

711 Nombres y Apellidos o Razón Social

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

No. de identificación

Representante Legal (Personas Jurídicas)

País de Domicilio

Alemania

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

D 65216 Ingelheim am Rhein

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carretera 4 No. 72 35

Ciudad

Bogotá Colombia

Teléfono

3 47 36 11

1721 Nombre del Inventor(es)

1 Dr. ROLF DACH

Identificación

Dirección

1 - Kreuzweg 10 55435 Gau-Algesheim, Alemania

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

1541 Título de la Invención

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE HIDROCLORURO DE
EPINASTINA EN LA MODIFICACIÓN CRISTALINA DE ALTO PUNTO
DE FUSIÓN

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

DE

Convenión de París

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo 10903 801 061 6 RCB/mrh ID 316

1511 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AG 41 34/55, 34/4188

2 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de hidrocloreuro de epanistina en la modificación cristalina de alto punto de fusión

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva <i>por v/r de \$605.000 =</i> | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina | |
| Copla de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista | |
| Copia certificada de la primera solicitud <i>Alemania No 199584605</i> | ☒ |
| Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios <i>(1 pág)</i> | ☒ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

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

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC

438 019 de Usaquén

T.P No. 31 929

Procedimiento para la preparación de epinas-
tina en la modificación cristalina de fusión

5 La invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de hidrocloreuro de epinasina en la modificación
cristalina de alto punto de fusión

Antecedentes de la invención

10 El compuesto epinasina (3-amino-9,13b-dihidro-1H-
-dibenz-[c,1]imidazol[1,5-a]azepina) pertenece al grupo de
las 2-aminoimidazolinas y representa una sustancia terapéuti-
camente eficaz que se distingue, ante todo, por su efect
antitáctico y antihistamínico (documento EP 35749)

15 A partir del estado de la técnica son conocidos procedi-

mientos para la preparación de hidrocloreuro de epinasina En
el documento EP 35749, el hidrocloreuro de epinasina se ob-
tiene por precipitación a partir de una solución metanólica
con éter El documento DE 41 02 148 da a conocer la formación
de hidrocloreuro de epinasina por reacción de la base de epi-
nasina libre con HCl libre en dimetilformamida Los procedi-

mientos para la preparación de hidrocloreuro de epinasina
conocidos por el estado de la técnica, precedentemente men-

25 cionados, presentan no obstante inconvenientes Así, mediante
los procedimientos mencionados, el hidrocloreuro de epinasina

no siempre se puede preparar en forma pura o resulta en dife-
rentes modificaciones cristalinas y este respecto, es c no-
cada una modificación que funde a aproximadamente 250° a

30 263°C (modificación cristalina de bajo punto de fusión), y
otra que funde a aproximadamente 275-281°C (modificación
cristalina de alto punto de fusión) Mediante el empleo de

álcoholes, propuesto en el documento EP 35 749, en la pre-
cipitación de hidrocloreuro de epinasina se produce una
pérdida de calidad por una descomposición paulatina del
producto El producto contiene en el caso de este procedi-
35 miento, también de acuerdo con DSC (DSC = calorimetría por

5 de dimetilformamida que, en virtud de su elevado punto de fusión, en el secado sólo puede ser eliminado del producto del procedimiento a elevadas temperaturas. Esto conduce a que el producto comience a fundirse en parte y que se colorea. También requiere, para el secado a gran escala técnica, un gasto de energía indeseablemente elevado por último, la dimetilformamida se clasifica como dañina para la concepción, de modo que se ha de evitar, bajo cualquier concepto, su presencia en un medicamento.

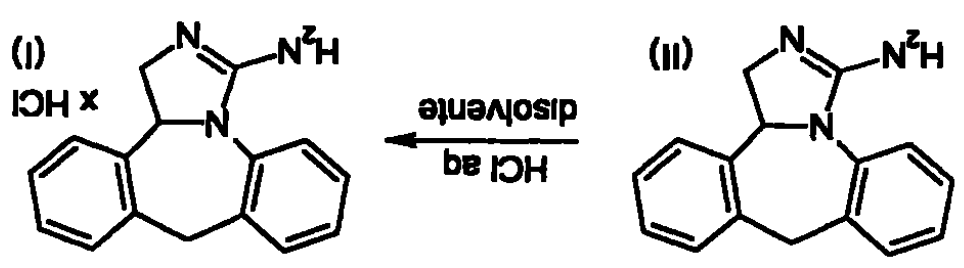
Es misión de la presente invención poner a disposición un procedimiento para la preparación de hidrocloruro de epinasina en el que se eviten los inconvenientes que se manifiestan en los procedimientos conocidos por el estado de la técnica.

20 Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de hidrocloruro de epinasina (fórmula I) (hidrocloruro de 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenzo-[c,f]imida-20[1',5-a]azepina) en la modificación cristalina de alto punto de fusión partiendo de base de epinasina (II) según el

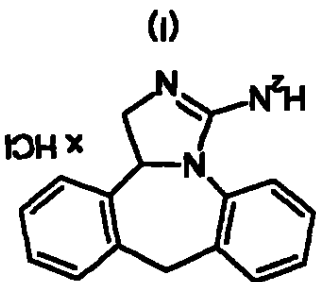
(Esquema 1)

Esquema 1

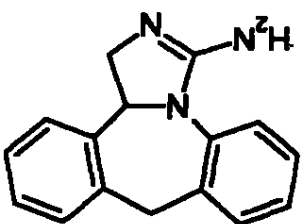


Es otra más de la presente invención poner a disposición un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de epinasstina en la modificación cristalina de alto punto de fusión. En relación con la utilización farmacéutica de hidrocloreto de epinasstina en unión con las prescripciones legales para el control de calidad de productos farmacéuticos es forzosamente necesario que medicamentos con contenido en hidrocloreto de epinasstina contengan este principio activo sólo en una única modificación cristalina.

El procedimiento de acuerdo con la invención se refiere a la preparación de hidrocloreto de epinasstina de la fórmula (I)



mediante un procedimiento caracterizado porque comprende las siguientes etapas - una primera etapa, en la que base de epinasstina de la fórmula (II)



se suspende en agua y, mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso, se disuelve a un valor

del pH = 7,

- una segunda etapa, en la que la solución acuosa, a la que se puede acceder a partir de la primera etapa, se extrae con un disolvente orgánico, no miscible con agua y, a continuación, se separa el agente de extracción y

- una tercera etapa, en la que el producto de la fórmula (I) se precipita a partir de la solución acuosa, a la que se puede acceder a partir de la segunda etapa, mediante adición de ácido clorhídrico a un valor del pH = 6, y se seca

De acuerdo con la invención, se procede de manera preferida como sigue en una caldera de reacción adecuadamente dimensionada se suspende base de epinaestina (II) en agua y se disuelve entre 20 y 90°C, preferiblemente de 40 a 80°C, de manera particularmente preferida 50 hasta 70°C mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso a un valor del pH que no debería rebasar por abajo el valor de 7. En este caso, se ha de tener cuidado de ajustar con precisión el valor del pH en un valor ácido, de modo que la base de epinaestina (II) se disuelva en agua, pero el valor del pH permanezca siendo a pesar de ello lo suficientemente básico de modo que el hidrocloruro de epinaestina (I) no precipite todavía preferiblemente, el valor del pH de la solución se encuentra entre 7,5 y 9, preferiblemente particularmente un valor del pH de 8

El ácido clorhídrico se emplea preferiblemente en forma concentrada, entendiéndose bajo la expresión "forma concentrada" una solución acuosa a aproximadamente el 32% en pes

La solución, así obtenida, se extrae a continuación con el disolvente orgánico no miscible con agua como disolventes se adecuan, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, éteres tales como, por ejemplo, éter etílico de ácido acético o éter butílico de ácido acético, éteres tales como dimetil-éter u otros disolventes orgánicos conocidos por el estado de la técnica para la extracción de fases acuosas

5

Preferiblemente, se emplean ésteres orgánicos, de manera muy particularmente preferida acetato de butilo.

La solución se extrae al menos una vez, de preferencia varias veces con el disolvente orgánico. Después de separar el disolvente orgánico, los restos remanentes del disolvente orgánico se eliminan de forma azeótropa en la fase acuosa por destilación. Por lo tanto, como disolventes orgánicos para la extracción se prefiere utilizar aquellos que se puedan eliminar a partir de agua mediante destilación azeótropa.

A la solución acuosa, así obtenida, se añade en caliente carbón activo que, después de algún tiempo, se separa por filtración preferiblemente, la mezcla se agita a una temperatura de $\approx 50^{\circ}\text{C}$ y 100°C durante algún tiempo, preferiblemente entre 70°C y 95°C , de manera muy particularmente preferida a 80°C hasta 90°C .

Después de la filtración, la solución transparente se entra por debajo de 50°C y se ajusta un valor del pH de ≈ 6 con ácido clorhídrico, de manera preferida ácido clorhídrico concentrado. Preferiblemente, se ajusta un valor del pH de 3 a 5, de manera particularmente preferida de 3,5 a 4,5. En este caso, la temperatura de la solución no debería rebasar por debajo de 25°C con el fin de evitar una prematura separación por cristalización del producto. Preferiblemente, la temperatura se mantiene entre 30°C y 40°C . Tan pronto como se haya ajustado el valor del pH deseado, se deja enfriar cuidadosamente con agitación la solución, preferiblemente hasta aproximadamente 20°C . Después de algunos minutos, el producto (I) precipita de forma espontánea bajo desprendimiento de calor que debería ser captado mediante refrigeración.

Después de finalizada la cristalización, que eventualmente puede ser acelerada y/o completada mediante enfriamiento, la masa cristalina se separa por filtración y se lava con agua. Preferiblemente, para el lavado se emplea hielo/agua a continuación, se seca el producto.

El producto en el filtrado, todavía no precipitado y

eventualmente todavía presente, se puede continuar precipitando según los métodos conocidos por el estado de la técnica

En el caso del producto obtenido por el procedimiento se trata, de acuerdo con los métodos de análisis habituales, de hidrocloruro de epinasstina (I) puro en la modificación cristalina de mayor punto de fusión

Mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se puede acceder a rendimientos del producto (I) en la modificación cristalina de mayor punto de fusión superiores a 80% del teórico

Si la pureza del producto no corresponde a los requisitos deseados, se puede repetir el procedimiento eventualmente, se repiten las últimas etapas parciales

La ventaja del procedimiento de acuerdo con la invención consiste en que, respecto al procedimiento conocido por el estado de la técnica, la dimetilformamida es completamente reemplazada por agua con ello se mejora ventajosamente la calidad farmacéutica del producto (I), ya que, entre otros, el producto no contiene trazas residuales de dimetilformamida ni de sus productos de descomposición, y el producto se puede secar a temperaturas moderadas

Experimento

Base de epinasstina (124,5 g) se suspende en una cantidad definida de agua (390 ml) y, a una temperatura de 60°C, mediante la adición de ácido clorhídrico al 32% (aproximadamente 50 ml) se ajusta a pH 8. Después de la extracción durante dos veces de la solución acuosa con acetato de butilo a 60°C (150 ml y 75 ml) y de la separación de la fase orgánica, se separa por destilación a presión normal una cantidad parcial de agua, con el fin de eliminar de forma azeotrópica el acetato de butilo restante. A continuación, se añade al residuo, aproximadamente 90°C, carbón activo (IX-Ultra, húmedo), se agita durante 30 minutos y acto seguido la solución del producto se filtra hasta quedar limpia, y el carbón

7

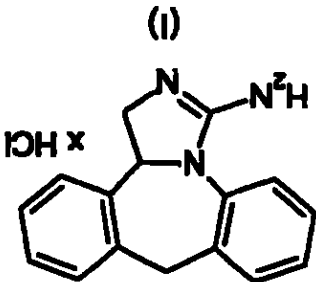
separado por filtración se continúa lavando con aproximadamente 12,5 ml de agua. En la solución filtrada hasta quedar limpia se incorpora dosis gradualmente a 30-40°C ácido clorhídrico hasta pH 3,5-4,5 (aproximadamente 1 ml), se enfría hasta 20°C y se inocula con hidrocloreto de epinasina (contenido en agua cristalina y húmedo). Al cabo de aproximadamente 5-10 min se ha formado, bajo un ligero aumento de la temperatura, una masa espesa de cristales. Para la cristalización completa se continúa agitando todavía durante aproximadamente 30-45 min a 20°C, se enfría después durante 1-2 horas hasta 0-5°C, se agita todavía durante 30 min a 0-5°C, los cristales se filtran con succión y se continúa lavando con agua enfriada con hielo (aproximadamente 100 ml).

El rendimiento asciende a 86,8% del teórico. Mediante obtención de un rendimiento posterior, se puede aumentar hasta 90% del teórico.

De acuerdo con el diagrama de DSC según la figura 1, en el caso del producto obtenido se trata de la modificación de alto punto de fusión de hidrocloreto de epinasina deseado.

INDICACIONES

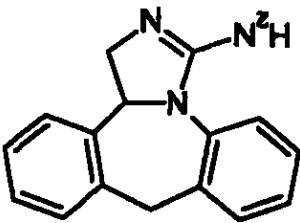
1 - Procedimiento para la preparación de hidrocloruro de epinastrina de la fórmula (I)



10

15 mediante un procedimiento caracterizado porque comprende las siguientes etapas

- una primera etapa, en la que base de epinastrina de la fórmula (II)



20

se suspende en agua y, mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso, se disuelve a un valor del pH $\approx$ 7,

30

una segunda etapa, en la que la solución acuosa, a la que se puede acceder a partir de la primera etapa, se extrae con un disolvente orgánico, no miscible con agua y, a continuación, se separa el agente de extracción y

35

una tercera etapa, en la que el producto de la fórmula (I) se precipita a partir de la solución

acusa, a la que se puede acceder a partir de la segunda etapa, mediante adición de ácido clorhídrico a un valor del pH $\approx$ 6, y se seca

2 - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la suspensión de la base de epinaestina de la fórmula (II) se mezcla con el ácido clorhídrico en la primera etapa del procedimiento a una temperatura entre 20 y 90°C, de preferencia de 40 a 80°C, de manera particularmente preferida 50 hasta 70°C

3 - Procedimiento según la reivindicación 1 6 2, caracterizado porque el valor del pH durante la primera etapa del procedimiento se encuentra entre 7,5 y 9, prefiriéndose un valor del pH de 8

4 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 6 3, caracterizado porque en la segunda etapa del procedimiento se emplea un hidrocarburo halogenado, un éter o un éster, preferiblemente éster etílico de ácido acético o acetato de butilo, de manera particularmente preferida acetato de butilo

5 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente de extracción se elimina en la segunda etapa del procedimiento mediante separación por decantación y/o eventualmente mediante destilación azéotropa

6 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque entre la segunda y la tercera etapas del procedimiento, la fase acuosa se purifica mediante carbón activo a una temperatura de 50°C y 100°C, preferiblemente de 70°C y 95°C, de manera particularmente preferida de 80°C a 90°C

7 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en la tercera etapa del procedimiento se ajusta, mediante la adición del ácido clorhídrico, un valor del pH de 3 a 5, de preferencia de 3,5 a 4,5

8 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en la tercera etapa del procedimiento, el ácido clorhídrico se añade a una temperatura de 25°C

a 50°C, de preferencia de 30°C a 50°C y, a continuación, se deja entrar la fase acuosa

9 - Hidrocloruro de epinasina en la modificación de cristalina de alto punto de fusión, con un punto de fusión de 275-281°C, preparado mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8

10 - Medicamento que contiene hidrocloruro de epinasina según la reivindicación 9

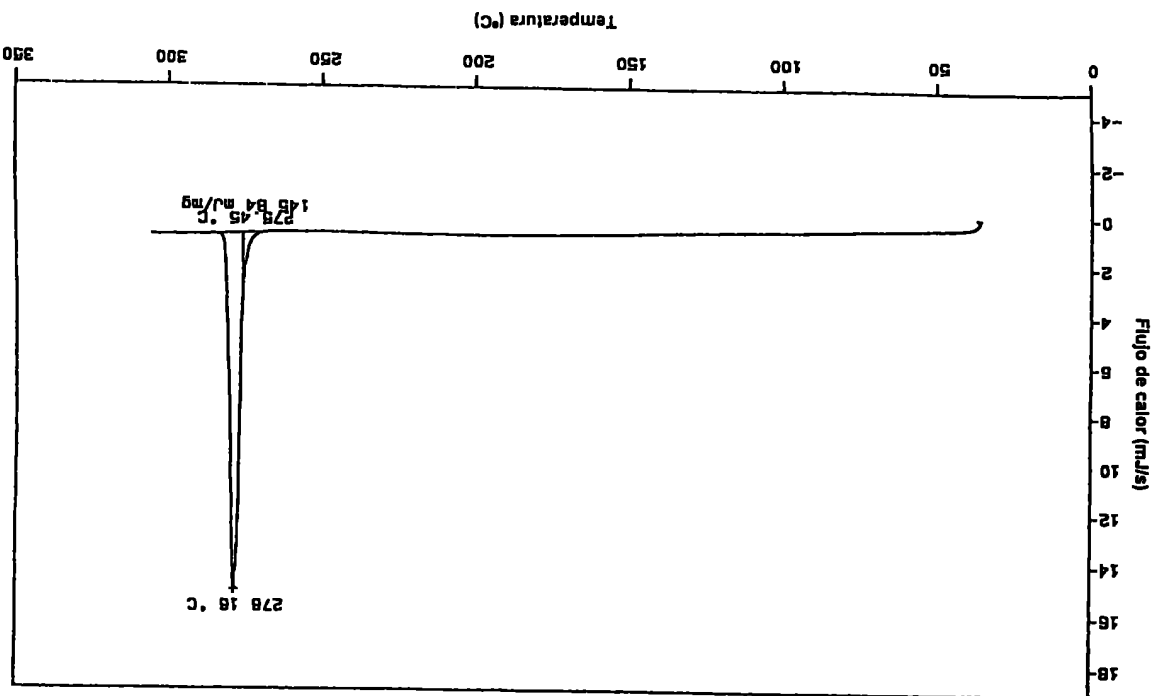
La invención se refiere a un procedimiento para la
5 preparación de hidrócloruro de epinasina en la modificación
cristalina de alto punto de fusión

RESUMEN

- 11 -

124
107

DSC



14
00569

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstendörger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main R.F.A.
Teléfono 49-69-5963050 Fax 49-69-5963080

0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA
EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Dr Hanns Paul Tutenberg ejercia las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Mainz en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular

Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la Republica Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas

Que los señores Dr Dieter Laudien y Dr Heinz Gerd Kias, quienes en su calidad de apoderados, y cuya firma fue autenticada ante el Notario señor Alfred Fuchs, son sus representantes legales en este pais

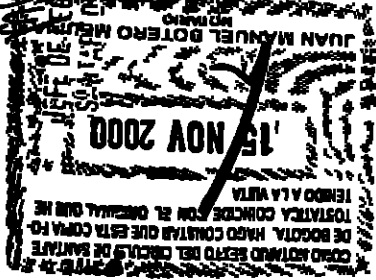
Frankfurt am Main, Abril 30, 1998

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

141058
CITA FIRMAS APARECE EN LA
DOCUMENTACION
LAS FIRMAS DE LOS

TERESITA GARCIA ROMERO
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

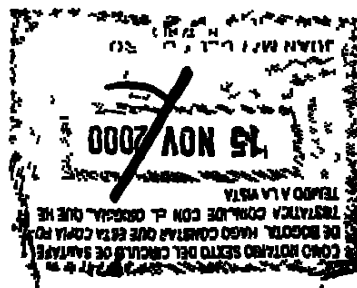
Derechos cancelados.
Impuesto de Timbre
Fondo Rotatorio
US\$ 6.00
US\$ 100.00



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

LUZ ARPIGA DE HERBER
IMADUCCION a la REPRESENTACION
R-solucion No 598 R-injusticia





74
15

Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen, Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und Symbole.
Para patentes, modelos y dibujos, marcas de fábrica y de servicios, nombres comerciales y emblemas.

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

ICH (wir) Unterteilende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Boehringer Ingelheim Pharma KG
wohnhaft in / domicilio (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany



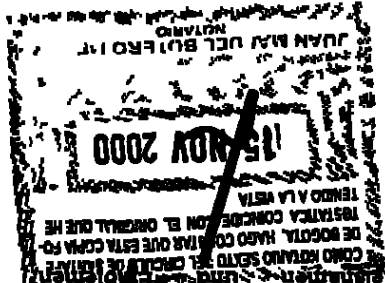
INFORMACION Y PODER

por el presente nombramos a CERMÁN CAVELLER, tpa. 632, 31929 y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes en su orden, como nros (nuestras) representantes en todos los asuntos de propiedad intelectual con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o administrativos. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero. El tercer representante suplente, en su caso, o ambas, reemplazarán su intervención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia o por Notario u otro Funcionario Público, o Consul de Colombia, en el extranjero y al ser tratada de impedimento con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la representación o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestras) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me representen ante cualesquiera entidades o personas, y ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio lemas comerciales, nombres comerciales, ensayados variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares concaídas de licencia, la tutela y en general los juicios civiles penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos.

ernane(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches CERMÁN CAVELLER (Rechtsanwaltsanwaltschaft Nr. 632), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsanwaltschaft Nr. 631), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsanwaltschaft Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsanwaltschaft Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª N° 72-35 zu meinen (unseren) Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu meinen Stellvertretern in allen Angelegenheiten, die das Gewerblliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zusatzen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bewillmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn CERMÁN CAVELLER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer Veränderung oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat in diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Abicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Veränderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters können CERMÁN CAVELLER oder aber je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerbllichen Eigentums und bei Unlaßtem Wettbewerb zu erwirken. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtssprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgewalt und Gerichten, die sich auf den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die auf die für die Angeregheiten beziehen a) Erlangung von Patenten, Erfindungen, Gebrauchsmustern, Industriearbeiten, Verbandszeichen, Warenzeichen, Dienstleistungsmarken, Werbeslogans und Handelsnamen, Marken, Dienstleistungsmarken, Warenzeichen und



Weiter →

04/866T 121924Z 25 FEB 1998/10

15 NOV 2000

Vorstandende, vor mir gefertigte Namensunterschriften von

UR NT 449 / 98

que se realicen estos hechos.

BEGLEITÜBUNG

LEGALIZACION

In/en Ingelheim am Rhein
 Boehrings Pharma KG
 ppa
 fpa
 Unterschrift *Aug*
 Dr. Laudien
 Dr. Klas

Gesehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy February 25th, 1998

[illegible]

Hierunterbezeichnungen, ihre Erneuerung, Fortsetzung, Änderung des Namens und die Eintragung von Nutzungsrechten für diese Rechte, b) Klagen wegen Unlawtem Weibchenab Verwahrungschutz, Widersprüchen und Einsprüchen verwaltungsmäßlicher und gerichtlicher Löschung Nichtkeil einwilligen Verfügungen Konzessionen von Lizenzen, der "tutele" und allgemeinen für zivil- straf- und verwaltungsmäßlichen und verwaltungsmäßlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen zu schließen, Prozessverhältnisse anzuerkennen, zurückzutreten, zu qualifizieren in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigte Personen zu genehmigen

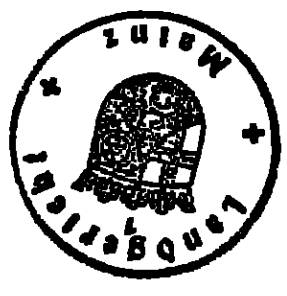
ilgung
laß sie
le die
Zweck
enden

ung der
benzen
cwerd
üchen
chung
von
und
lichten
n und
macht
oben
ragen
lichen
zu
nd die
zu



Kostenrechnung
Gebühr für Beglaubigung
Wert DM 1,00
JVKostio v 267 1967
BGBI 15 861
DM - 8 MKZ 1938
Mainz, den 1. März 1938
Amteile 1. März 1938

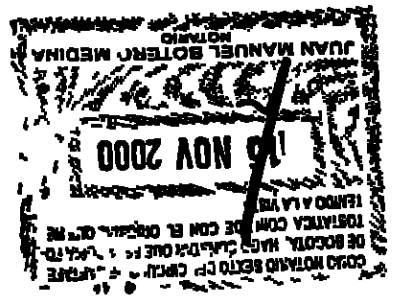
Hanns Paul Fultenberg
(Dr. Hanns Paul Fultenberg)



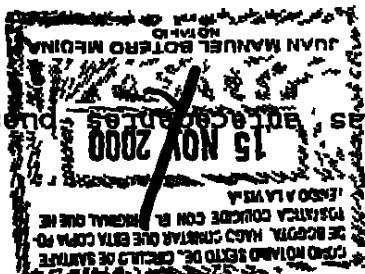
Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des bedruckten Dienst-
stempels werden hierdurch bestätigt
zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
gesetzlich befugt war
Mainz, den sechsten März
neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

210 F 1

16
15



Protocolo notarial No 891/98
Certifico la autenticidad de las firmas, antes por los señores
1 Dr Dieter Luiden, Dipl Ölmico
domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Off-Strabe 11,



RFA
Dado y firmado el 25 de febrero de 1998 en Ingelheim am Rhein,
la Carrera 4º No 72-35, Bogotá)
tpa 31929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en
CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO,
nombran como representantes y otorgan poder a favor de GERMAN
Pharma KG, domiciliada en Ingelheim am Rhein, Alemania,
Gerd Klas, obrando en nombre de la firma Boehringer Ingelheim
por medio del cual los señores Dr Dieter Luiden y Dr Heinz
(A continuación de un documento escrito en español y alemán,

mismo que la presente
identificación se sella con el sello de la traductora, lo
de un documento escrito en Alemán, el cual para su
TRADUCCION OFICIAL No 6543

17
16

2 Dr Heinz Gerd Kias, ' Dipl Qulmco

domcillado en 55599 Gau Bickelheim,

Ludwig-Jahn-Str 16

a quienes conozco en persona

Ingelheim am Rhein, 25 de febrero de 1998/Jo

Fdo firma legible

Notario

(sello redondo en tinta)

Alfred Fuche - Notario de Ingelheim am Rhein

Costas

Derechos de legalización

Valor DM 5 000)

JVKosto de 26 7 1967

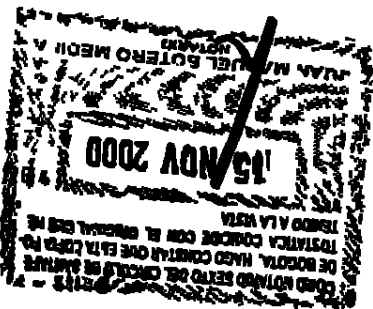
BGBI I pag 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo firma legible

Inspector



LUZ ABRIAC-DE HERBER
TRABUONA 3 in LAPNETE OFICIAL
Resolución no 599 Minjucela

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario Alfred Fuchs, de Ingelheim am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial

Mainz, 6 de marzo de mil novecientos noventa y ocho

El Presidente del Tribunal Regional

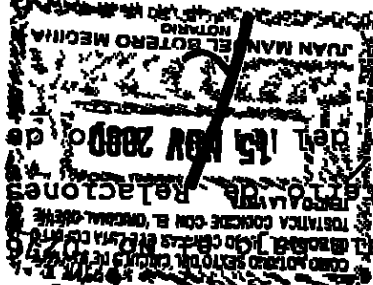
Fdo firma ilegible

(Dr Hans Paul Tüttenberg)

(sello redondo en tinta)

Tribunal Regional de Mainz

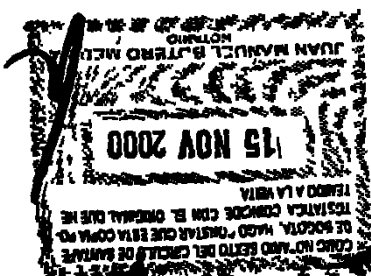
EN ESPAÑOL La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main, el 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No 141058, del 15 de mayo de 1998



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación
Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998

LUZ A... AGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 599 de 1998

19
8



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

4419119
J. E. HERRERA
CITA FISCAL MEXICO
COC. 00000000000000000000

SE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

53 JUL 15 12 11

RECEIVED
COC. 00000000000000000000



14 JUL 1998

SANITATE DE BUCURESTI

COMUNICACION CON LA SE. A. 1517 COM. 204

CO. 00000000000000000000
RECEIVED
COC. 00000000000000000000
15 JUL 1998

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO 515N
CARRERA 2 No 77 35
BOGOTÁ 8 COLOMBIA
TELEFONO (57)(1) 347 3611
TELEFAX (57)(1) 310 4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
S
D

Poderante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

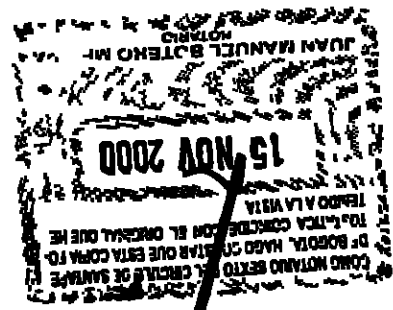
Poder conferido el 25-02-98

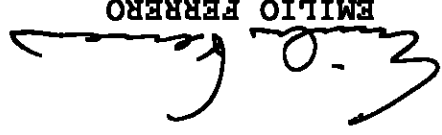
Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitucion conforme al articulo 66 delCodigo de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER
T P A No 832
C C No 2 877 924 de Bogota

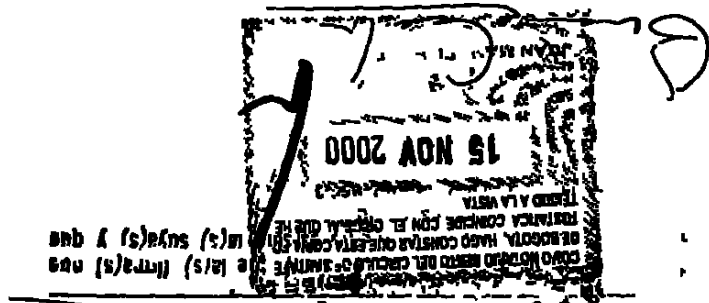


Accepto

EMILIO FERRERO
T P A No 31 929
C C No 438 019 de Usaquen

20
19


 12 02 2012
 Carlos
 E. O.

Se saca folios 22 para publicación



872 - 31929
 478819
 72682
 10 JAN 1990
 NOTARIA CEX TA DE MCC TA

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung

Aktenzeichen

199 58 460 5

Anmeldetag

3 Dezember 1998

Anmelder/Inhaber

Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim am
Rhein/DE

Bezeichnung

Verfahren zur Herstellung von Epinastine-
Hydrochlorid in der hochschmelzenden -
Kristallmodifikation

IPC

C 07 D und A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung

München, den 7 Oktober 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

J. J. J.

Seller

Verfahren zur Herstellung von Epinastine-Hydrochlorid in der hochschmelzenden Kristallmodifikation

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Epinastine-Hydrochlorid in der hochschmelzenden Kristallmodifikation

5

Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung Epinastine (3-Amino-9,13b-dihydro-1H-dibenz-[c,f]imidazol[1,5-a]-azepin) gehört zur Gruppe der 2-Aminimidazoline und stellt eine therapeutisch wirksame Substanz dar, die sich vor allem durch ihre antiallergische und antihistaminerge Wirkung auszeichnet (EP 35749)

10

Verfahren zur Herstellung von Epinastine-Hydrochlorid sind aus dem Stand der



Technik bekannt. In der EP 35749 wird Epinastine-Hydrochlorid durch Fällung aus einer methanolischen Lösung mit Ether erhalten. Die DE 41 02 148 offenbart die

15

Bildung von Epinastine-Hydrochlorid durch Umsetzung der freien Epinastine-Base mit HCl in Dimethylformamid. Vorstehend genannte, aus dem Stand der Technik bekannte Verfahren zur Herstellung des Epinastine-Hydrochlorids weisen

allerdings Nachteile auf. So ist durch die genannten Verfahren Epinastine-

20

Hydrochlorid nicht immer in Reinform darstellbar oder fällt in verschiedenen Kristallmodifikationen an. Diesbezüglich bekannt ist eine Modifikation, die bei ca 250° bis 263°C schmilzt (niederschmelzende Kristallmodifikation) und eine

andere, die bei ca 275-281°C schmilzt (hochschmelzende Kristallmodifikation). Durch die in der EP 35749 vorgeschlagene Verwendung von Alkoholen bei der

25

Ausfällung von Epinastine-Hydrochlorid kommt es zu einem Qualitätsverlust durch allmähliche Zersetzung des Produkts. Das Produkt enthält bei diesem Verfahren auch laut DSC (DSC = Differential Scanning Calorimetry) bis zu etwa 5 % der niederschmelzenden Kristallmodifikation. Das durch DE 41 02 148 offenbarte

30

Verfahren zur Herstellung des Epinastine-Hydrochlorids beinhaltet die Verwendung von Dimethylformamid, was aufgrund seines hohen Siedepunkts bei

der Trocknung nur bei hohen Temperaturen aus dem Verfahrensprodukt entfernt werden kann. Dies führt dazu, daß das Produkt teilweise zu schmelzen beginnt und sich verflücht. Auch bedarf es für die Trocknung in großtechnischem Maßstab

35

eines unerwünscht hohen Energieaufwands. Schließlich wird Dimethylformamid als fruchtsschädigend eingestuft, so daß seine Präsenz in einem Arzneimittel unter

allen Umständen zu vermeiden ist.

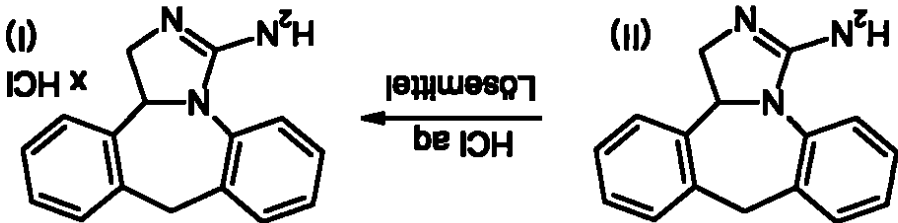
22/22

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Epinastine-Hydrochlorid bereitzustellen, bei dem die bei den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren auftretenden Nachteile vermieden werden

5 **Detaillierte Beschreibung der Erfindung**
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Epinastine-Hydrochlorid (Formel I) (3-Amino-9,13b-dihydro-1H-dibenzo-[c,f]imidazo[1,5-a]azepin-hydrochlorid) in der hochschmelzenden Kristallmodifikation ausgehend von Epinastine-Base (II) gemäß (Schema 1)

10

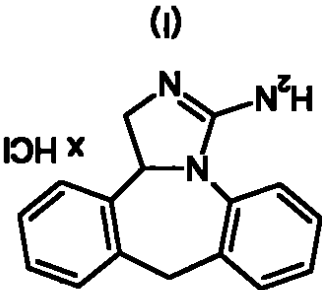
Schema 1



15

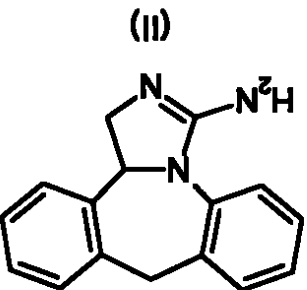
Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Epinastine-Hydrochlorid bereitzustellen, welches zur alleinigen Bildung von Epinastine-Hydrochlorid in der hochschmelzenden Kristallmodifikation führt. Im Hinblick auf die pharmazeutische Verwendung von Epinastine-Hydrochlorid in Verbindung mit den gesetzlichen Vorschriften zur Qualitätskontrolle pharmazeutischer Produkte ist es zwingend erforderlich, daß Epinastine-Hydrochlorid enthaltende Arzneimittel diesen Wirkstoff nur in einer einzigen Kristallmodifikation enthalten

25 **Das erfindungsgemäße Verfahren betrifft die Herstellung von Epinastine-Hydrochlorid der Formel (I)**



30

dadurch gekennzeichnet, daß Epinastine-Base der Formel (II)



5

- einen ersten Schritt, bei dem Epinastine-Base der Formel (II) in Wasser suspendiert wird und durch Zugabe von wässriger Salzsäure bei einem pH-Wert ≥ 7 gelöst wird,

- einen zweiten Schritt, bei dem die aus dem ersten Schritt zugänglichke wässrige Lösung mit einem organischen, nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel extrahiert wird und das Extraktionsmittel anschließend entfernt wird und

- einen dritten Schritt, bei dem das Produkt der Formel (I) aus der durch den zweiten Schritt zugänglichchen wässrigen Lösung durch Zugabe von Salzsäure bei einem pH-Wert ≤ 6 gefällt und getrocknet wird

20

- Erfindungsgemäß wird in bevorzugter Art und Weise wie folgt vorgegangen in einem geeignet dimensionierten Reaktionskessel wird Epinastine Base (II) in Wasser suspendiert und zwischen 20 und 90°C, bevorzugt 40 bis 80°C, besonders bevorzugt bei 50 bis 70°C durch Zugabe von wässriger Salzsäure bei einem pH-Wert, der 7 nicht unterschreiten sollte, gelöst. Dabei ist darauf zu achten, den pH-Wert sauer genug einzustellen, daß sich die Epinastine Base (II) im Wasser löst, aber der pH-Wert dennoch basisch genug bleibt, daß das Epinastine-Hydrochlorid (I) noch nicht ausfällt. Bevorzugt liegt der pH-Wert der Lösung zwischen 7,5 und 9, besonders bevorzugt ist ein pH-Wert von 8. Die Salzsäure wird bevorzugt in konzentrierter Form eingesetzt, wobei unter dem Begriff "konzentrierte Form" eine ca. 32 Gew.-%ige wässrige Salzsäure verstanden wird

30

Die so erhaltene Lösung wird anschließend mit dem organischen, nicht mit Wasser mischbaren, Lösungsmittel extrahiert. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Ester wie beispielsweise Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Ether, wie Dimethyl- oder Diethylester oder andere aus dem Stand der Technik zum Extrahieren von wässrigen Phasen bekannte organische Lösungsmittel. Bevorzugt werden organische Ester eingesetzt, ganz besonders bevorzugt Butylacetat.

10 Die Lösung wird mindestens einmal, bevorzugt mehrmals mit dem organischen Lösungsmittel extrahiert. Nach Abtrennen des organischen Lösungsmittels werden verbleibende Reste des organischen Lösungsmittels in der wässrigen Phase durch Destillation azeotrop entfernt. Daher werden als organische Lösungsmittel zum Extrahieren bevorzugt solche verwendet, die sich aus Wasser mittels azeotroper Destillation entfernen lassen.

Der so erhaltenen wässrigen Lösung wird im Warmen Aktivkohle zugesetzt, die nach einiger Zeit abfiltriert wird. Bevorzugt wird das Gemisch bei einer Temperatur von $\geq 50^\circ\text{C}$ und 100°C einige Zeit gerührt, bevorzugt zwischen 70°C und 95°C , ganz besonders bevorzugt bei 80°C bis 90°C .

25 Nach Filtration wird die klare Lösung auf unter 50°C abgekühlt und mit Salzsäure, bevorzugt konzentrierter Salzsäure ein pH-Wert von ≤ 6 eingestellt. Bevorzugt wird ein pH-Wert von 3 bis 5 eingestellt, besonders bevorzugt von 3,5 bis 4,5. Die Temperatur der Lösung sollte dabei 25°C nicht unterschreiten, um ein vor schnelles Auskristallisieren des Produkts zu vermeiden. Bevorzugt wird die Temperatur zwischen 30°C und 40°C gehalten. Sobald der gewünschte pH-Wert eingestellt ist, läßt man die Lösung vorsichtig unter Rühren abkühlen, bevorzugt auf ca. 20°C . Nach einigen Minuten fällt das Produkt (I) unter Wärmeentwicklung, die durch Kühlen abgefangen werden sollte, spontan aus.

35 Nach abgeschlossener Kristallisation, die gegebenenfalls durch Abkühlen beschleunigt und/oder vervollständigt werden kann, wird der Kristallbrei abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Bevorzugt wird Eiswasser zum Waschen eingesetzt. Anschließend wird das Produkt getrocknet.

25

Eventuell noch vorhandenes, nicht ausgefallenes Produkt im Filtrat kann nach dem aus dem Stand der Technik bekannten Methoden nachgefällt werden

Bei dem durch das Verfahren erhaltenen Produkt handelt es sich gemäß den gängigen Analysemethoden um reines Epinastine-Hydrochlorid (I) in der höherschmelzenden Kristallmodifikation

Durch das erfindungsgemäße Verfahren sind Ausbeuten des Produkts (I) in der höherschmelzenden Kristallmodifikation von über 80% der Theorie zugänglich

Entspricht die Reinheit des Produkts nicht den gewünschten Erfordernissen, kann das Verfahren wiederholt werden. Gegebenenfalls werden die letzten Teilschritte wiederholt

15 Der Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß gegenüber dem aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren, Dimethylformamid vollständig gegen Wasser ersetzt wird. Dadurch wird die pharmazeutische Qualität des Produkts (I) vorteilhaft verbessert, weil u a das Produkt keine Restspuren Dimethylformamid oder seiner Zersetzungsprodukte enthält und das Produkt bei schonenden Temperaturen getrocknet werden kann

Beispiel

25 Epinastine-Base (124,5 g) wird in einer definierten Menge Wasser (390 ml) suspendiert und bei einer Temperatur von 60°C durch Zugabe von 32%iger Salzsäure (ca 50 ml) auf pH 8 eingestellt. Nach zweimaliger Extraktion der wässrigen Lösung mit Butylacetat bei 60°C (150 ml und 75 ml) und Abtrennung der organischen Phase, wird eine Teilmenge Wasser unter Normaldruck abdestilliert, um das restliche Butylacetat azeotrop zu entfernen. Anschließend setzt man dem Rückstand bei ca 90°C Aktivkohle (LX – Ultra, wasserfeucht) zu, rührt 30 Minuten und filtriert sodann die Produktlösung blank und wäscht die abfiltrierte Kohle mit ca 12,5 ml Wasser nach. In die blankfiltrierte Lösung wird bei 30 – 40°C Salzsäure bis pH 3,5 – 4,5 eindosiert (ca 1 ml), auf 20°C abgekühlt und mit Epinastine-Hydrochlorid (kristallwasserhaltig und wasserfeucht) angeimpft. Nach ca 5 – 10 Min ist, unter leichtem Temperaturanstieg, ein dicker Kristallbrei entstanden

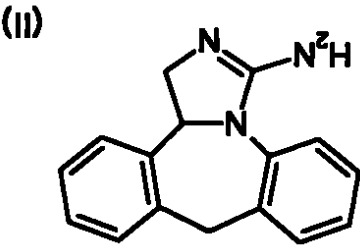
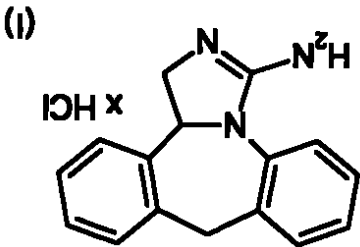
Zur vollständigen Kristallisation rührt man noch ca. 30–45 Min. bei 20°C, kühlt danach in 1–2 Stunden auf 0–5°C, rührt noch 30 Min. bei 0–5°C, saugt die Kristalle ab und wäscht mit eiskaltem Wasser (ca. 100 ml) nach.

5 Die Ausbeute beträgt 86,8% % der Theorie. Durch Gewinnung von Nachausbeute kann sie auf 90 % der Theorie erhöht werden.

Gemäß dem DSC-Plot nach Figur 1 handelt es sich bei dem erhaltenen Produkt um die gewünschte, hochschmelzende Modifikation von Epinastine-Hydrochlorid.

Patentansprüche

1) Verfahren zur Herstellung von Epinastine-Hydrochlorid der Formel (I)



dadurch gekennzeichnet, daß Epinastine-Base der Formel (II)

5

10

- durch ein Verfahren hergestellt wird, umfassend
- einen ersten Schritt, bei dem Epinastine-Base der Formel (II) in Wasser suspendiert wird und durch Zugabe von wässriger Salzsäure bei einem pH-Wert ≥ 7 gelöst wird,
- einen zweiten Schritt, bei dem die aus dem ersten Schritt zugängliche wäßrige Lösung mit einem organischen, nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel extrahiert wird und das Extraktionsmittel anschließend entfernt wird und
- einen dritten Schritt, bei dem das Produkt der Formel (I) aus der durch den zweiten Schritt zugänglichen wässrigen Lösung durch Zugabe von Salzsäure bei einem pH-Wert ≤ 6 gefällt und getrocknet wird

15

20

2) Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension der Epinastine-Base der Formel (II) im ersten Verfahrensschritt bei einer Temperatur zwischen 20 und 90°C, bevorzugt 40 bis 80°C, besonders bevorzugt bei 50 bis 70°C mit der Salzsäure versetzt wird

25

3) Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert während des ersten Verfahrensschritts zwischen 7,5 und 9 liegt, bevorzugt ist ein pH-Wert bei 8

4) Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß im zweiten Verfahrensschritt ein halogenierter Kohlenwasserstoff, ein Ether oder ein Ester eingesetzt wird, bevorzugt Essigsäureethylester oder Butylacetat, besonders bevorzugt Butylacetat

5) Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Extraktionsmittel im zweiten Verfahrensschritt durch Abdampfen und/oder gegebenenfalls durch azeotrope Destillation entfernt wird

6) Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen zweitem und drittem Verfahrensschritt die wäßrige Phase durch Aktivkohle bei einer Temperatur von 50°C und 100°C, bevorzugt von 70°C und 95°C, besonders bevorzugt von 80°C bis 90°C gereinigt wird

7) Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß im dritten Verfahrensschritt durch Zugabe der Salzsäure ein pH-Wert von 3 bis 5, bevorzugt von 3,5 bis 4,5 eingestellt wird

8) Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß im dritten Verfahrensschritt die Zugabe der Salzsäure bei einer Temperatur von 25°C bis 50°C, bevorzugt 30°C bis 50°C hinzugegeben wird und anschließend die wäßrige Phase abkühlen gelassen wird

9) Epinasune-Hydrochlorid in der hochschmelzenden Kristallmodifikation, mit einem Schmelzpunkt von 275-281°C, hergestellt durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8

10) Arzneimittel, enthaltend Epinasune-Hydrochlorid nach Anspruch 9



5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Epinastine-Hydrochlorid in der hochschmelzenden Kristallmodifikation

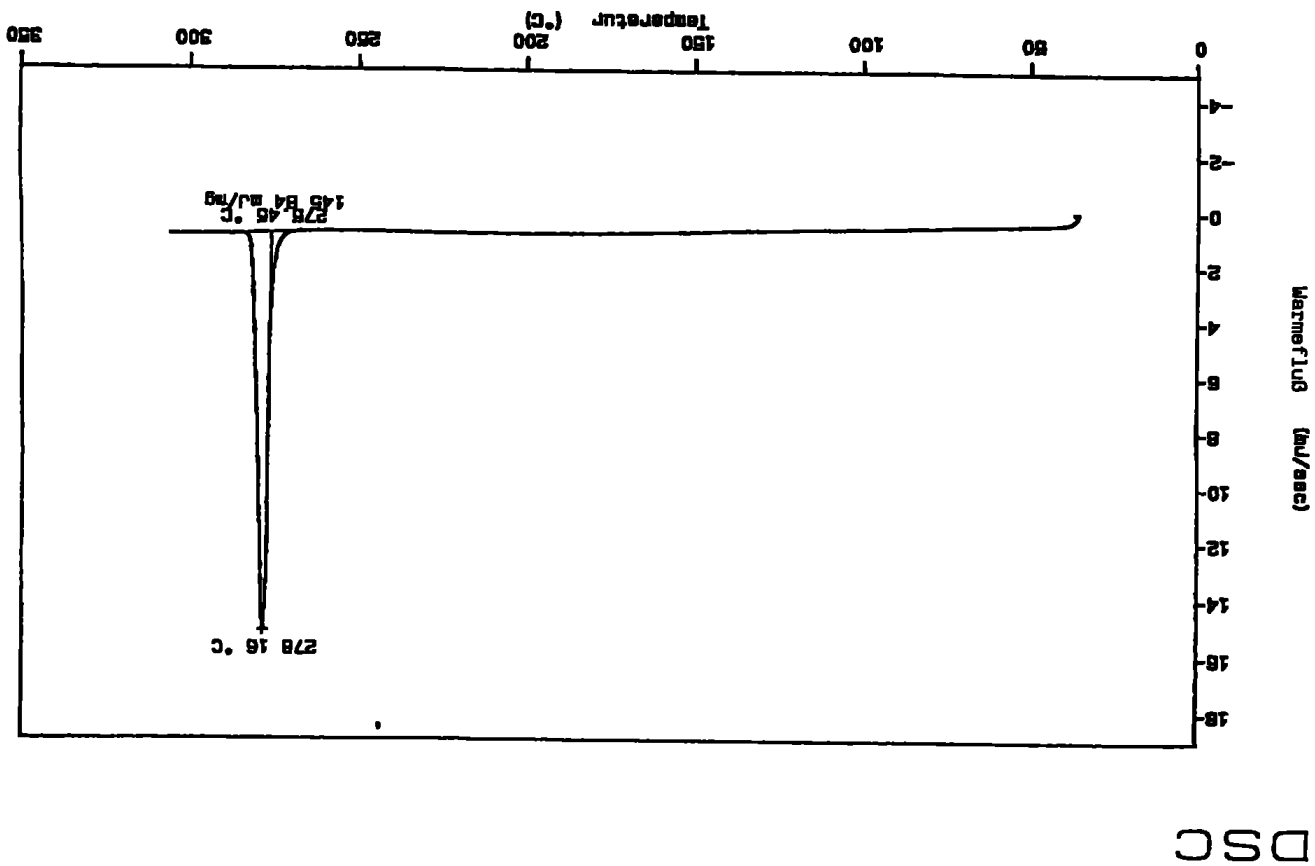
Zusammenfassung

9

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Case 1/1115

32
30





Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de Patente

Número de expediente

199 58 460 5

Fecha de solicitud

3 Diciembre 1999

Solicitante/titular

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim am Rhein/Alemania

Título

Procedimiento para la preparación de
hidrocloruro de epinastina en la modifi-
cación cristalina de alto punto de fusión

CIP

C 07 D y A 61 P

Los documentos anejos son una reproducción fiel y exacta de los documentos
originales de esta solicitud de patente

Munich 7 de Octubre de 2000
Oficina de Patentes y Marcas Alemana
El Presidente
Por autorización

Fdo Sailer

Procedimiento para la preparación de hidrocloruro de epinas-
tina en la modificación cristalina de alto punto de fusión

La invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de hidrocloruro de epinasina en la modificación
cristalina de alto punto de fusión

Antecedentes de la invención

El compuesto epinasina (3-amino-9,13b-dihidro-1H-
-dibenz-[c,f]imidazol[1,5-a]azepina) pertenece al grupo de
las 2-aminoimidazolinas y representa una sustancia terapéuti-
camente eficaz que se distingue, ante todo, por su efecto
antialérgico y antihistamínico (documento EP 35749)

A partir del estado de la técnica son conocidos procedi-
mientos para la preparación de hidrocloruro de epinasina. En
el documento EP 35749, el hidrocloruro de epinasina se ob-
tiene por precipitación a partir de una solución metanólica
con éter. El documento DE 41 02 148 da a conocer la formación
de hidrocloruro de epinasina por reacción de la base de epi-
nasina libre con HCl libre en dimetilformamida. Los procedi-

mientos para la preparación de hidrocloruro de epinasina
conocidos por el estado de la técnica, precedentemente men-
cionados, presentan no obstante inconvenientes. Así, mediante
los procedimientos mencionados, el hidrocloruro de epinasina
no siempre se puede preparar en forma pura o resulta en crite-

rentes modificaciones cristalinas y este respecto, es cono-
cida una modificación que funde a aproximadamente 250° a
263°C (modificación cristalina de bajo punto de fusión), y
otra que funde a aproximadamente 275-281°C (modifi-cación

cristalina de alto punto de fusión). Mediante el empleo de
atconoles, propuesto en el documento EP 35 749, en la pre-
cipitación de hidrocloruro de epinasina se produce una
pérdida de calidad por una descomposición paulatina del
producto. El producto contiene en el caso de este procedi-
miento también de acuerdo con DSC, DSC = calorimetría por

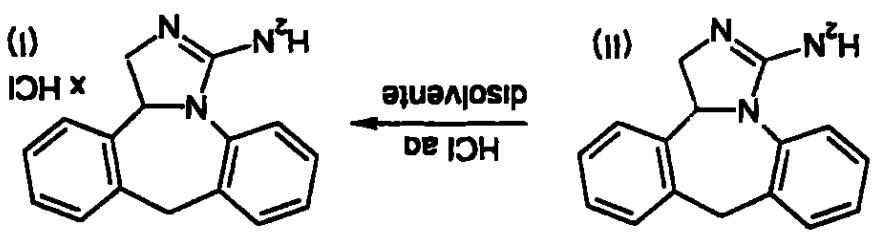
carriedo diferencial) hasta aproximadamente 5% de la modificación cristalina de bajo punto de fusión. El procesamiento para la preparación del hidrocloruro de epinasina, dado a conocer por el documento DE 41 02 148, incluye la utilización de dimetilformamida que, en virtud de su elevado punto de fusión, en el secado sólo puede ser eliminado del producto del procedimiento a elevadas temperaturas. Esto conduce a que el producto comience a fundirse en parte y que se coloree. También requiere, para el secado a gran escala técnica, un gasto de energía indeseablemente elevado. Por último, la dimetilformamida se clasifica como dañina para la concepción, de modo que se ha de evitar, bajo cualquier concepto, su presencia en un medicamento.

Es misión de la presente invención poner a disposición un procedimiento para la preparación de hidrocloruro de epinasina en el que se eviten los inconvenientes que se manifiestan en los procedimientos conocidos por el estado de la técnica.

20 Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de hidrocloruro de epinasina (fórmula I) a partir de 5-amino-9,13b-dihidro-1H-indeno[1,2-b]azepina-5-ol (fórmula II) según el

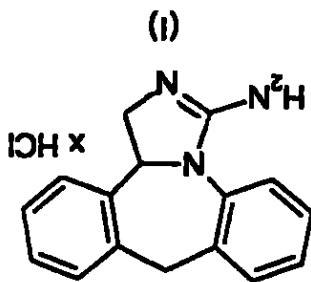
Esquema 1



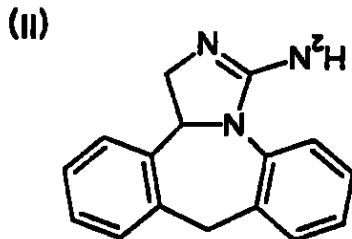
34
36

Es otra misión de la presente invención poner a disposición un procedimiento para la preparación de hidrocloreuro de epinasina en la modificación cristalina de alto punto de fusión. En relación con la utilización farmacéutica de hidrocloreuro de epinasina en unión con las prescripciones legales para el control de calidad de productos farmacéuticos es forzosamente necesario que medicamentos con contenido en hidrocloreuro de epinasina contengan este principio activo sólo en una única modificación cristalina.

El procedimiento de acuerdo con la invención se refiere a la preparación de hidrocloreuro de epinasina de la fórmula (I)



caracterizado porque se prepara base de epinasina de la fórmula (II)



mediante el procedimiento que aparece en la primera etapa, en la que base de epinasina de la fórmula (II) se suspende en agua y, mediante la acción de ácido clorhídrico acuoso se obtiene a

35
36

5 una segunda etapa, en la que la solución acuosa, a la que se puede acceder a partir de la primera etapa, se extrae con un disolvente orgánico, no miscible con agua y, a continuación, se separa el agente de extracción y

10 una tercera etapa, en la que el producto de la fórmula (I) se precipita a partir de la solución acuosa, a la que se puede acceder a partir de la segunda etapa, mediante adición de ácido clorhídrico a un valor del pH ≈ 6 , y se seca

15 De acuerdo con la invención, se procede de manera preferida como sigue En una caldera de reacción adecuadamente dimensionada se suspende base de epinaestina (II) en agua y se disuelve entre 20 y 90°C, preferiblemente de 40 a 80°C, de manera particuladamente preferida 50 hasta 70°C mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso a un valor del pH que no debería rebasar por abajo el valor de 7 En este caso, se ha de tener cuidado de ajustar con precisión el valor del pH en un valor ácido, de modo que la base de epinaestina (II) se disuelva en agua, pero el valor del pH permanezca siendo a pesar de ello lo suficientemente básico de modo que el cloruro de epinaestina (I) no precipite todavía preferiblemente, el valor del pH de la solución se encuentra entre 7,5 y 9, preferiblemente particularmente un valor del pH de 8

20 El ácido clorhídrico se emplea preferiblemente en forma concentrada, entendiéndose bajo la expresión "forma concentrada" una solución acuosa a aproximadamente el 32% en peso

30 La solución, así obtenida, se extrae a continuación con el disolvente orgánico no miscible con agua Como disolventes se adecuan, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, ésteres tales como por ejemplo, éster etílico de ácido acético o éster acético de ácido acético, ésteres tales como dimetil-éter u otros disolventes orgánicos conocidos por el estado de la técnica para la extracción de sales acuosas

36
38

preferiblemente, se emplean ésteres orgánicos, de manera muy particulamente preferida acetato de butilo

La solución se extrae al menos una vez, de preferencia varias veces con el disolvente orgánico. Después de separar el disolvente orgánico, los restos remanentes del disolvente orgánico se eliminan de forma azeótropa en la fase acuosa por destilación. Por lo tanto, como disolventes orgánicos para la extracción se prefiere utilizar aquellos que se puedan eliminar a partir de agua mediante destilación azeótropa

10 A la solución acuosa, así obtenida, se añade en caliente carbón activo que, después de algún tiempo, se separa por filtración. Preferiblemente, la mezcla se agita a una temperatura de $\approx 50^{\circ}\text{C}$ y 100°C durante algún tiempo, preferiblemente entre 70°C y 95°C , de manera muy particulamente preferida a 80°C hasta 90°C

15 Después de la filtración, la solución transparente se enfía por debajo de 50°C y se ajusta un valor del pH de ≈ 6 con ácido clorhídrico, de manera preferida ácido clorhídrico concentrado. Preferiblemente, se ajusta un valor del pH de 3 a 5, de manera particulamente preferida de 3,5 a 4,5. En este caso, la temperatura de la solución no debería rebasar por debajo los 25°C con el fin de evitar una prematura separación por cristalización del producto. Preferiblemente, la temperatura se mantiene entre 30°C y 40°C . Tan pronto como se haya ajustado el valor del pH deseado, se deja enfriar cuidadosamente con agitación la solución, preferiblemente hasta aproximadamente 20°C . Después de algunos minutos, el producto (I) precipita de forma espontánea bajo despresión. Intento de calor que debería ser captado mediante refrigeración

30 Después de finalizada la cristalización, que eventual-mente puede ser acelerada y/o completada mediante enfriamiento, la masa cristalina se separa por filtración y se lava con agua. Preferiblemente, para el lavado se emplea nitrógeno/agua

35 A continuación, se seca el producto

El producto en el filtrado, todavía no precipitado y

eventualmente localizar y presente, se puede continuar precipitando según los métodos conocidos por el estado de la técnica

En el caso del producto obtenido por el procedimiento se trata, de acuerdo con los métodos de análisis habituales, de hidrocloruro de epinasina (I) puro en la modificación cristalina de mayor punto de fusión

Mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se puede acceder a rendimientos del producto (I) en la modificación cristalina de mayor punto de fusión superiores a 80% del teórico

Si la pureza del producto no corresponde a los requisitos se repiten las últimas etapas parciales

La ventaja del procedimiento de acuerdo con la invención consiste en que, respecto al procedimiento conocido por el estado de la técnica, la dimetilformamida es completamente reemplazada por agua con ello se mejora ventajosamente la calidad farmacéutica del producto (I), ya que, entre otros, el producto no contiene trazas residuales de dimetilformamida ni de sus productos de descomposición, y el producto se puede secar a temperaturas moderadas

Ejemplo

Base de epinasina (124,5 g) se suspende en una cantidad definida de agua (190 ml) y, a una temperatura de 60°C, mediante la adición de ácido clorhídrico al 32% (aproximadamente 50 ml) se ajusta a pH 8. Después de la extracción durante dos veces de la solución acuosa con acetato de butilo a 60°C (150 ml y 75 ml) y de la separación de la fase orgánica, se separa por destilación a presión normal una cantidad parcial de agua con el fin de eliminar de forma azéotropa el acetato de butilo restante y continuación, se añade al resto, a aproximadamente 90°C, carbón activo (LX-UItra, húmedo), se agita durante 30 minutos y acto seguido la solución del producto se filtra hasta quedar limpia, el carbón

38
40

separado por filtración se continúa lavando con aproximadamente 12,5 ml de agua. En la solución filtrada hasta quedar limpia se incorpora dosificadamente a 30-40°C ácido clorhídrico hasta pH 3,5-4,5 (aproximadamente 1 ml), se enfría hasta 20°C y se inocula con hidrocloreto de epinaestina (con contenido en agua cristalina y húmedo). Al cabo de aproximadamente 5-10 min se ha formado, bajo un ligero aumento de la temperatura, una masa espesa de cristales.

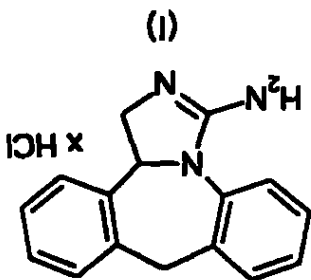
Para la cristalización completa se continúa agitando todavía durante aproximadamente 30-45 min a 20°C, se enfría después durante 1-2 horas hasta 0-5°C, se agita todavía durante 30 min a 0-5°C, los cristales se filtran con succión y se continúa lavando con agua enfriada con hielo (aproximadamente 100 ml).

El rendimiento asciende a 86,8% del teórico. Mediante obtención de un rendimiento posterior, se puede aumentar hasta 90% del teórico.

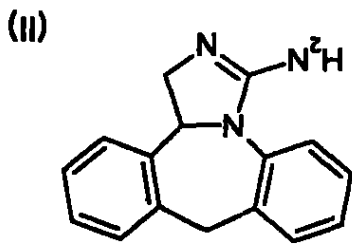
De acuerdo con el diagrama de DSC según la figura 1, en el caso del producto obtenido se trata de la modificación de alto punto de fusión de hidrocloreto de epinaestina deseado.

REIVINDICACIONES

1 - Procedimiento para la preparación de hidrocloruro de epinaestina de la fórmula (I)



15 caracterizado porque se prepara base de epinaestina de la fórmula (II)



25 mediante un procedimiento que abarca

- una primera etapa, en la que base de epinaestina de la fórmula (II) se suspende en agua y, mediante la acción de ácido clorhídrico acuoso, se disuelve a un valor del pH $\approx$ 7,

- una segunda etapa, en la que la solución acuosa, a la que se puede acceder a partir de la primera etapa, se extrae con un disolvente orgánico, no miscible con agua y, a continuación, se separa el agente de extracción y

- una tercera etapa, en la que el producto de la fórmula (I) se precipita a partir de la solución

acuosas, a la que se puede acceder a partir de la segunda etapa, mediante acción de ácido clorhídrico a un valor del pH $\approx$ 6, y se seca

2 - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la suspensión de la base de epinaastina de la fórmula (II) se mezcla con el ácido clorhídrico en la primera etapa del procedimiento a una temperatura entre 20 y 90°C, de preferencia de 40 a 80°C, de manera particularmente preferida 50 hasta 70°C

10 3 - Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el valor del pH durante la primera etapa del procedimiento se encuentra entre 7,5 y 9, prefiriéndose un valor del pH de 8

4 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque en la segunda etapa del procedimiento se emplea un hidrocárburo halogenado, un éter o un éster, preferiblemente éster etílico de ácido acético o acetato de butilo, de manera particularmente preferida acetato de butilo

20 5 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente de extracción se elimina en la segunda etapa del procedimiento mediante separación por decantación y/o eventualmente mediante destilación azeotrópica

6 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque entre la segunda y la tercera etapas del procedimiento, la fase acuosa se purifica mediante carbón activo a una temperatura de 50°C y 100°C, preferiblemente de 70°C y 95°C, de manera particularmente preferida de 80°C a 90°C

30 7 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en la tercera etapa del procedimiento se ajusta, mediante la acción del ácido clorhídrico un valor del pH de 3 a 5, de preferencia de 3,5 a 4,5

8 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en la tercera etapa del procedimiento co el ácido clorhídrico se añade a una temperatura de 25°C

35

30

25

20

15

10

según la retinidación 9
10 - Medicamento que contiene hidrocloreto de epinasina
las retinidaciones 1 a 8
5 275-281°C, preparado mediante un procedimiento según una de
cristalina de alto punto de fusión, con un punto de fusión de
9 - Hidrocloreto de epinasina en la modificación
deja enfriar la fase acuosa
a 50°C, de preferencia de 30°C a 50°C y, a continuación, se

42
44

La invención se refiere a un procedimiento para la
5 preparación de hidrocloreto de epinasina en la modificación
cristalina de alto punto de fusión

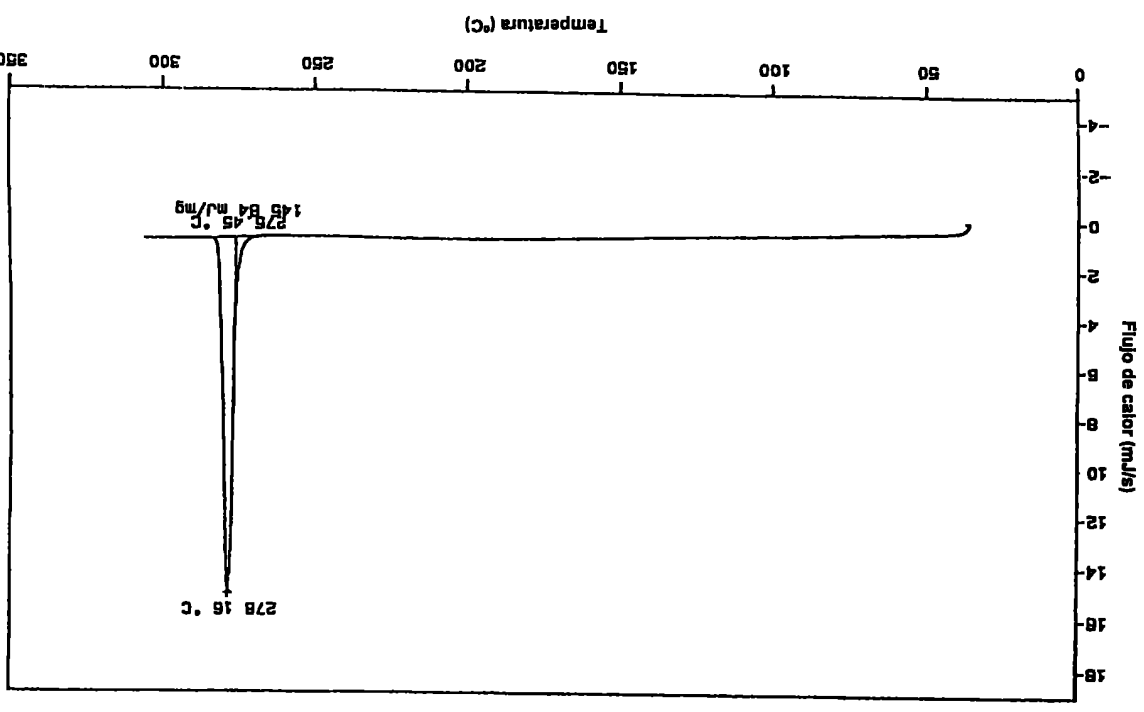
RESUMEN

- 11 -

43
48

46

DSC



44

660 10903-801-061-6

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No

[Signature]

RESPONSABLE

SOL SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

1 50005-01-01 SOLICITUDES 1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN TOTAL \$ 608,000 00 608,000 00

CANT RENISTICO CONCEPTO TOTAL CONCEPTO

C O M P T O

CAVELIER ABOGADOS CONSIGNACION BANCO POPULAR BOGOTA 050-00110-6 2825229 40 023,000 00

DEPOSITANTE TIPO PAGO BANCO SUCURSAL CUENTA No PAGO Vr PAGO

CONSIGNACION

RECIBO OFICIAL DE CASH 70,292 FECHA 14 DE NOVIEMBRE 2000

MIT 000176089-2

SUPERINTENDENCIA Y CREDITO
Radicecion : 00092015 00000000
Fecha (AMB) : 2000-12-01 16 37:00
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia : 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

45

Boehringer Ingelheim Pharma AG
C/O 10903 801061-7

92015

MODELO DE UTILIDAD []

~~PATENTE DE INVENCIÓN~~

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN
SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 00092015 00000000
Fecha (MD): 2000-12-01 16:37:00
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas

INCOMPLETA []

COMPLETA []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

48
46

4749

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D C

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA			
Radicación No	Trámite	Evento	Folios
00-92015	002	001	0710
	430		001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000)

- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma (Art. 27-b, D 486/00)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No 210 del 15 de enero del 2001

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 MAR. 2001

202027/202022