínsecas de la molécula, no inducibles o modificables por propósito particular de un investigador.

- En cuanto a la forma como se presenta el capítulo reivindicatorio, esta Dependencia ha encontrado diversos errores de taquigrafía relacionados con la palabra polimorfismo y con la traducción de la solicitud prioritaria, en particular cuando hace mención al patrón de difracción de rayos X que se realiza en polvo.
- De igual forma, a lo largo del capítulo reivindicatorio es común el empleo de palabras que reflejan ambigüedad, tal es el caso de las cláusulas que señalan los puntos de fusión y la capacidad higroscópica del polimorfo anhidro como parámetro diferenciador entre las formas monohidratadas A y B y la forma cristalina anhidra; valga mencionar los numerales 5, 7, 9 y 10, en los cuales se emplea el término alrededor para indicar el rango de temperatura en el cual funden los compuestos o su higroscopicidad, y el caso de las cláusulas 16 y 17 que determina las condiciones de reacción necesarias relativas a la temperatura y tiempo de reacción para que se lleve a cabo el proceso de recristalización de la forma cristalina A.

4. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

El artículo 20 en su literal (d) contempla: *"No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*.

De acuerdo con la normatividad Andina vigente, las cláusulas 12, 13 y 15 que hacen alusión a un procedimiento para tratar los estados de eméticos, basado en la actividad farmacológica de los polimorfos monohidratados A y B y la forma cristalina anhidra, se encuentran contempladas dentro de las excepciones a la patentabilidad, motivo por el cual no se tendrán en cuenta para los efectos del examen definitivo.

5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 01.06.1999 -, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9005729	Quinuclidine therapeutic agents	31/05/1990
D2	WO9221677	Quinuclidine derivatives	10/12/1992
D3	WO9411368	Quinuclidine derivative as substance P antagonist	26/05/1994
D4	EP0627221	Substance P antagonists for the treatment of emesis	07/12/1994

6. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

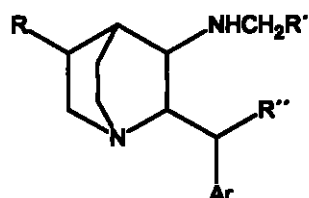
El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

6.1 Evaluación del NIVEL INVENTIVO

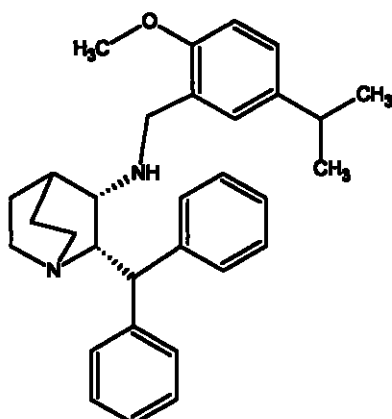
El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la Materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

A. El documento D1 revela derivados de quinuclidina de fórmula I:

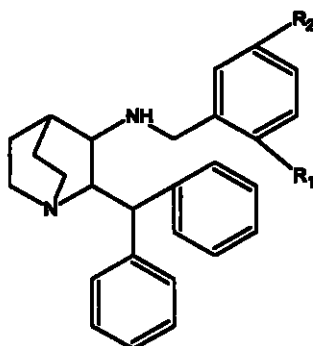


Donde Ar: es arilo, R es hidrógeno, R' es fenilo doblemente sustituido por grupos como: alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono (2-metoxi) y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; y R'' es fenilo.

La descripción citada en el aparte anterior concuerda con las características estructurales del compuesto del cual se reivindican las formas polimórficas: anhidra y cristalinas A y B, de fórmula:



B. El documento D2 revela compuestos de estructura:



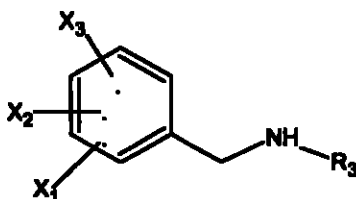
Donde R₁ es metoxi y R₂ es isopropil.

Como se observa, este sistema estructural es homólogo al presentado en la solicitud, del cual se reivindican tres polimorfos, derivados todos de las propiedades de estado sólido de la molécula.

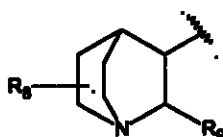
C. El documento D3 revela el derivado de quinuclidina (2S,3S)-N-(5-n-propil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables, compuesto de estructura homóloga al que se presenta en la cláusula reivindicatoria 1, de fórmula: citrato de (2-benzhidril-1-azobicyclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina.

D. El documento D4 revela compuestos antagonistas de la sustancia P, que son útiles en el tratamiento de la emesis, en particular se revelan los compuestos de fórmula estructural Id:

71 65



En los cuales, R₃ es:



X₁ es hidrógeno

X₂ y X₃ son independientemente grupos alcoxi de cadena carbonada de 1 a 10 átomos y alquilo (C₁-C₁₀)

R₈ es hidrógeno y R₉ puede ser fenilo, bifenilo o benzhidrido.

Como se observa, cada uno de los documentos mencionados en el examen de búsqueda hace referencia al núcleo de quinuclidina y en particular a la estructura de la cual se reivindican los polimorfos A y B y la forma cristalina anhidra.

Si se tiene en cuenta que el polimorfismo es una propiedad intrínseca del estado sólido de las moléculas y que el comportamiento de cada uno de los polimorfos depende de la configuración de dicho estado, comúnmente denominado hábito cristalino; es claro entonces, que a la luz de los requisitos de patentabilidad y de acuerdo con el pliego de reivindicaciones allegado, la materia objeto del presente estudio no es susceptible de patentamiento, ya que corresponde a una propiedad intrínseca de un derivado de quinuclidina, que se ha puesto de manifiesto mediante un protocolo de investigación y un esquema de experimentación química, estudios que son de amplio reconocimiento en el estado de la técnica.

Adicionalmente, los documentos D1, D2, D3 y D4 son prueba fehaciente acerca de la existencia de moléculas derivadas del núcleo de quinuclidina y con capacidad para antagonizar la actividad de la sustancia P, cimentando sus propiedades biológicas, utilización y ventajas terapéuticas con respecto a otros compuestos con actividad análoga. Es claro entonces, que la presente solicitud comprende parte del estudio del comportamiento en el estado sólido de una molécula ampliamente reconocida en el estado de la técnica - desde la década de los 90's, a partir de la cual no se ha desarrollado algún tipo de procedimiento o producto novedoso e inventivo, sino que por el contrario, se ha presentado la declaración de su carácter polimórfico cuando se somete a la acción de un determinado tipo de solventes en una operación de síntesis química, caso particular de la recristalización.

De esta forma, no obstante se reivindique un nuevo estado cristalino anhidro o los polimorfos A y B de la molécula, los polimorfos en mención son producto de un estudio de recristalización efectuado sobre la molécula: citrato de (2-benzhidril-1-azo-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-isopropil-2-metoxibencil)amina; basado en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada, definida en términos de su patrón de Difracción de Rayos X. Es claro entonces, que se pretende protección para una serie de estados cristalinos derivados de la naturaleza del estado sólido de la molécula - y de la cual se tiene

66
72

amplio conocimiento de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 a D4 ya enseñaban al momento de presentación de la solicitud en estudio. Así pues, dado que no existe una actividad verdaderamente inventiva desarrollada entorno al develamiento de un nuevo estado cristalino de la molécula y que como se mencionó en el aparte **Claridad de la solicitud**, el estado cristalino corresponde a una propiedad inherente a los compuestos, derivada de la naturaleza de los mismos, es claro que tal y como se presenta la solicitud no es susceptible de patentamiento, a la luz de los criterios de evaluación establecidos por esta Dependencia para los estados polimórficos de una molécula.

- Mediante la aplicación de diversas técnicas analíticas como DSC, DTA Y TG, es posible apreciar diversos cambios de estado cristalino sobre una molécula por efecto de la temperatura, en este sentido, una persona medianamente versada en la materia técnica podría predecir si una sustancia presenta o no polimorfismo observando los cambios en la simetría de los ejes del cristal por acción de la temperatura. Adicionalmente, mediante la aplicación de diversas técnicas experimentales que permiten detectar el polimorfismo en una molécula, como la determinación del punto de fusión, la difracción de rayos X, los métodos espectroscópicos como IR, RMN ¹³C, espectroscopia Raman y técnicas microscópicas como microscopía electrónica de barrido y termomicroscopía es posible definir concomitantemente con las técnicas de análisis térmico (DSC, DTA y TG) las propiedades cristalinas de un polimorfo realizando ensayos sistemáticos a las moléculas obtenidas mediante un proceso de recrystalización. En este sentido, vale la pena preguntarse acerca de la verdadera actividad inventiva que envuelve la obtención de un polimorfo, más si se tiene en cuenta que no es posible inducir un determinado ordenamiento cristalino por libre albedrío o propósito de un investigador y que existen diversas técnicas analíticas que permiten inferir el comportamiento polimórfico de una molécula.
- Esta Dependencia tiene claridad acerca de los fuertes efectos que sobre los diferentes parámetros fisicoquímicos ejerce el polimorfismo, caso particular de la solubilidad, el volumen molar, la capacidad calorífica, la conductividad, la densidad, la viscosidad, la tensión superficial, difusibilidad, dureza del cristal, forma del cristal, color y velocidad de disolución, entre otras. En algunos casos, parámetros específicos como solubilidad y velocidad de disolución, presentan un fuerte efecto sobre el comportamiento farmacocinético y farmacotécnico de las moléculas, no obstante, dado que el polimorfismo es una propiedad inherente a la naturaleza del estado sólido de las moléculas y que se define en términos de la estructura cristalina del compuesto, una vez se ha alcanzado la disolución total de las moléculas, el efecto ejercido por los parámetros en mención sobre la actividad farmacológica de los compuestos es nulo.
- En cuanto las reivindicaciones que hacen alusión al proceso de obtención de la molécula, cláusulas 16 a 19, es claro que su fundamentación técnica se deriva de los conocimientos que un técnico de nivel medio puede adquirir cuando estudia los procesos de síntesis orgánica, dentro de los cuales, las operaciones de recrystalización¹ constituyen una herramienta de gran utilidad para obtener moléculas de alta pureza y con mayores rendimientos. Dicha apreciación se soporta en el hecho que la cristalización que tiene lugar a partir de soluciones, sólidos fundidos o

¹ HELMAN José. Farmacotécnica Teórica y Práctica. Tomo IV. Editorial Continental. México 1982. Páginas 1103 a 1139.

67

vapores se efectúa con el objetivo de aumentar la pureza de las moléculas obtenidas a partir de una fase homogénea y de la importancia que dicho proceso tiene en las etapas de separación y purificación de componentes.

Dentro de los fundamentos teóricos del proceso los libros de texto como la Farmacotecnia teórica y práctica del Doctor José Herman, publicada en 1982, se menciona el gradiente de concentración, que determina el crecimiento del cristal una vez se ha alcanzado la sobresaturación del sistema, hecho que se podrá lograr por eliminación del solvente, disminución de la temperatura ó adición de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar. Como se observa, las cláusulas que hacen referencia al procedimiento para obtener las formas polimórficas: anhidra, y los cristales A y B se encuentran afectadas por los conocimientos básicos comprendidos en el estado del arte y que hacen parte de la formación básica de una persona versada en síntesis orgánica.

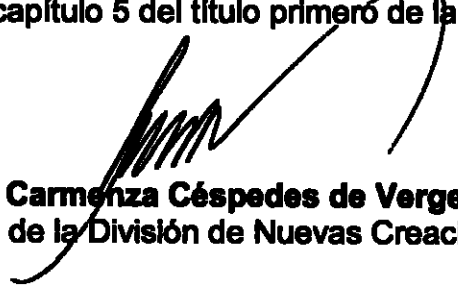
Los argumentos mencionados demuestran que la materia técnica reivindicada en esta solicitud es una derivación evidente del estado de la técnica, que resulta obvia para cualquier persona versada en la materia y además no constituye un avance inesperado en la ciencia conocida al momento de la presentación de la solicitud en estudio.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO90/05729	1 a 11, 14 y 16 a 19	Nivel Inventivo
D2	WO92/21677	1 a 11, 14 y 16 a 19	Nivel Inventivo
D3	WO94/11368	1 a 11, 14 y 16 a 19	Nivel Inventivo
D4	EP0627221	1 a 11, 14 y 16 a 19	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2^a AGO. 2020

CONCEPTO TÉCNICO Número 01201	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
----------------------------------	-------------------------------------

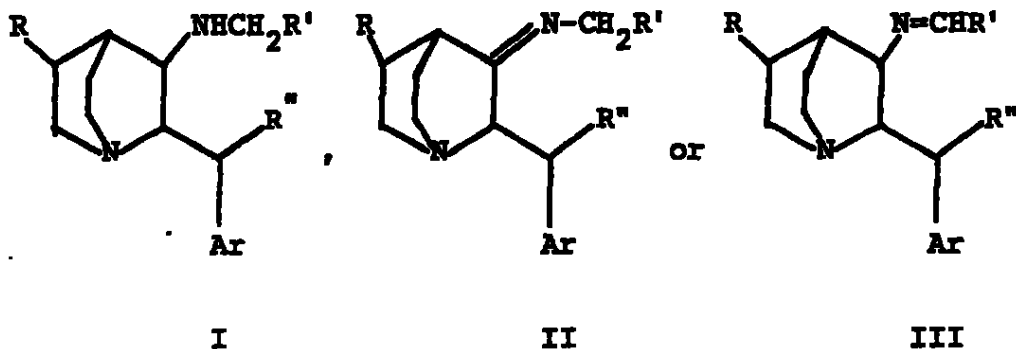


INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : C07D 453/02, A61K 31/435	A1	(11) International Publication Number: WO 90/05729 (43) International Publication Date: 31 May 1990 (31.05.90)
(21) International Application Number: PCT/US89/05338 (22) International Filing Date: 20 November 1989 (20.11.89) (30) Priority data: PCT/US88/04205 23 November 1988 (23.11.88) WO (34) Countries for which the regional or international application was filed: US et al. (68) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US PCT/US88/04205 (CIP) Filed on 23 November 1988 (23.11.88) (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York 10017-5755 (US).		(72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): LOWE, John, Adams, III [US/US]; 28 Covese Lane, Stonington, CT 06378 (US). (74) Agents: RICHARDSON, Peter, C. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755 (US). (81) Designated States: AT (European patent), AU, BB, BE (European patent), BF (OAPI patent), BG, BJ (OAPI patent), CF (OAPI patent), CG (OAPI patent), CH (European patent), CM (OAPI patent), DE (European patent), ES (European patent), FI, FR (European patent), GA (OAPI patent), GB (European patent), HU, IT (European patent), JP, KR, LK, LU (European patent), MC, MG, ML (OAPI patent), MR (OAPI patent), MW, NL (European patent), NO, RO, SD, SE (European patent), SN (OAPI patent), SU, TD (OAPI patent), TG (OAPI patent), US. Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.
(54) Title: QUINUCLIDINE THERAPEUTIC AGENTS (57) Abstract A series of <i>cis</i>-3-[(cyclic)methylamino]-2-[(α-substituted)arylmethyl]quinuclidines, 3-[(cyclic)methylimino]-2-[(α-substituted)-arylmethyl]quinuclidines and <i>cis</i>-3-[(cyclic)-methyleneamino]-2-[(α-substituted)arylmethyl]-quinuclidines, including their pharmaceutically acceptable salts, are disclosed. These particular compounds are found to be useful as substance P antagonists and therefore, are of value in treating gastrointestinal disorders, central nervous system disorders, inflammatory diseases and pain or migraine. Preferred member compounds include <i>cis</i>-3-[(2-chlorophenyl)methylamino]-2-benzhydryl-quinuclidine, <i>cis</i>-3-[(2-trifluorophenyl)methylamino]-2-benzhydryl-quinuclidine and <i>cis</i>-3-[(2-methoxyphenyl)methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine. Methods for preparing these compounds from known starting materials are provided.		

79
76CLAIMS

1. A compound selected from quinuclidine derivatives of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein
Ar is thienyl, phenyl, fluorophenyl, chlorophenyl
or bromophenyl;

R is hydrogen or alkyl having from one to four
carbon atoms;

R' is cycloalkyl having from five to seven carbon
atoms, norbornyl, pyrrolyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl,
thienyl, alkoxythienyl having from one to three carbon
atoms in the alkoxy moiety, pyridyl, hydroxypyridyl,
quinoliny, indolyl, naphthyl, alkoxynaphthyl having
from one to three carbon atoms in the alkoxy moiety,
biphenyl, 2,3-methylenedioxyphenyl or phenyl optionally
substituted with up to two substituents selected from
cyano, nitro, amino, N-monoalkylamino having from one
to three carbons atoms in the alkyl moiety, fluorine,
chlorine, bromine, trifluoromethyl, alkyl having from
one to three carbon atoms, alkoxy having from one to
three carbon atoms, allyloxy, hydroxy, carboxy, alkoxy-
carbonyl having from one to three carbons in the alkoxy
moiety, benzyloxycarbonyl, carboxybenzyloxy,

alkoxycarbonylbenzyloxy having from one to three carbon atoms in the alkoxy moiety, carboxamido or N,N-dialkylcarboxamido having from one to three carbon atoms in the alkyl moiety; and

R" is branched chain alkyl having from three to four carbon atoms, branched chain alkenyl having from five to six carbon atoms, cycloalkyl having from five to seven carbon atoms, furyl, thienyl, pyridyl, indolyl, biphenyl, or phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, alkyl having from one to three carbon atoms, phenylalkyl having up to three carbon atoms in the alkyl moiety, alkoxy having from one to three carbon atoms, allyloxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl having from one to three carbon atoms in the alkoxy moiety or benzyloxycarbonyl, with the proviso that said R" is always other than unsubstituted phenyl, fluorophenyl, chlorophenyl, bromophenyl or alkylphenyl when said R' is unsubstituted phenyl, pyrrolyl or thienyl and Ar is other than thienyl.

2. A compound as claimed in claim 1 of the formula I having the cis-configuration.

3. A compound as claimed in claim 1 of the formula II.

4. A compound as claimed in claim 1 of the formula III having the cis-configuration.

5. A compound as claimed in claim 3 wherein Ar is phenyl, R is hydrogen, R' is 2-chlorophenyl and R" is phenyl.

6. A compound as claimed in claim 3 wherein Ar is phenyl, R is hydrogen, R' is 2-trifluoromethylphenyl and R" is phenyl.

7. A compound as claimed in claim 3 wherein Ar is phenyl, R is hydrogen, R' is 2-methoxyphenyl and R" is phenyl.

72
78

8. A compound as claimed in claim 4 wherein Ar is phenyl, R is hydrogen, R' is 2-chlorophenyl and R" is phenyl.

9. A compound as claimed in claim 4 wherein Ar is phenyl, R is hydrogen, R' is 2-trifluoromethylphenyl and R" is phenyl.

10. A compound as claimed in claim 4 wherein Ar is phenyl, R is hydrogen, R' is 2-methoxyphenyl and R" is phenyl.

11. A compound as claimed in claim 2 wherein Ar is phenyl, R is hydrogen, R" is substituted phenyl.

12. A compound as claimed in claim 11 wherein R' is phenyl or 2-thienyl.

13. A compound as claimed in claim 12 wherein R" is 3-methoxyphenyl.

14. A compound as claimed in claim 12 wherein R' is phenyl and R" is 4-methoxycarbonylphenyl.

15. A compound as claimed in claim 2 wherein Ar is phenyl, R is hydrogen and R" is furyl or pyridyl.

16. A compound as claimed in claim 2 wherein Ar is phenyl, R is hydrogen and R" is unsubstituted phenyl.

17. A compound as claimed in claim 16 wherein R' is pyridyl or indolyl.

18. A compound as claimed in claim 17 wherein R' is 4-pyridyl.

19. A compound as claimed in claim 17 wherein R' is 3-indolyl.

20. A compound as claimed in claim 16 wherein R' is substituted phenyl.

21. A compound as claimed in claim 20 wherein R' is fluorophenyl, difluorophenyl or chlorophenyl.

22. A compound as claimed in claim 21 wherein R' is 2-chlorophenyl.

79
23

23. A compound as claimed in claim 20 wherein R' is trifluoromethylphenyl.

24. A compound as claimed in claim 23 wherein R' is 2-trifluoromethylphenyl.

25. A compound as claimed in claim 20 wherein R' is alkylphenyl or alkoxyphenyl.

26. A compound as claimed in claim 25 wherein R' is 4-methylphenyl.

27. A compound as claimed in claim 25 wherein R' is 2-methoxyphenyl.

28. A compound as claimed in claim 20 wherein R' is alkoxy carbonylphenyl.

29. A compound as claimed in claim 28 wherein R' is 4-methoxycarbonylphenyl.

30. cis-3-[(2-Chlorophenyl)methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine.

31. cis-3-[(2-Trifluoromethylphenyl)methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine.

32. cis-3-[(2-Methoxyphenyl)methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine.

33. A pharmaceutical composition useful for treating gastrointestinal disorders, central nervous system disorders, inflammatory diseases and pain or migraine in mammals, comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a therapeutically-effective amount of a compound as claimed in claim 1.

34. The composition according to claim 33 wherein the compound is of the formula I wherein Ar is phenyl, R is hydrogen, R' is 2-chlorophenyl and R" is phenyl.

35. The composition according to claim 33 wherein the compound is of the formula I wherein Ar is phenyl, R is hydrogen, R' is 2-trifluoromethylphenyl and R" is phenyl.

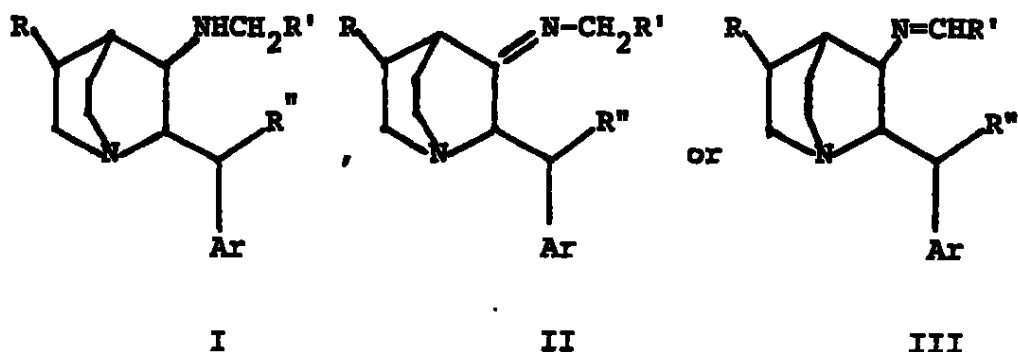
36. The composition according to claim 33 wherein the compound is of the formula I wherein Ar is phenyl,

74
80

R is hydrogen, R' is 2-methoxyphenyl and R" is phenyl.

37. A pharmaceutical composition useful for treating gastrointestinal disorders, central nervous system disorders, inflammatory diseases and pain or migraine in a mammal in need of such treatment, comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and an amount of a compound as claimed in claim 1 that is effective for antagonizing the effects of substance P at its receptor site in said mammal.

38. A method of treating gastrointestinal disorders, central nervous system disorders, inflammatory diseases and pain or migraine in a mammal in need of such treatment, which comprises administering to said mammal a therapeutically-effective amount of a compound selected from quinuclidine derivatives of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

Ar is thienyl, phenyl, fluorophenyl, chlorophenyl or bromophenyl;

R is hydrogen or alkyl having from one to four carbon atoms;

R' is cycloalkyl having from five to seven carbon atoms, norbornyl, pyrrolyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, thienyl, alkoxythienyl having from one to three carbon atoms in the alkoxy moiety, pyridyl, hydroxypyridyl,

25
81

quinolinyl, indolyl, naphthyl, alkoxynaphthyl having from one to three carbon atoms in the alkoxy moiety, biphenyl, 2,3-methylenedioxyphenyl or phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from cyano, nitro, amino, N-monoalkylamino having from one to three carbon atoms in the alkyl moiety, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, alkyl having from one to three carbon atoms, alkoxy having from one to three carbon atoms, allyloxy, hydroxy, carboxy, alkoxy-carbonyl having from one to three carbons in the alkoxy moiety, benzyloxycarbonyl, carboxybenzyloxy, alkoxy-carbonylbenzyloxy having from one to three carbon atoms in the alkoxy moiety, carboxamido or N,N-dialkyl-carboxamido having from one to three carbon atoms in the alkyl moiety; and

Rⁿ is branched chain alkyl having from three to four carbon atoms, branched chain alkenyl having from five to six carbon atoms, cycloalkyl having from five to seven carbon atoms, furyl, thienyl, pyridyl, indolyl, biphenyl or phenyl optionally substituted with up to two substituents selected from fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, alkyl having from one to three carbon atoms, phenylalkyl having up to three carbon atoms in the alkyl moiety, alkoxy having from one to three carbon atoms, allyloxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl having from one to three carbon atoms in the alkoxy moiety or benzyloxycarbonyl.

39. The method as claimed in claim 38 wherein said compound administered is of the formula I.

40. The method as claimed in claim 38 wherein said compound administered is of the formula II.

41. The method as claimed in claim 38 wherein said compound administered is of the formula III.

42. The method as claimed in claim 41 wherein said compound administered is cis-3-[(2-chlorophenyl)-methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine.

76
22

43. The method as claimed in claim 41 wherein said compound administered is cis-3-[(2-trifluoromethylphenyl)methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine.

44. The method as claimed in claim 41 wherein said compound administered is cis-3-[(2-methoxyphenyl)methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine.

45. The method as claimed in claim 41 wherein said compound administered is cis-[(2-thienyl)methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine.

46. A method for antagonizing substance P in the treatment of gastrointestinal disorders, central nervous system disorders, inflammatory diseases and pain or migraine in a mammal in need of such treatment, which comprises administering to said mammal a compound as claimed in claim 38 in an amount that is effective for antagonizing the effects of substance P at its receptor site in said mammal.

47. A radioactive isotope of a compound as claimed in claim 1, said radioactive isotope being selected from the group consisting of the tritium and C¹⁴-isotopes of said compound.

48. A radioactive isotope as claimed in claim 47 wherein said radioactive isotope is a tritium or C¹⁴-isotope of (-)-cis-3-[(2-methoxyphenyl)methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine.



33

77

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

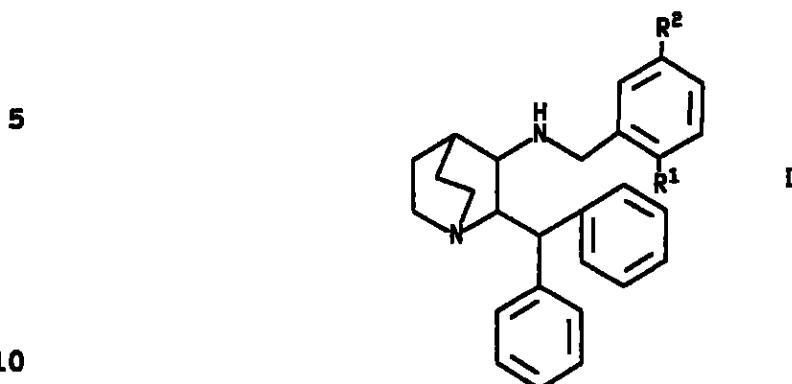
(51) International Patent Classification ⁵ : C07D 453/02, A61K 31/435	A1	(11) International Publication Number: WO 92/21677 (43) International Publication Date: 10 December 1992 (10.12.92)
(21) International Application Number: PCT/US92/03317 (22) International Filing Date: 28 April 1992 (28.04.92) (30) Priority data: 708,404 31 May 1991 (31.05.91) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 708,404 (CIP) Filed on 31 May 1991 (31.05.91) (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only) : ITO, Fumitaka [JP/JP]; 1-1-2, Sakuragaoka, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi 470-23 (JP). KONDO, Hiroshi [JP/JP]; 2-12 Kariyado-cho, Handa, Aichi 475 (JP). SHIMADA, Kaoru [JP/JP]; 171, Danno, Iwadao-cho, Okazaki, Aichi 444-21 (JP). NAKANE, Masami [JP/JP]; 6-28-203, Kawanahonmachi, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi 466 (JP). LOWE, John, Adams, III [US/US]; 28 Covealide Lane, Stonington, CT 06378 (US). ROSEN, Terry, Jay [US/US]; 243, Grassy Hill Road, East Lyme, CT 06333 (US). YANG, Bingwei, Vera [CN/US]; 27 Lincoln Road, Waterford, CT 06385 (US).		(74) Agents: RICHARDSON, Peter, C. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (81) Designated States: AT (European patent), AU, BE (European patent), BF (OAPI patent), BG, BJ (OAPI patent), BR, CA, CF (OAPI patent), CG (OAPI patent), CH (European patent), CI (OAPI patent), CM (OAPI patent), CS, DE (Utility model), DE (European patent), DK (European patent), ES (European patent), FI, FR (European patent), GA (OAPI patent), GB (European patent), GN (OAPI patent), GR (European patent), HU, IT (European patent), JP, KR, LU (European patent), MC (European patent), ML (OAPI patent), MR (OAPI patent), NL (European patent), NO, PL, RO, RU, SE (European patent), SN (OAPI patent), TD (OAPI patent), TG (OAPI patent), US. Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: QUINUCLIDINE DERIVATIVES (I)		
(57) Abstract Compounds of formula (I), wherein R¹ is methoxy and R² is selected from the group consisting of methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl and tert-butyl; and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds. These compounds are substance P antagonists and useful in the treatment of gastrointestinal disorders, inflammatory disorders, central nervous system disorders and pain.		

84
98

-21-

CLAIMS

1. A compound of the formula



wherein R¹ is methoxy and R² is selected from isopropyl, tert-butyl, methyl, ethyl and sec-butyl; or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

15 2. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of:

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

20 (2S,3S)-N-(5-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-methyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

25 (2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine; and

(2S,3S)-N-(5-sec-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

30 and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

3. (2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine methansulfonate.

35 4. A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition selected from the group consisting of inflammatory diseases, anxiety, colitis, depression or dysthymic disorders, psychosis, pain, allergies, chronic

85
79

-22-

obstructive airways disease, hypersensitivity disorders, hypertension, vasospastic diseases, fibrosing and collagen diseases, reflex sympathetic dystrophy, addiction disorders, stress related somatic disorders, peripheral neuropathy, neuralgia, neuropathological disorders, disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases in a mammal, comprising an amount of a compound according to claims 1 effective in preventing or treating such condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

5
10 5. A method of treating or preventing a condition selected from the group consisting of inflammatory diseases anxiety, colitis, depression or dysthymic disorders, psychosis, pain, allergies, chronic obstructive airways disease, hypersensitivity disorders, hypertension, 15 vasospastic diseases, fibrosing and collagen diseases, reflex sympathetic dystrophy, addiction disorders, stress related somatic disorders, peripheral neuropathy, neuralgia, neuropathological disorders, disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases in a 20 mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1 effective in preventing or treating such condition.

6. A pharmaceutical composition for antagonizing the effects of substance P in a mammal, comprising a substance P antagonizing effective amount of a compound according to 25 claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

7. A method of antagonizing the effects of substance P in a mammal, comprising administering to said mammal a substance P antagonizing effective amount of a compound 30 according to claim 1.

8. A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising an 35 amount of a compound according to claim 1 effective in antagonizing the effect of substance P at its receptor site and a pharmaceutically acceptable carrier.

26 80

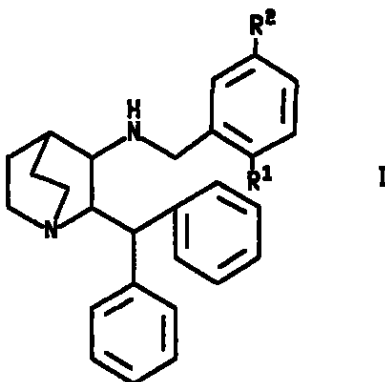
-23-

9. A method of treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising administering to a mammal in
5 need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in antagonizing the effect of substance P at its receptor site.

10. A pharmaceutical composition for treating or
10 preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising an amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, effective in
15 treating or preventing such condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

11. A method of treating or preventing a condition in mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated
20 neurotransmission, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1 effective in treating or preventing such condition.

25 12. A process for preparing a compound of the formula

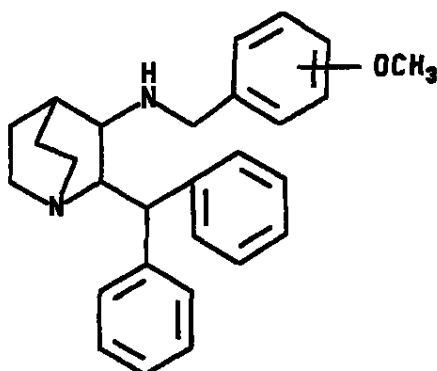


30 wherein R¹ is methoxy and R² is independently selected from
35 isopropyl, tert-butyl, methyl, ethyl and sec-butyl, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound,
comprising subjecting a compound of the formula

87
81

-24-

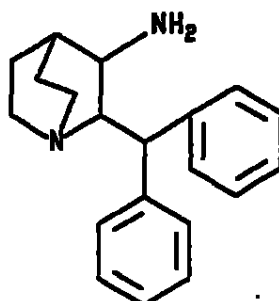
5



II

10 having the same stereochemistry as the desired compound of formula III, to hydrolytic or hydrogenolytic removal of the methoxybenzyl group to produce the corresponding compound of the formula

15

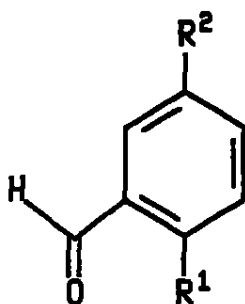


III

20

having the same stereochemistry, and then reacting the compound of formula III so formed with an aldehyde of the formula

25



IV

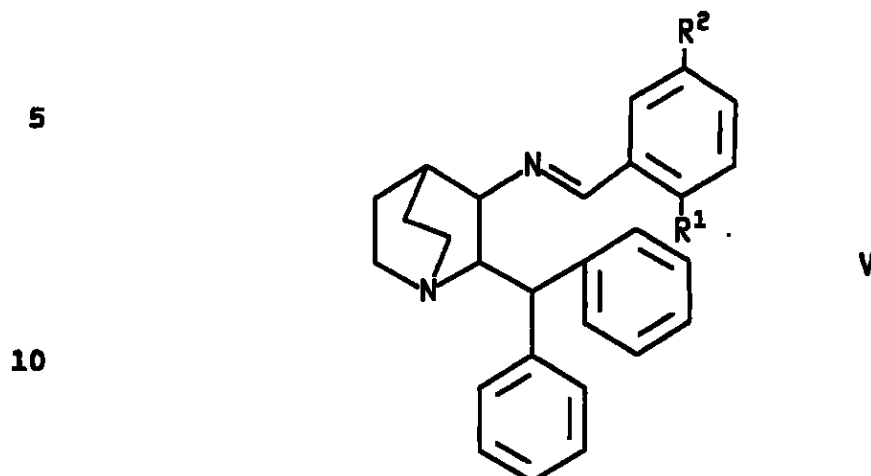
30

in the presence of a reducing agent.

13. A process according to claim 12, wherein the
35 reaction between compounds of the formulae III and IV, as defined in claim 12, is carried out in the presence of a drying agent or using an apparatus designed to remove

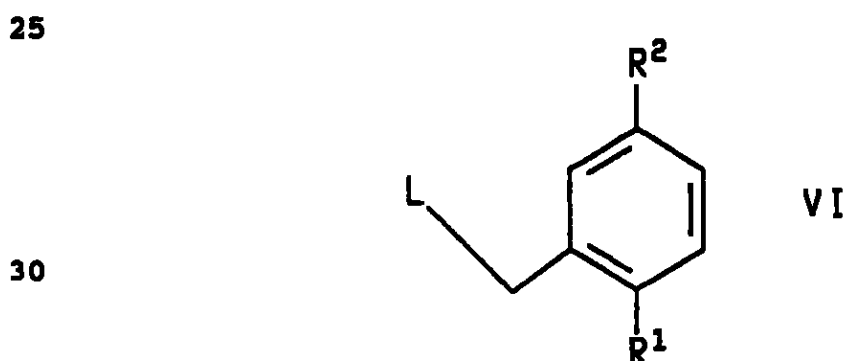
-25-

azeotropically the water generated to produce an imine of the formula



and then reacting the imine of formula V with a reducing agent.

14. A process for preparing a compound of the formula I, as defined in claim 12, comprising subjecting a compound of the formula II, as defined in claim 12, having the same stereochemistry as the desired compound of formula I, to hydrolytic removal of the methoxybenzyl group to produce a compound of the formula III, as defined in claim 12, having the same stereochemistry as the desired compound of formula I, and reacting the compound of formula III so formed with a compound of the formula



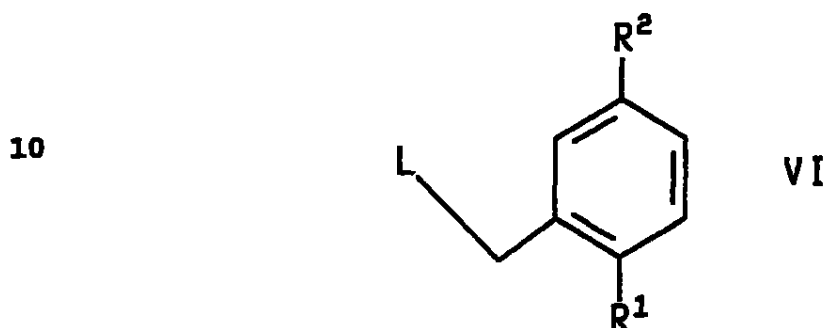
wherein L is a leaving group.

15. A process for preparing a compound of the formula I, as defined in claim 12, comprising subjecting a compound of the formula II, as defined in claim 12, having the same

83
89

-26-

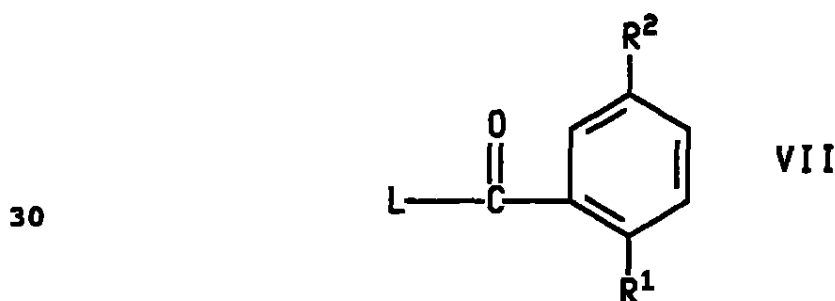
stereochemistry as the desired compound of formula I, to
hydrogenolytic removal of the methoxybenzyl group to produce
a compound of the formula III, as defined in claim 12,
having the same stereochemistry as the desired compound of
5 formula I, and reacting the compound of formula III so
formed with a compound of the formula



15

wherein L is a leaving group.

16. A process for preparing a compound of the formula
I, as defined in claim 12, comprising subjecting a compound
of the formula II, as defined in claim 12, having the same
20 stereochemistry as the desired compound of formula I, to
hydrolytic removal of the methoxybenzyl group to produce a
compound of the formula III, as defined in claim 12, having
the same stereochemistry as the desired compound of formula
I, and reacting the compound of formula III so formed with
25 a compound of the formula



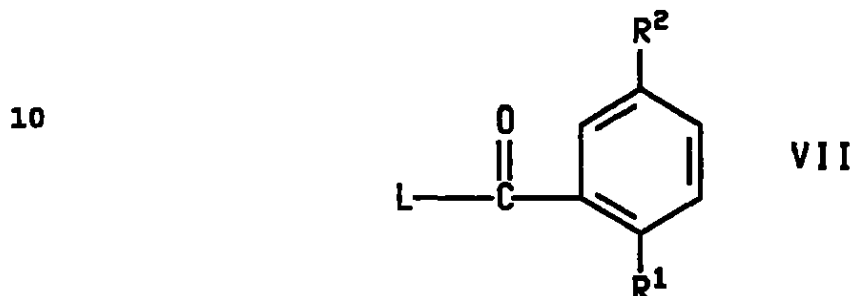
wherein L is a leaving group or imidazol , and then reducing
35 the resulting amide.

17. A process for preparing a compound of the formula
I, as defined in claim 12, comprising subjecting a compound

84
20

-27-

of the formula II, as defined in claim 12, having the same stereochemistry as the desired compound of formula I, to hydrogenolytic removal of the methoxybenzyl group to produce a compound of the formula III, as defined in claim 12, having the same stereochemistry as the desired compound of formula I, and reacting the compound of formula III so formed with a compound of the formula



15

wherein L is a leaving group or imidazole, and then reducing the resulting amide.

18. A process according to any of claims 12-17, further comprising converting the compound of formula I formed thereby into a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

19. A process according to any of claims 12-18, wherein the compound prepared by said process is a compound selected from the group consisting of:

25 (2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-methyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

30 (2S,3S)-N-(5-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

35 (2S,3S)-N-(5-sec-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

9485

-28-

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

20. A process according to claim 18, wherein the compound prepared by said process is (2S, 3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine methansulfonate.

21. A process according to claim 18, wherein the compound prepared by said process is (2S, 3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine dihydrochloride.

22. (2S, 3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine dihydrochloride.

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : C07D 453/02, A61K 31/435	A1	(11) International Publication Number: WO 94/11368 (43) International Publication Date: 26 May 1994 (26.05.94)
(21) International Application Number: PCT/US93/06624 (22) International Filing Date: 19 July 1993 (19.07.93) (30) Priority data: 07/975,244 12 November 1992 (12.11.92) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 07/975,244 (CON) Filed on 12 November 1992 (12.11.92) (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).	(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): ITO, Fumitaka [JP/JP]; 1-1-2 Sakuragaoka, Taketoy-cho, Chita-gun, Aichi 470-23 (JP). KONDO, Hiroshi [JP/JP]; 2-12 Kariyado-cho, Handa, Aichi 475 (JP). NAKANE, Masami [JP/JP]; 6-28 Kawanahonmachi, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466 (JP). SHIMADA, Kaoru [JP/JP]; 171 Dannoue, Iwadzo-cho, Okazaki, Aichi 444-21 (JP). (74) Agents: RICHARDSON, Peter, C. et al.; Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US). (81) Designated States: AU, CA, JP, KR, NO, NZ, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published With international search report.	
(54) Title: QUINUCLIDINE DERIVATIVE AS SUBSTANCE P ANTAGONIST (57) Abstract This invention relates to the quinuclidine derivative (2S, 3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine and its pharmaceutically acceptable salts. These compounds are substance P antagonists and are useful in the treatment of gastrointestinal disorders, inflammatory disorders, central nervous system disorders and pain.		

CLAIMS

1. (2S,3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine and its pharmaceutically acceptable salts.

5 2. A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition selected from the group consisting of inflammatory diseases, anxiety, colitis, depression or dysthymic disorders, psychosis, pain, allergies, chronic obstructive airways disease, hypersensitivity disorders, 10 hypertension, vasospastic diseases, fibrosing and collagen diseases, reflex sympathetic dystrophy, addiction disorders, stress related somatic disorders, peripheral neuropathy, neuralgia, neuropathological disorders, disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases in 15 a mammal, comprising an amount of a compound according to claims 1 that is effective in preventing or treating such condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

3. A method of treating or preventing a condition selected from the group consisting of inflammatory diseases 20 anxiety, colitis, depression or dysthymic disorders, psychosis, pain, allergies, chronic obstructive airways disease, hypersensitivity disorders, hypertension, vasospastic diseases, fibrosing and collagen diseases, reflex sympathetic dystrophy, addiction disorders, stress 25 related somatic disorders, peripheral neuropathy, neuralgia, neuropathological disorders, disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases in a mammal, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to 30 claim 1 that is effective in preventing or treating such condition.

4. A pharmaceutical composition for antagonizing the effects of substance P in a mammal, comprising a substance P antagonizing effective amount of a compound according to 35 claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

5. A method of antagonizing the effects of substance P in a mammal, comprising administering to said mammal a

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No	PCT/EP 00/05938
--------------------------	-----------------

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	IPC 7 A61K9/20 A61K9/46
-------------------------------------	-------------------------

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
---	--

B. FIELDS SEARCHED	
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)	IPC 7 A61K
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	WPI Data, PAJ, EPO-Internal
--	-----------------------------

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 627 218 A (NIPPON SHINYAKU COMPANY, LIMITED) 7 December 1994 (1994-12-07) page 2, line 40 - page 4, line 22 page 7; example 7	1, 2, 4, 7, 8
Y	EP 0 788 791 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13 August 1997 (1997-08-13) page 4, line 37 - line 54 page 6 - page 7; example 1	1, 3
Y	EP 0 553 777 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 4 August 1993 (1993-08-04) cited in the application page 3, line 39 - page 6, line 57 page 7 - page 8; example 1	1-9

☐	Further documents are listed in the continuation of box C.	☒	Parent family members are listed in annex.
--------------------------	--	-------------------------------------	--

* Special categories of cited documents:

A. document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	E. earlier document but published on or after the international filing date
L. document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	O. document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
P. document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search	11 December 2000
---	------------------

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
	15/12/2000

Date of mailing of the international search report

88
94

-20-

substance P antagonizing effective amount of a compound according to claim 1.

6. A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in antagonizing the effect of substance P at its receptor site and a pharmaceutically acceptable carrier.

7. A method of treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1 that is effective in antagonizing the effect of substance P at its receptor site.

8. A pharmaceutical composition for treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating or preventing such condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A method of treating or preventing a condition in a mammal, the treatment or prevention of which is effected or facilitated by a decrease in substance P mediated neurotransmission, comprising administering to a mammal in need of such treatment or prevention an amount of a compound according to claim 1 that is effective in treating or preventing such condition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.	PCT/EP 00/05938
---------------------------	-----------------

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	IPC 7 A61K9/20 A61K9/46
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	

B. FIELDS SEARCHED	Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the bases searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	
WPI Data, PAJ, EPO-Internal	

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
Relevant to claim No.	

X	EP 0 627 218 A (NIPPON SHINYAKU COMPANY, LIMITED) 7 December 1994 (1994-12-07) page 2, line 40 - page 4, line 22 page 7; example 7	Y	EP 0 788 791 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13 August 1997 (1997-08-13) page 4, line 37 - line 54 page 6 - page 7; example 1	Y	EP 0 553 777 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 4 August 1993 (1993-08-04) cited in the application page 3, line 39 - page 6, line 57 page 7 - page 8; example 1	1-9	1, 2, 4, 7, 8 1, 3 1, 3
---	--	---	---	---	--	-----	-------------------------------

☐	Further documents are listed in the continuation of box C.
☒	Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:	
A. document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	T. later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
B. document published on or after the international filing date	X. document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
C. document which may throw doubt on priority (claim) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)	Y. document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
D. document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means	Z. document member of the same patent family
P. document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search	11 December 2000
Date of making of the international search report	15/12/2000
Searcher	Authorized officer



95
89

EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application number : 94303467.8

**Int. Cl.⁵ : A61K 31/435, A61K 31/445,
A61K 31/40, A61K 31/55,
A61K 31/135**

Date of filing : 16.05.94

Priority : 04.06.93 US 72629

**Date of publication of application :
07.12.94 Bulletin 94/49**

**Designated Contracting States :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**

**Applicant : PFIZER INC.
235 East 42nd Street
New York, N.Y. 10017 (US)**

**Inventor : Desai, Manoj C.
17 Fenwick Court
Mystic, State of Connecticut (US)
Inventor : Lowe III, John A.
28 Cove-side Lane
Stonington, State of Connecticut (US)
Inventor : Watson, John W.
13 Cranwood Road
Ledyard, Connecticut (US)**

**Representative : Bradbrook, Geoffrey William
PFIZER LIMITED
Ramsgate Road
Sandwich Kent, CT13 9NJ (GB)**

Substance P antagonists for the treatment of emesis.

The present invention relates to compounds useful for treating or preventing emesis in mammals, including humans, using certain quinazoline derivatives, piperidine derivatives, azanorbornane derivatives and related compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No	PCT/EP 00/05938
---------------------------------	-----------------

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
---	---------------------	----------------------------	---------------------

EP 627218	A	CA 2130487 A	19-08-1993
		DE 627218 T	24-08-1995
		JP 9309821 A	02-12-1997
		JP 9309822 A	02-12-1997
		WO 9315724 A	19-08-1993
		JP 2650493 B	03-09-1997
		US 5837285 A	17-11-1998

EP 788791	A	AU 705779 B	03-06-1999
		AU 6754896 A	27-03-1997
		CA 2204599 A	13-03-1997
		CN 1167436 A	10-12-1997
		WO 9709037 A	13-03-1997

EP 553777	A	CA 2088334 A	30-07-1993
		JP 5271054 A	19-10-1993
		JP 2000264836 A	26-09-2000
		US 5501861 A	26-03-1996
		US 5720974 A	24-02-1998

(pH 7.7) containing 2 mM of calcium chloride, 2 mM of magnesium chloride, 4 µg/ml of bacitracin, 4 µg/ml of leupeptin, 2 µg of chymostatin and 200 g/ml of bovine serum albumin. This step completes the production of the tissue preparation.

5 The radioligand binding procedure is then carried out in the following manner, viz., by initiating the reaction via the addition of 100 µl of the test compound made up to a concentration of 1 µM, followed by the addition of 100 µl of radioactive ligand made up to a final concentration 0.5 nM and then finally by the addition of 800 µl of the tissue preparation produced as described above. The final volume is thus 1.0 ml, and the reaction mixture is next vortexed and incubated at room temperature (ca. 20°C) for a period of 20 minutes. The tubes are then filtered using a cell harvester, and the glass fiber filters (Whatman GF/B) are washed four times with 10 50 mM of Tris buffer (pH 7.7), with the filters having previously been presoaked for a period of two hours prior to the filtering procedure. Radioactivity is then determined in a Beta counter at 53% counting efficiency, and the IC₅₀ values are calculated by using standard statistical methods.

15 The ability of the therapeutic agents to inhibit substance P induced effects *in vivo* may be determined by the following procedures "a" through "c". (Procedures "a" through "c" are described in Nagahisa *et al.*, *European Journal of Pharmacology*, 217, 191-5 (1992), which is incorporated herein by reference in its entirety.)

a. Plasma extravasation in the skin

20 Plasma extravasation is induced by intradermal administration of substance P (50 µl, 0.01% BSA-saline solution) in dorsal skin of pentobarbital (25 mg/kg i.p.) anesthetized male Hartley guinea pigs weighing 450-500 g. The compound to be tested is dissolved in 0.1% methyl cellulose-water (MC) and dosed p.o. 1 hour before substance P challenge (3 pmol/site). Evans blue dye (30 mg/kg) is administered intravenously 5 minutes before challenge. After 10 minutes, the animals are sacrificed, the dorsal skin is removed, and the blue spots are punched out using a cork borer (11.5 mm oral dose (o.d.)). Tissue dye content is quantitated after overnight 25 formamide extraction at 600 nm absorbance.

b. Capsaicin-induced plasma extravasation

30 Plasma extravasation is induced by intraperitoneal injection of capsaicin (10 ml of 30 µM solution in 0.1% BSA/saline) into pentobarbital anesthetized (25 mg/kg i.p.) guinea pigs. The compound to be tested is dissolved in 0.1% MC and dosed p.o. 1 hour before capsaicin challenge. Evans blue dye (30 mg/kg) is administered i.v. 5 minutes before challenge. After 10 minutes, the animals are sacrificed, and both right and left ureters are removed. Tissue dye content is quantitated as in "a" above.

35 c. Acetic acid-induced abdominal stretching

Male ddY mice (SLC, Japan), weighing 14-18 g, were fasted overnight. The compound to be tested is dissolved in 0.1% MC and dosed p.o. 0.5 hour before acetic acid (AA) injection (0.7%, 0.16 ml/10 g body weight). The animals are placed in clear beakers (1 per beaker) and the stretching response is counted 10 to 20 minutes 40 after the AA injection (10 minute interval).

The anti-emetic activity of compounds that are substance P receptor antagonists may be determined by evaluating their ability to reduce the percentage of ferrets exhibiting emesis in response to cisplatin exposure (10 mg/kg, i.p.). The compound (2S, 3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine inhibited cisplatin induced emesis in ferrets when administered at a dose of 1 mg/kg s.c. (subcutaneously), 30 minutes before cisplatin exposure. The compound (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine inhibited cisplatin induced emesis in ferrets when administered at a dose of 1 mg/kg s.c., 30 minutes before cisplatin exposure. The compound cis-3-[(2-methoxyphenyl)methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine inhibited cisplatin induced emesis in ferrets when administered at a dose of 10 mg/kg s.c., 30 minutes before cisplatin exposure. 50

Claims

- 56 1. The use of a compound for the manufacture of a medicament useful in treating or preventing emesis in a mammal, where the compound is of formula (a)

- ii. Por clasificación
- c. ¿Dónde buscar?
 - i. USPTO
 - ii. EPO
 - iii. Otras bases de datos de patentes
 - iv. Publicaciones
 - v. Internet

Conferenciante: Clara de Jaimes. Jefe Banco de Patentes.
Superintendencia de Industria y Comercio

12.00 a 13.15 Almuerzo

13.15 a 16.00 Ejercicios

Conferenciantes: Gina Andrea Arias, Examinadora de Patentes en el sector Biotecnológico. Superintendencia de Industria y Comercio.
John Freddy Hernandez. Asesor Banco de Patentes. Superintendencia de Industria y Comercio

Pausa

16: 00 Fin de la Sesión

Lunes 11 de julio de 2005

TEMA 5: Preparación de solicitudes de patentes

- 9.00 a 10.30
- a. ¿Cómo obtener una divulgación adecuada del inventor?
 - b. Identificando y entendiendo el invento patentable

Conferenciante: Carlos Olarte.

10.30 a 10.45 Pausa

TEMA 5: Preparación de solicitudes de patentes (Continuación)

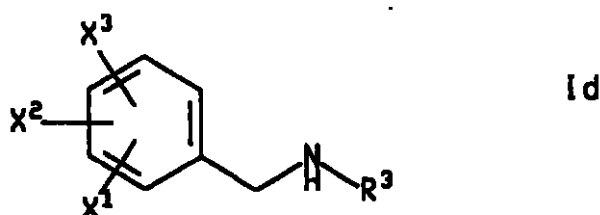
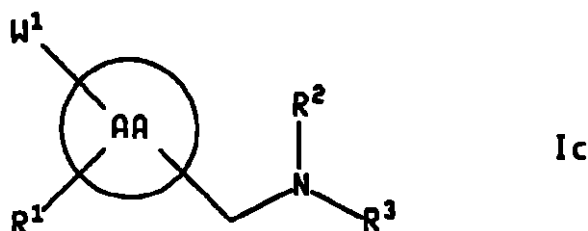
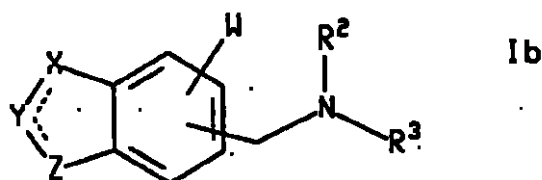
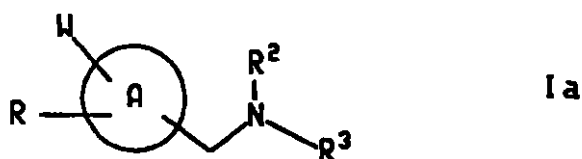
- 10.45 a 12.30
- c. Formato de la solicitud
 - i. Capítulo descriptivo
 - ii. Reivindicaciones
 - iii. Antecedentes
 - iv. Dibujos
 - v. Tasas oficiales

Conferenciante: Carlos Olarte.

12.30 a 14.00 Almuerzo

14.00 a 16.00 Ejercicios

16.00 a 16.15 Pausa



wherein A is a ring system selected from phenyl, naphthyl, thienyl, quinoliny and indoliny, and wherein the sidechain containing NR^2R^3 is attached to a carbon atom of ring system A;

AA is an aryl group selected from phenyl, naphthyl, thienyl, dihydroquinoliny and indoliny, and wherein the sidechain containing NR^2R^3 is attached to a carbon atom of AA;

W^1 is hydrogen, halo or $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl, halo or $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms.

W is hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, $-\text{S}(\text{O})_v$ $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl wherein v is zero, one or two, halo or $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

R is a 4, 5 or 6 membered heterocyclic ring containing from one to three heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur (e.g., thiazolyl, azetidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, or oxazolyl) wherein said heterocyclic ring may contain from zero to three double bonds and may optionally be substituted with one or more substituents, preferably one or two substituents, independently selected from $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

R^1 is selected from amino, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylamino, di- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylamino, $-\text{S}(\text{O})_v$ $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkyl wherein v is zero, one or two, $-\text{S}(\text{O})_v$ aryl wherein v is zero, one or two, $-\text{O}$ -aryl, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ wherein each of R^4 and R^5 is, independently, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, or R^4 and R^5 , together with the nitrogen to which they are attached, form a saturated ring containing one nitrogen and from 3 to 6 carbons,

16.15 Fin de la Sesión.

Martes 12 de julio de 2005

TEMA 6: Las reivindicaciones

9.00 a 10.30 a. La importancia de las reivindicaciones en el nacimiento, delimitación y defensa del derecho de exclusiva. Errores frecuentes

Conferenciante: Sr. Carlos Olarte

10.30 a 10.45 Pausa

10.45 a 12.30 b. Estrategias para redactar reivindicaciones

Conferenciante: Sr. Carlos Olarte

12.30 a 14.00 Almuerzo

14.00 a 16.00 c. Ejercicios de redacción de reivindicaciones

Conferenciante: Sr. Carlos Olarte

16.00 a 16.15 Pausa

16.00 a 18.00 c. Ejercicios de redacción de reivindicaciones (Continuación)

Conferenciante: Sr. Carlos Olarte

18.00 Fin de la Sesión

Miércoles 13 de julio de 2005

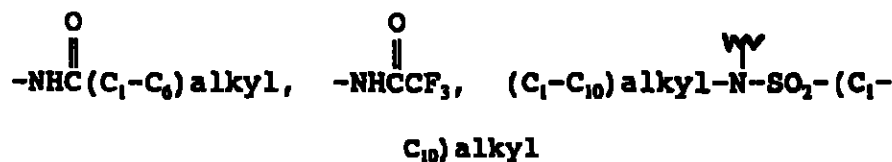
TEMA 6: Las reivindicaciones

9.00 a 11.00 c. Ejercicios de redacción de reivindicaciones (continuación)

Conferenciante: Sr. Carlos Olarte

11.00 a 11.15 Pausa

11.15 a 12.30 **TEMA 7: Algunas consideraciones sobre cómo redactar reivindicaciones para patentes en jurisdicciones extranjeras (por ejemplo EPO y USPTO)**



wherein one or both of the alkyl moieties may optionally be substituted with from one to three fluorine atoms, $-\text{N}(\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alkyl})_2$ and

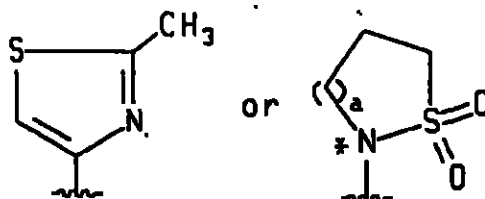


and wherein the aryl moieties of said $-\text{S}(\text{O})_2\text{-aryl}$, $-\text{O-aryl}$ and



are independently selected from phenyl and benzyl and may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkoxy}$ and halo;

or R^1 is a group having the formula



wherein a is 0, 1 or 2 and the asterisk represents a position meta to the $\text{R}^2\text{R}^3\text{NCH}_2$ side chain;

the dotted lines in formula Ib represent that one of the X-Y and Y-Z bonds may optionally be a double bond;

X is selected from $=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{NH}-$, $=\text{N}-$, $-\text{CH}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]$, $=\text{C}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]$, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$ and $=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)-$;

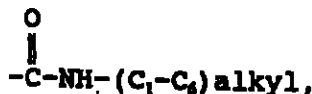
Y is selected from $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{NR}^4$, $\text{C}=\text{S}$, $=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $=\text{C}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]$, $-\text{CH}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]$, $=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, $=\text{N}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$, $=\text{C}(\text{halo})-$, $=\text{C}(\text{OR}^4)-$, $=\text{C}(\text{SR}^4)-$, $=\text{C}(\text{NR}^4)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ and SO_2 , wherein the phenyl moieties of said $=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)-$ and $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$ may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from trifluoromethyl and halo, and wherein the alkyl moieties of said $=\text{C}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]$ and $-\text{CH}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]$ may optionally be substituted with from one to three fluorine atoms;

Z is selected from $=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $=\text{N}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^4)-$, $=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, $=\text{C}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]$ and $-\text{CH}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]$;

or X, Y and Z, together with the two carbon atoms shared between the benzo ring and the XYZ ring, form a fused pyridine or pyrimidine ring;

X^1 is hydrogen, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alkoxy}$ optionally substituted with from one to three fluorine atoms or $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alkyl}$ optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

X^2 and X^3 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alkyl}$ optionally substituted with from one to three fluorine atoms, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alkoxy}$ optionally substituted with from one to three fluorine atoms, trifluoromethyl, hydroxy, phenyl, cyano, amino, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkylamino}$, $\text{di-}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkylamino}$,



- a. ¿Cómo difiere el procedimiento?
- b. ¿Cómo difiere la ley sustancial?

Conferenciantes: Sr. Carlos Olarte
Representante de la SIC

12.30 a 14.00 Almuerzo

14.00 a 16.00 TEMA 8: ¿Cómo redactar capítulos descriptivos?

Conferenciante: Sr. Carlos Olarte

16.00 a 16.15 Pausa

16.15 a 18.00 TEMA 8: ¿Cómo redactar capítulos descriptivos? (Continuación)

Conferenciante: Sr. Carlos Olarte

18.00 Fin de la Sesión

Jueves 14 de julio de 2005

9.00 a 10.30 TEMA 9: Aplicación del Sistema de Propiedad Industrial en Colombia
(Superintendencia de Industria y Comercio)

Conferenciante: Alix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe División Nuevas Creaciones. Superintendencia de
Industria y Comercio

10.30 a 10.45 Pausa

10.45 a 12.30 TEMA 9: Aplicación del Sistema de Propiedad Industrial en Colombia
(Superintendencia de Industria y Comercio)

Conferenciante: Alix Carmenza Céspedes de Vergel.

12.30 a 14.00 Almuerzo

14.00 a 15.00 TEMA 9: Sesión práctica de trabajo en la oficina de propiedad industrial
(Superintendencia de Industria y Comercio) (continuación)

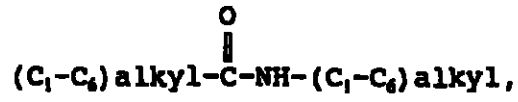
Coordinador: Alix Carmenza Céspedes de Vergel.

Continuación.

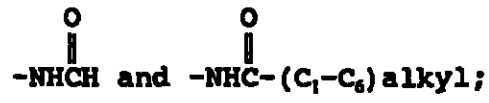
15.00 a 16.00 Ejercicios

16.00 a 16.15 Pausa

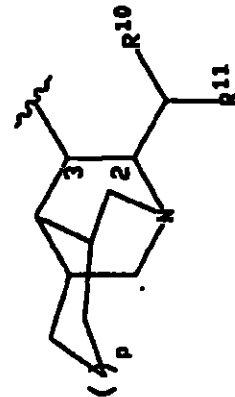
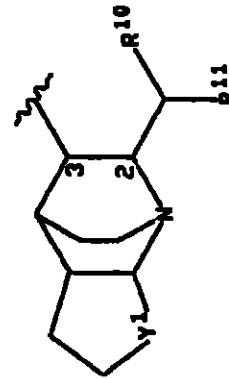
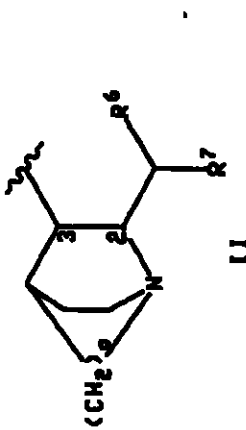
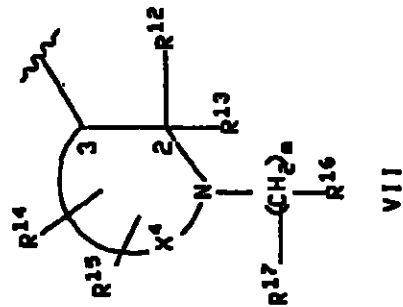
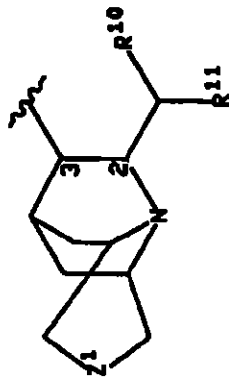
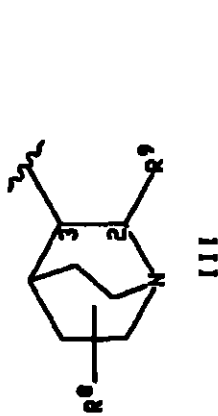
16.15 a 18.00 Ejercicios



hydroxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl,



R⁴ is (C₁-C₆) alkyl or phenyl;
R² is hydrogen or -CO₂(C₁-C₁₀)alkyl;
R³ is selected from



18.00 Fin de la Sesión

Viernes 15 de julio de 2005

TEMA 10: Preparación de solicitudes de patentes

9.00 a 10.30 a. Solicitudes nacionales

10.30 a 10.45 Pausa

TEMA 10: Preparación de solicitudes de patentes (Continuación)

10.45 a 12.30 b. Solicitudes internacionales:
i. vía PCT
ii. sistema tradicional (Convenio de París)
iii. regionales (EPO, ARIPO)

Conferenciante: Alix Carmenza Céspedes de Vergel
Clara de Jaimes.

12.30 a 14.00 Almuerzo

TEMA 11: Trámite de las solicitudes

14.00 a 16.00. a. Requisitos formales
b. Exámen de fondo
i. Argumentación
ii. Preparación de modificaciones, divisionales y otros cambios
c. Resolución final
d. Anualidades

Conferenciante: Alix Carmenza Céspedes de Vergel.

16.00 a 16.15 Pausa

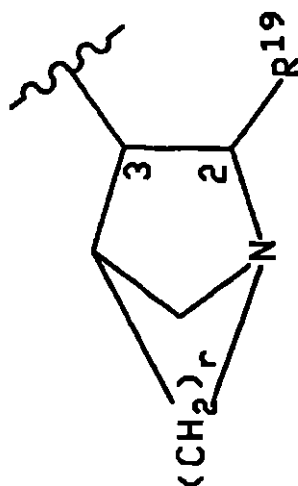
16.15 a 18.00 Ejercicios

18.00 Fin de la Sesión

Sábado 16 de julio de 2005

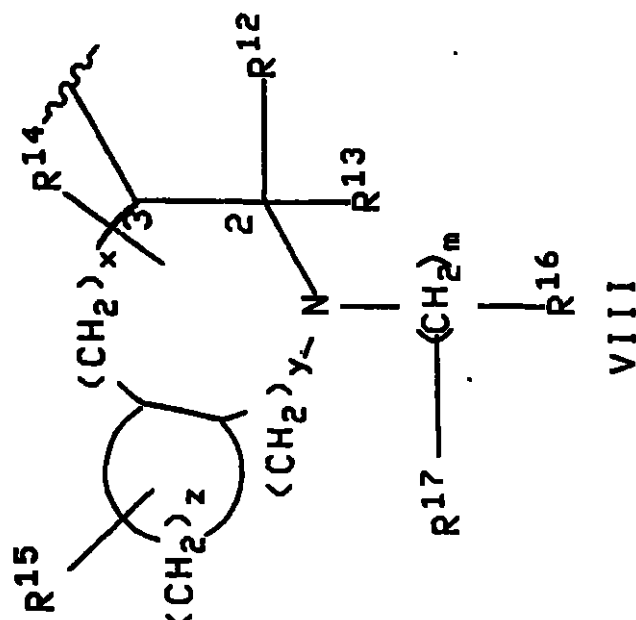
9.00 a 10.30 **TEMA 12: Trámite de las solicitudes (aspectos prácticos)**

Conferenciante: Sr. Carlos Olarte



IX

and



VIII

wherein R^8 and R^{10} are independently selected from furyl, thienyl, pyridyl, indolyl, biphenyl and phenyl, wherein said phenyl may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from halo, (C_1-C_{10}) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, (C_1-C_{10}) alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms, carboxy, benzyloxycarbonyl and (C_1-C_2) alkoxy-carbonyl;

R^7 is selected from (C_3-C_4) branched alkyl, (C_5-C_6) branched alkenyl, (C_5-C_7) cycloalkyl, and the radicals named in the definition of R^6 ;

R^8 is hydrogen-or (C_1-C_6) alkyl;

R^9 and R^{10} are independently selected from phenyl, biphenyl, naphthyl, pyridyl, benzhydryl, thienyl and furyl, and R^9 and R^{10} may optionally be substituted with from one to three substituents independently

10.30 a 10.45 Pausa

10.45 a 12.30 TEMA 12: Trámite de las solicitudes (aspectos prácticos) (Continuación)
Conferenciante: Sr. Carlos Olarte

12.30 a 13.00 Conclusiones, observaciones y comentarios de los participantes

13.00 CLAUSURA

[Fin del documento]

grabaron de sonido

and the radicals set forth in the definition of R²; and

Y is (CH₂)_z wherein z is zero or one;

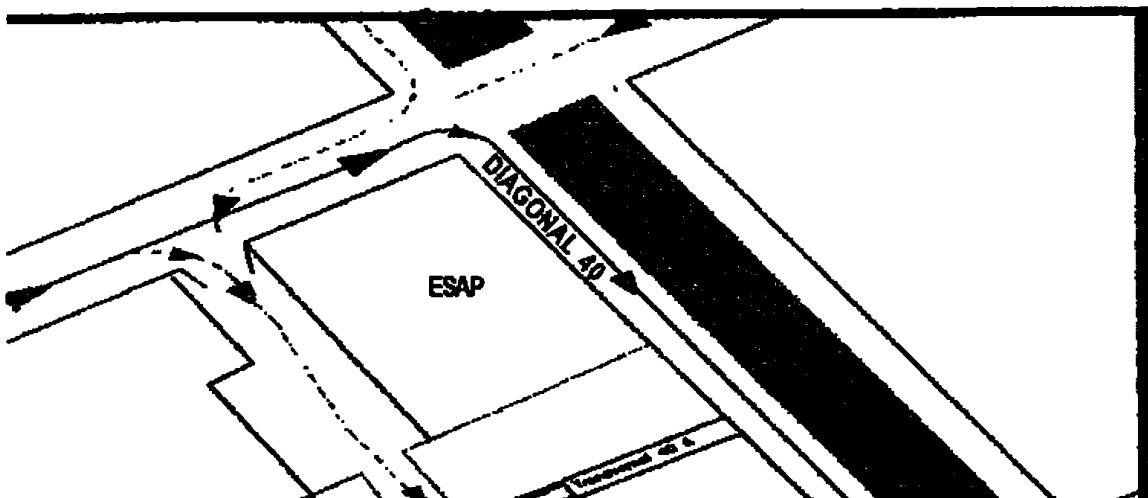
with the proviso that: (a) when A is -(CH₂)_m- or carbonyl, R⁶ cannot be furyl, pyridyl, isothiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, quinolyl, thiazolyl or thienyl; (b) when m is zero, one of R⁶ and R⁷ is absent and the other is hydrogen; and (c) when R⁶ or R⁷ is attached to a carbon atom of X that is adjacent to the ring nitrogen, then R⁶ or R⁷, respectively, must be a substituent wherein the point of attachment is a carbon atom;

or a pharmaceutically acceptable salt of such compound.

- 10 10. A use according to claim 2, wherein the compound is selected from the group consisting of:
 (2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-trifluoromethoxyphenyl)piperidine;
 (2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(2-ethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 15 (2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 2-(diphenylmethyl)-N-(2-methoxy-5-trifluoromethoxyphenyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
 (2S,3S)-3-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzyl]amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 20 (2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(2-difluoromethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-2-phenyl-3-[2-(2,2,2-trifluoroethoxybenzyl)aminopiperidine]; and
 (2S,3S)-2-phenyl-3-(2-trifluoromethoxybenzyl)aminopiperidine.
- 25 11. A use according to claim 2, wherein the compound is selected from the group consisting of:
 cis-3-(2-chlorobenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 cis-3-(2-trifluoromethylbenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-fluorophenyl)piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-chlorophenyl)piperidine;
 30 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-methylphenyl)piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methoxyphenyl)piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-fluorophenyl)piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-chlorophenyl)piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 35 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methylphenyl)piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-fluorophenyl)piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-thienyl)piperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylazacyclo-heptane;
 3-(2-methoxybenzylamino)-4-methyl-2-phenylpiperidine;
 3-(2-methoxybenzylamino)-5-methyl-2-phenylpiperidine;
 40 3-(2-methoxybenzylamino)-6-methyl-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-1-(5-carboethoxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-1-(6-hydroxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 45 (2S,3S)-1-(4-hydroxy-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-1-(4-oxo-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 cis-3-(5-fluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 50 (2S,3S)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-hydroxybut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 cis-3-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 cis-3-(2-methoxynaphth-1-ylmethylamino)-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-1-(5-N-methylcarboxamidopent-1-yl)-2-phenylpiperidine;
 55 (2S,3S)-1-(4-cyanobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-1-[4-(2-naphthamido)but-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-1-(5-aminopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;



Industria y Comercio
PERINTENDENCIA
SECTOR REDES DE INVESTIGACIÓN



96
102

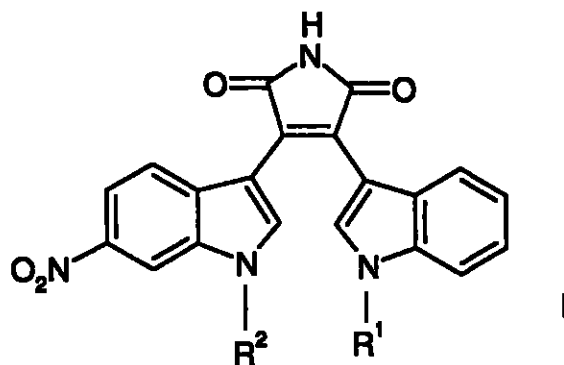
(2S,3S)-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 cis-3-(3,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 cis-3-(4,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 cis-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-2-phenylpiperidine;
 cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-2-phenylpiperidine;
 cis-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
 cis-2-phenyl-3-[2(prop-2-yloxy)benzylamino]piperidine;
 cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-methoxyphenyl)piperidine hydrochloride;
 cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-methoxyphenyl)piperidine dihydrochloride;
 cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-chlorophenyl)piperidine dihydrochloride;
 3-(2-methoxybenzylamino)-2,4-diphenylpiperidine;
 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpyrrolidine;
 (2S,3S)-3-(5-ethyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(5-n-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-n-propylbenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(5-*tert*-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
 (2S,3S)-3-(5-*tert*-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine; and
 (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-phenylbenzyl)amino-2-phenylpiperidine.

12. The use of a compound for the manufacture of a medicament useful for treating or preventing emesis in a mammal, where the compound is selected from the group consisting of: (2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
 (2S,3S)-N-(5-*tert*-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
 (2S,3S)-N-(5-methyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
 (2S,3S)-N-(5-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
 (2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
 (2S,3S)-N-(5-*sec*-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
 and
 (2S,3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

13. A use according to claim 3, wherein the compound is selected from the group consisting of:
 (3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;
 (3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-2-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-*sec*-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

CLAIMS

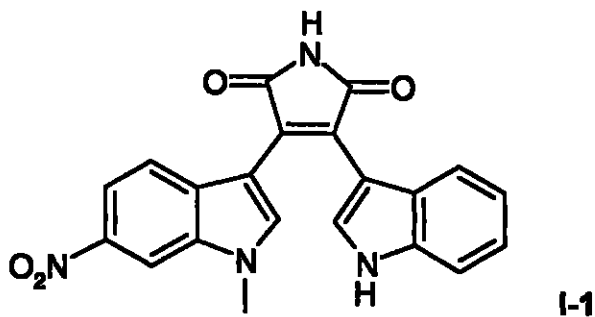
1. A compound of formula



wherein R^1 is hydrogen and R^2 is methyl or
 R^1 is methyl and R^2 is hydrogen or
 R^1 is hydroxymethyl and R^2 is methyl

as well as pharmaceutically acceptable prodrugs or pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound of claim 1 of the formula



and pharmaceutically acceptable prodrugs or pharmaceutically acceptable salts of said compound.

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid; and

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid.

14. The use of a compound for the manufacture of a medicament for treating or preventing emesis in a mammal, where the compound is a substance P receptor antagonist, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- **Clarity (Art.6 PCT)**

Applicant needs to put the sequence definition of e.g. claim 5 into claim 1.
Definition of subject-matter by function and parameters is only rarely possible
where no other reasonable options are available. This is not presently the case.

Claim 3 - spelling

Claim 5 should not be dependent on 4 since claim 4 is basically very narrow and
claim 5 attempts to broaden the claimed subject-matter again.

- - 05628

05628

t = tiempo medio
 λ = factor de forma de la partícula
 μ = viscosidad del fluido
 ρ = densidad
 ρ_s = densidad del sólido
 ϕ = ángulo de fricción interna

abndice i: indica propiedad referida al componente i.

BIBLIOGRAFIA

1. C. Van Heerden, D. Nobel y D. W. Krevolin, *Chem. Eng. Sci.*, **1**, 37 (1951).
2. P. R. Johnson, *U.S. Patent 2,585,469* (1952).
3. J. Kozney, *Sitz. Akad. Wiss. in Wien*, **136a**, 217 (1927).
4. M. Lave, *Chem. Eng. Progr.*, **44**, 619 (1948); **47**, 39 (1951).
5. O. P. Agarwal y J. A. Storrow, *Chem. Ind., London*, 278 (1951).
6. R. Andrieu, *Thèse, University of Nancy, Francia* (1956).
7. H. Krumm, *Chem. Eng. Sci.*, **1**, 35 (1951).
8. G. L. Matheson, W. A. Herbat y F. H. Holt, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 1104 (1949).
9. R. H. Wilhelm y M. Krawuk, *Chem. Eng. Progr.*, **44**, 201 (1948).
10. F. A. Zenz y D. F. Othmer, *Fluidization and Fluid — Particle Systems*, Ed. Reinhold, N. Y. (1960).
11. A. J. Baer y J. Klassen, *Can. J. Research*, **F28**, 287 (1950).
12. P. C. Carman, *Trans. Inst. Chem. Engrs. (London)*, **15**, 150 (1937).
13. S. Ergun, *Chem. Eng. Progr.*, **48**, 89 (1952).
14. J. Furukawa y T. Ohmura, *Chem. High Polymers (Tokio)*, **8**, No. 2, 111 (1951).
15. R. S. Yagi y T. Shirai, *Chem. Eng. (Tokio)*, **16**, 2 (1952).
16. S. Yagi e I. Muchi, *Ibid.*, **16**, 307 (1952).
17. H. Verwey, *Appl. Sci. Research*, **A2**, 155 (1950).
18. R. Jottrand, *J. Appl. Chem. (London)*, **2**, Supl. Issue, 817 (1952).
19. F. Zenz y N. A. Well, *A. I. Ch. E. J.*, **4**, 472 (1958).
20. F. Zenz, *Petr. Refiner*, **36**, No. 7, 175 (1957).
21. K. Ridgway y E. Segovia, *Mfg. Chemist Aerosol News*, **37**, No. 12, 39 (1956).
22. J. P. Richardson y W. N. Zaki, *Trans. Inst. Chem. Engrs. (London)*, **32**, 35 (1954).
23. J. Frantz, *Chem. Eng.*, **69**, 161 (1952).
24. L. J. Jolley y J. E. Stanton, *J. Appl. Chem. (London)*, **2**, Supl. Issue, 862, 868 (1952).
25. W. Lewis, E. R. Gilliland y W. C. Bauer, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 1104 (1948).
26. R. D. Moore, *Chem. Eng. Progr.*, **47**, 199 (1951); **51**, 1170 (1955).
27. P. H. Finckbeck y F. Popper, *Chem. Eng. Sci.*, **6**, 57 (1956).
28. D. E. Wuster, *U. S. Patent 2,648,608* — 2,997,241.
29. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **48**, 451 (1956).
30. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **49**, 89 (1960).
31. R. E. Singler y W. Lowenthal, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 168 (1961).
32. M. W. Scott, H. A. Lieberman y A. S. Rankell, *Ibid.*, **53**, 314 (1964).
33. S. R. Tully y M. A. T. Coquerel, *Trans. Inst. Chem. Engrs.*, **39**, 195 (1961).
34. B. S. Malone, *Thesis, University of London* (1963).
35. P. Reboux, *Phénomènes de fluidisation*, Association Française de Fluidisation (1954).
36. E. R. Gilliland y E. A. Mason, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 1191 (1949); **44**, 216 (1952).

Cristalización

AURELIO R. HERNANDEZ

30.1 ESTADO CRISTALINO

Definimos un cristal como una partícula homogénea de sólido, en donde los elementos químicos constitutivos, átomos, moléculas o iones, están dispuestos según-escamas en el espacio que se repiten regularmente, formando un retículo característico que puede ponerse en evidencia, por ejemplo, por técnicas de difracción con rayos X. Es así que el cristal aparece como la forma más organizada de la materia no viva. Una sustancia cristalina puede corresponder a uno de los siguientes cinco tipos, de acuerdo a las uniones que mantienen en sus posiciones dentro de la red espacial a las partículas elementales:

---Cristales metálicos, formados por átomos de los elementos electropositivos, unidos por fuertes enlaces interatómicos de tipo electrostático, con gran movilidad de electrones (iones positivos-electrones libres). Esa movilidad (vapor o caldo de electrones) les confiere excelentes propiedades conductoras del calor y de la electricidad. En las aleaciones metálicas, que no siguen las reglas de la valencia, puede haber o no una definida orientación de los átomos de cada componente.

Operación unitaria de gran importancia por la cada vez mayor cantidad de productos cristalinos que la industria elabora. Desde la producción clásica de azúcar, sal de cocina, fertilizantes, materiales cerámicos, productos farmacéuticos, hasta los campos actuales en desarrollo de metalurgia, electrónica, estado sólido, virología, son ejemplos de aplicación de los fundamentos de la cristalización. Si bien hasta el presente, en los procesos de equipos se recurre en alta medida a técnicas empíricas, es de esperar que un esclarecimiento de los principios involucrados, conduzca a avances espectaculares y necesarios en esta operación.

Cristalización puede tener lugar a partir de soluciones, sólidos fundidos o vapores. Cualquiera sea el proceso, el cristal formado es más puro que la fase homogénea en donde se originó, de ahí su importancia como técnica de separación y purificación de componentes. Es posible así conseguir puras de cerca al 100% aun para componentes en mezclas de propiedades muy semejantes (separación de isómeros) a temperaturas relativamente bajas (materiales termoestables).

Vamos a considerar sólo la cristalización a partir de soluciones, por corresponder más específicamente a nuestra área y ser el caso de mayor difusión en la industria.

704
98

transmisivos son, otros, fuertemente electropositivos, como sucede en la sal común. Siguen las reglas de la valencia y los iones resultantes son los que forman el retículo cristalino, manteniéndose unidos por potentes fuerzas electrostáticas (tipo Coulomb). Pueden incluir agua de cristalización y fundidos son buenos conductores de la electricidad.

Las combinaciones que resultan de combinar tales tres longitudes de ejes y los ángulos constantes entre caras, permiten reducir las treinta y dos clases de simetría cristalina, que Haase describió en 1930, a sólo siete sistemas cristalográficos, que son los siguientes (ver Fig. 30.1 y Cuadro 30.1):

- A. Sistema triclínico (anórtico): tres ejes de distinta longitud, ángulos distintos, ninguno de 90°.
- B. Sistema monoclinico: tres ejes de distinta longitud, dos en ángulo recto y al tercero inclinado respecto de los otros dos.
- C. Sistema ortorrómbico (rómbrico): tres ejes de distinta longitud perpendicular entre sí.
- D. Sistema romboédrico (trigonal): tres ejes de igual longitud, igualmente inclinados, ángulos iguales entre sí y distintos de 90°.
- E. Sistema tetragonal: tres ejes perpendiculares entre sí, dos iguales en longitud y distintos al tercero.
- F. Sistema hexagonal: único sistema con cuatro ejes de simetría. Tres ejes iguales a 60° uno de otro, en un mismo plano. Un cuarto eje perpendicular a los anteriores y de distinta longitud.
- G. Sistema cúbico (regular): tres ejes de igual longitud, perpendiculares entre sí.

Que una sustancia cristalina en el sistema cúbico, no quiere decir que la forma con que se presentan sus cristales sea la de un cubo. El macrocristal que observemos podrá ser un cubo, una aguja, una placa, o una lámina, o incluso un agregado o racimo de cristales imperfectos. Esa disposición final, resulta de un crecimiento relativo distinto para las diferentes caras, tipo de crecimiento que es característico de cada material. Pero, prolongando adecuadamente dichas caras, encontraremos que la simetría que resulta es la correspondiente al sistema cúbico, esto es, tres ejes de igual longitud relativa, perpendiculares entre sí.

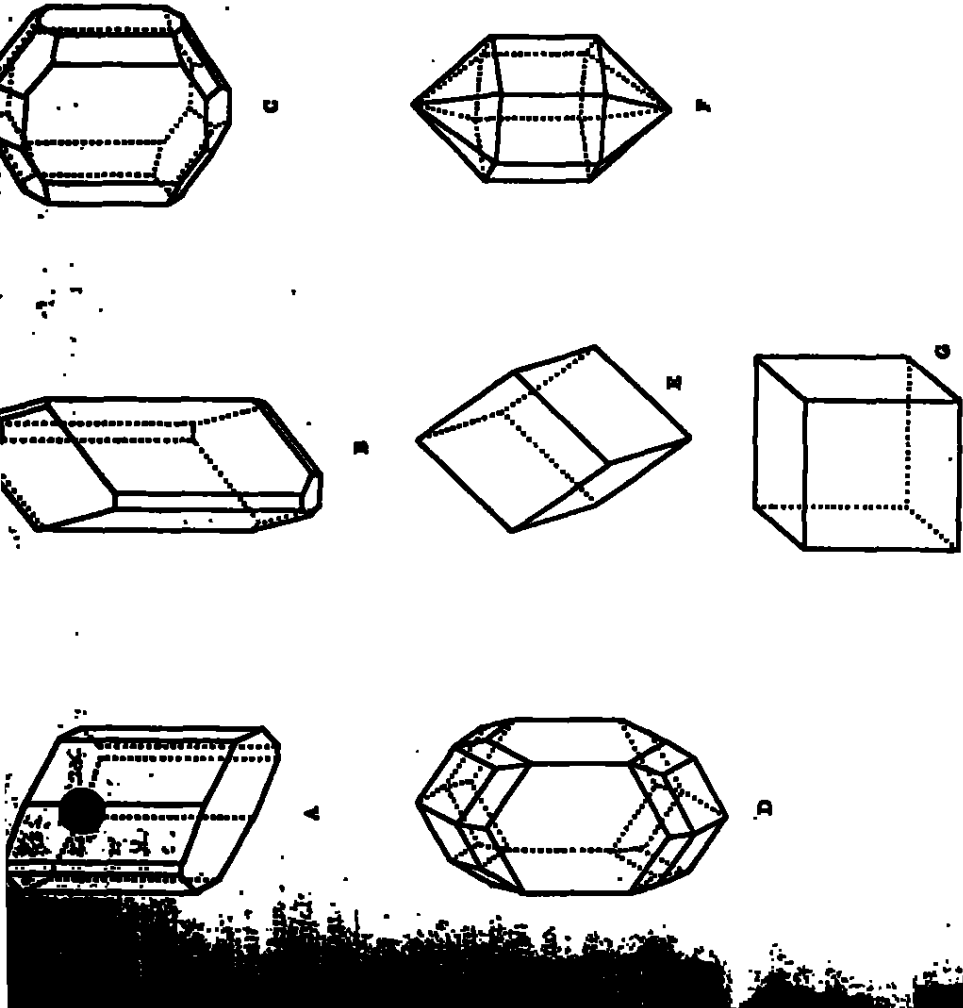


Fig. 30.1. Sistemas cristalográficos. A = triclínico; B = monoclinico; C = ortorrómbico; D = tetragonal; E = romboédrico; F = hexagonal; G = cúbico.

CUADRO 30.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS SISTEMAS CRISTALOGRAFICOS

SISTEMA	PARAMETROS CRISTALINOS	
	LONGITUDES AXIALES	ANGULOS CRISTALINOS
Cúbico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Tetragonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Ortorrómbico	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Romboédrico	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$
Monoclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta = \gamma = 90^\circ$
Triclínico	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
Hexagonal	$a = b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 120^\circ$

EJEMPLOS

NaCl - SnCl - CsCl - Cu
 SnO₂ - Sn
 K₂SO₄ - I₂
 Al₂O₃ - As - Bi
 KClO₃ - S
 CuSO₄ · 5 H₂O
 SiO₂ (cuarzo) - Berilo

— **Cristales de valencia**, formados por combinaciones de los elementos livianos del medio de la Tabla Periódica, como sucede en los carburos y en el diamante. Siguen las reglas de la valencia y están fuertemente unidos por pares de electrones compartidos (covalencia). Ello les confiere gran dureza, pobres clivajes, baja conductividad eléctrica y altos puntos de fusión.

— **Cristales moleculares**, formados por átomos inertes (gases raros) o por moléculas de órbitas exteriores completas (compuestos orgánicos) débilmente unidos por fuerzas residuales del tipo de Van der Waals. Son blandos, con bajos puntos de fusión y no siempre siguen las reglas de la valencia.

— **Semiconductores**, incorporan con facilidad determinadas impurezas, lo que les confiere propiedades particulares muy interesantes que han encontrado aplicación tecnológica (caso del Ge y del Si-transistores-transistor).

30.2. SISTEMAS CRISTALOGRAFICOS

Los cristales pueden presentarse en gran variedad de formas. Para cada sustancia definida, sus cristales presentan caras que, independientes de su tamaño relativo, forman entre ellas ángulos constantes y característicos. En esa constancia de ángulos se basa el sistema de clasificación cristalográfica (Ley de Haüy).

Se elige un sistema de ejes de simetría, generalmente tres, como intersección de tres planos característicos del cristal. Esos tres ejes, al ser cortados por un cuarto plano nos dan tres segmentos, cuyas medidas re-

30.1 FUNDAMENTOS TEORICOS

Como en todo proceso de transferencia de materia entre fases, la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento. Esto exige que se alcance una cierta sobresaturación, o sea que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponde a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación, va a depender del tipo de sistema que consideremos. Podrá ser:

- a) por eliminación de solvente (concentración de la solución por evaporación);
- b) disminución de la temperatura (enfriamiento);
- c) agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de

alcohol a soluciones de sales inorgánicas).

A. Solubilidad y Sobresaturación

Ostwald propuso por primera vez el término "sobresaturación" introduciendo así mismo los conceptos de "estado metastable" y "labilidad" al exponer su teoría de la formación y crecimiento de cristales.

La solubilidad de un soluto en un solvente, a distintas temperaturas, da lugar a la curva de saturación o de solubilidad, en diagramas de concentraciones versus temperaturas. Tales curvas de equilibrio presentan formas diferentes para sustancias distintas y de su observación se puede inferir el grado de dependencia de la solubilidad respecto de la temperatura para cada sustancia. En general, esa relación no se obtendría sin recurrir a determinaciones experimentales que permitan el trazado de las curvas correspon-

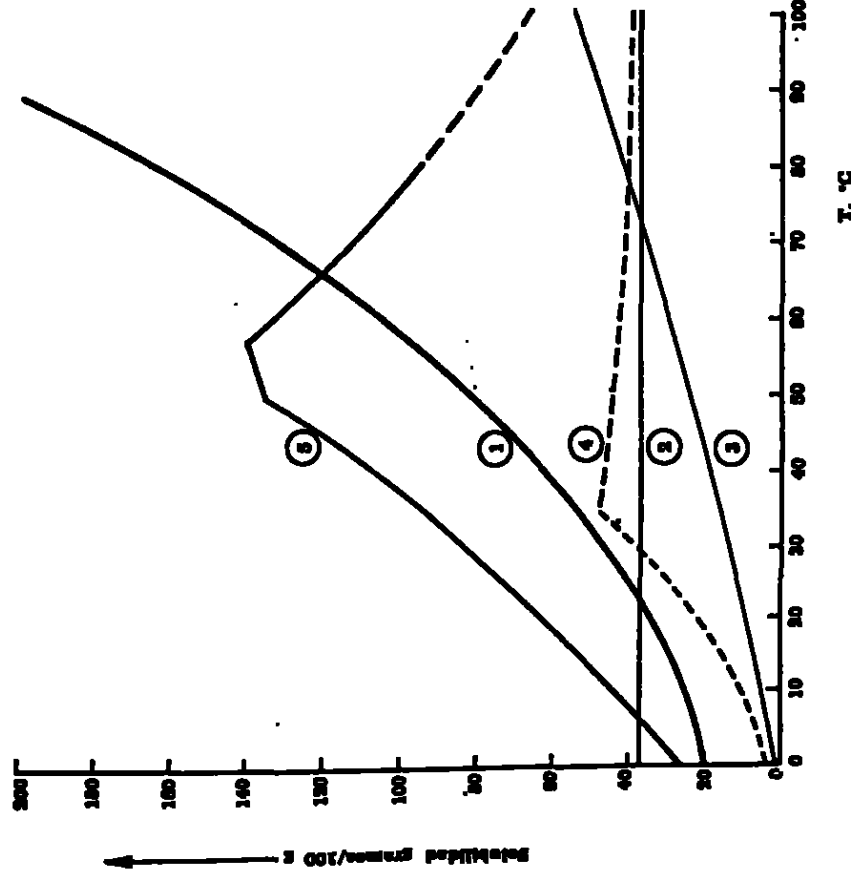


Fig. 30.1. Curvas de solubilidad. 1. KNO_3 ; 2. $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$; 3. NaCl ; 4. KClO_3 ; 5. $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

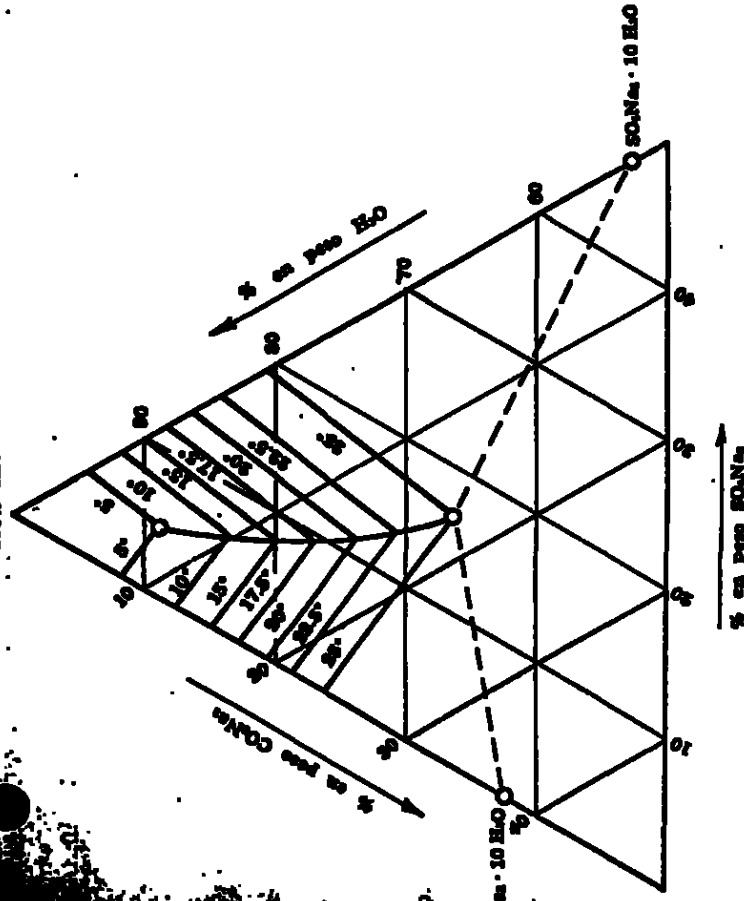


Fig. 30.2. Solubilidad del sistema $\text{Na}_2\text{CO}_3 - \text{Na}_2\text{SO}_4 - \text{H}_2\text{O}$. Diagrama triangular.

dientes. Por otra parte, es evidente que el crecimiento de tales diagramas es imprescindible para elegir la técnica correcta de preparar la cristalización del soluto.

Al podemos ver en la Fig. 30.2 que el crecimiento de la solución para cristalizar CaNa disueltos, probablemente no es económico, en tanto, el sería la técnica indicada para el NO_3K .

Cuando se trata de sistemas con tres componentes o sistemas multicomponentes que pueden considerarse como si fueran sólo uno, los datos de solubilidades mutuas se presentan generalmente en forma de diagramas triangulares. Sobre cada lado se llevan las concentraciones de un componente y los vértices corresponden a componentes puros. Las mezclas binarias están ubicadas sobre los lados, y todo punto interior del triángulo corresponde a un sistema ternario. A tales diagramas son de aplicación los esquemas de edición o sustracción de fases o corrientes, según la regla de la palanca o del centro de gravedad, lo que permite técnicas gráfi-

cas de resolución de problemas de cálculos de diseños industriales en forma elegante y rápida (ver Fig. 30.3).

La teoría de Ostwald (57) y los trabajos confirmatorios de Miers (48) parecen llevar al siguiente esquema para el proceso de cristalización.

En sistemas de sustancias en disolución, el solvente aparece con una cierta capacidad de sobresaturación, lo que hace que la formación y crecimiento de cristales no tenga lugar a partir de la solución, no bien se exceda el valor de saturación. Es necesario alcanzar un cierto grado de exceso respecto a ese valor de solubilidad, teóricamente mínimo, para que el fenómeno de cristalización se produzca. Es posible así, encontrar valores de sobresaturación a cada temperatura, para todo sistema soluto-solvente, de manera tal que se puede representar en el diagrama temperatura-concentraciones (Fig. 30.4) una curva llamada de sobresaturación, aproximadamente paralela a la de solubilidad. Esa curva nos indica que no habrá formación de cristales en la solución considerada, hasta

lidez a los postulados de Detwally-Miers, el esquema descrito es útil como representación simplificada del comportamiento de soluciones (3, 16, 27, 28, 29, 30, 30).

B. Nucleación—Formación de Centros de Cristalización

En el proceso de cristalización se pueden diferenciar dos etapas fundamentales:

- Nucleación o formación de gérmenes o centros de cristalización.
- Crecimiento de dichos núcleos para formar el macrocristal.

Ambos procesos estarán ocurriendo simultáneamente, pero, para clarificar el problema, comenzaremos por considerarlos por separado (10, 14, 25, 30).

Entendamos por nucleación la formación, a partir de una fase homogénea metaestable, de las más pequeñas partículas capaces de permanecer estables y continuar creciendo en tamaño. Partículas de menor tamaño que los núcleos se disolverán en la solución. El mecanismo es el mismo para la formación de núcleos a partir de una solución, de un sólido fundido, o bien de vapores condensados. Precisamente, muchos de nuestros conocimientos actuales, que aplicamos a cristalización en soluciones, han resultado de estudios efectuados sobre sustancias fundidas y vapores en condensación (lluvia artificial). La nucleación podrá ser espontánea o indu-

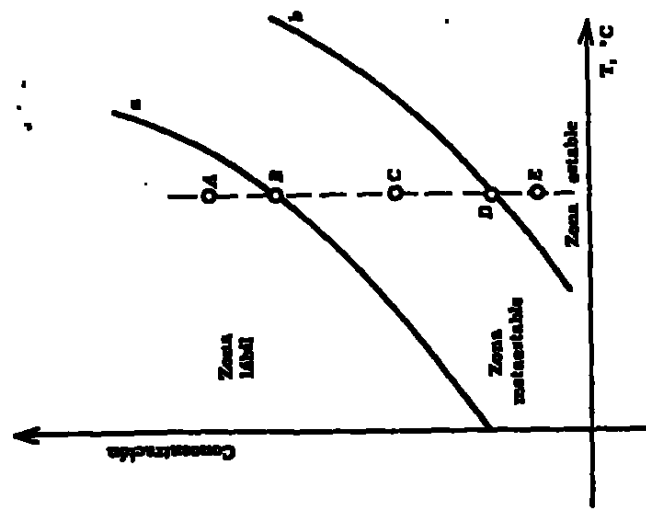


FIG. 30.4. Curva de sobresaturación. Diagrama temperatura/concentración. a, límite de saturación; b, límite de metaestabilidad.

que la temperatura o la concentración no se modifiquen de manera de sobrepasar dicha curva de sobresaturación y penetrar en la región lábil. Entre ambas curvas, la de solubilidad y la de sobresaturación, se extiende la zona metaestable, tal que todo punto dentro de ella, como el C, representa un sistema metaestable que no cristalizará el soluto, pero, que permitirá el crecimiento de cristales que se le adicionen (sombra de cristales). Los puntos incluidos en la zona lábil, como el A, corresponden a sistemas inestables que, espontáneamente, generarán núcleos, disminuyendo la concentración hasta el valor correspondiente al punto D al cabo de un cierto tiempo. Como ya se dijo antes, sistemas representados por los puntos D (saturación) o E (no saturación) no darán lugar a la formación ni crecimiento de cristales.

Si bien se ha demostrado últimamente que los límites de sobresaturación, para un determinado sistema pueden variar con las condiciones externas, como ser temperatura inicial, valor del pH, intensidad de agitación, viscosidad de la solución, grado de impurezas, etc., lo que ha restado algo de va-

La primera se da raramente y pareciera ser que, variaciones fortuitas de concentración, temperaturas en escala molecular, inducir una nucleación podemos referir a alguno de los siguientes métodos:

—Impacto mecánico, como resultado de choques entre cristales e inclusiones por efecto de ondas ultrasónicas, o por efecto de choques entre cristales y cristales estallidos debidos a cristales impuros o agregados, a impurezas sólidas incorporadas al sistema, ya sea, por métodos o microscópicos, y a sólidos: permutantes o entrapados en las paredes del recipiente.

—Presiones locales de concentraciones elevadas por deficiente agitación o evaporación superficial.

—Trabajo necesario para la formación de un núcleo cristalino puede obtenerse a partir de la fórmula de Gibbs [1] considerando el aumento de superficie que se produce:

$$W = \frac{1}{2} \Sigma (\sigma \cdot A) \quad [1]$$

—Energía superficial de una cara del cristal es la energía de todas las caras del cristal.

—Cuando W es muy grande, la solución no se cristaliza; si W es baja, aumenta la probabilidad de formación de núcleos (1).

—Derivando de esta ecuación de Gibbs, La (30, 40) ha derivado una expresión que permite calcular el cambio en energía libre, ΔG , que se produce por la formación de núcleos de radio r:

$$\Delta G = 4 \cdot \pi \cdot r^2 \cdot \sigma - \frac{4}{3} \pi r^3 \cdot \Delta c \quad [2]$$

—La Fig. 30.5 es la representación gráfica de esta ecuación y muestra un mínimo que corresponde al valor de r, (radio crítico del núcleo). Si el agregado de partículas elementales alcanza a sobrepasar este valor de r, en tamaño, se producirá espontáneamente un crecimiento, ya que

G. También es cierto que, a partir de r, y yendo hacia la izquierda, a valores menores para r, la energía libre baja (redisolución del núcleo).

La conclusión más importante que obtenemos de la gráfica de la Fig. 30.5 es que el núcleo debe sobrepasar un cierto valor crítico mínimo para hacerse estable y dar lugar, por crecimiento, a la aparición de cristales. Además, tanto mayor es la sobresaturación, menor el tamaño del núcleo crítico, como muestra la curva S_2 (51, 54, 55, 55, 56).

Las mismas conclusiones se obtienen a partir de la ecuación de Lord Kelvin, mostrando que, en condiciones similares, la presión de vapor de superficies convexas es mayor que la de superficies planas:

$$P_r = P_0 + \frac{2 \cdot \sigma \cdot \rho_v}{r \cdot \rho_l} \quad [3]$$

siendo:

- P_r = presión de vapor en superficies convexas de radio r
- P_0 = presión de vapor en superficies planas
- σ = tensión superficial
- ρ_v, ρ_l = densidades del vapor y del líquido

Esto resulta porque las moléculas en gotas grandes están unidas más fuertemente que en las gotas pequeñas, por lo que los agregados mayores tienden a continuar creciendo a expensas de los pequeños.

Si bien esto supone que nunca se podrían formar gotas pequeñas, en la realidad siempre se producirán heterogeneidades localizadas, suficientemente grandes en escala molecular, como para dar lugar a la aparición de cierto número de núcleos.

Lo mismo se aplica al caso de soluciones y núcleos cristalinos.

La expresión de Lord Kelvin permite llegar a la siguiente, propuesta por Frankel [4] que da el trabajo de nucleación, verdadera barrera energética a superar para que la formación de núcleos tenga lugar:

$$\Delta W = \frac{16 \cdot \pi \cdot \sigma^3 \cdot V_m}{3 \cdot n \cdot R \cdot T \cdot \ln S}$$

FIG. 30.5. Energía libre de nucleación.

