



PETITORIO



01 34886

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 01034896 00000000

Folios: 36

Fecha (AMB): 2001-05-03 16:07 53

ón

Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1

SOLICITUD DE



Patente de Invención ✓



Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE (71)

Nombre **MÉRCKLE GMBH** ✓
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania
Dirección **Graf-Arco-Str 3 89079 Ulm** ✓
Alemania
Teléfono **546 09 70**
E-mail **clientes@camyp.com**
Fax **249 40 70**
Domicilio **Ulm, Alemania** ✓

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐CE ☐ Otro ☐

Número _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO (74)

Nombre **Emilio FERRERO** ✓
Dirección **Carrera 4ª No 72-35** ✓
Teléfono **347 38 11**
E-mail **cavelier@cavelier.com**
Fax **217 92 11**
Domicilio **Bogotá, Colombia**

IDENTIFICACION

CC ☒ NIT ☐CE ☐ Otro ☐Número 438 019 TP 31 929

4

INVENTOR(ES) (72)

Nombre **1-Thomas KAMMERMEIER** ✓
Dirección **Schwilmengasse 7, 89073, Ulm,**
Alemania
2- Stefan LAUFER
Dirección **Karstr 65/2 89143**
Blaubeuren, Alemania ✓
3- Philipp MERCKLE
Dirección **Weilerhalde 39, 89143**
Blaubeuren-Weller, Alemania ✓
4- Hans-Günter STRIEGEL
Dirección **Ulmer Strasse 8/7, 89134**
Blaustein, Alemania ✓

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐CE ☐ Otro ☐

Número _____

5

TITULO (54)

PROCESO PARA PREPARAR ÁCIDO 6-(4-CLOROFENIL)-2,2-DIMETIL-7-FENIL-2,3-DIHIDRO-1H-PIRROLIZIN-5-LACÉTICO ✓

6

Clasificación Internacional (51) **A61K 31/40**

7

Prioridad

SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses ☐12 meses ☐18 meses ☒Otro ☐

EP 1252164
WO 0155149

9

Comprobante de pago No 01-21.049 por \$356.640 Fecha 2 de abril de 2001
Comprobante de pago No _____ Fecha _____

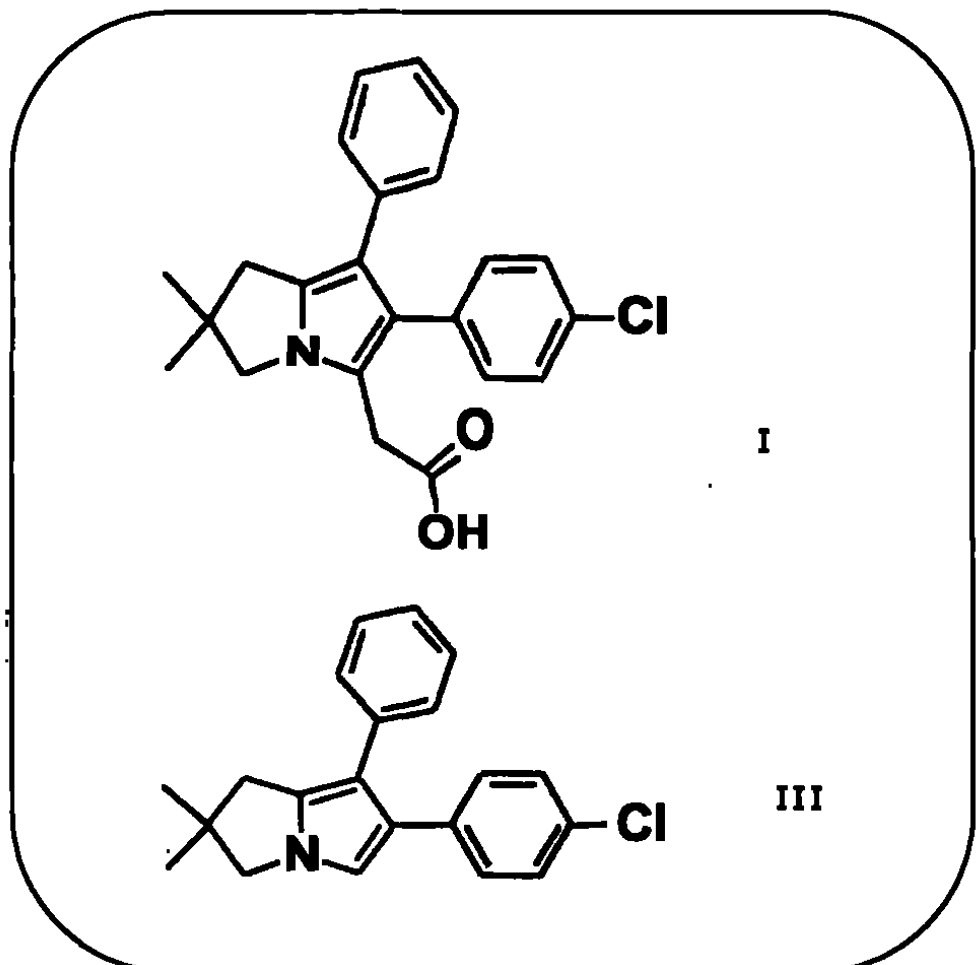
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios (9 p_{ágs.})
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12.

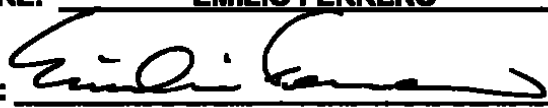
11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

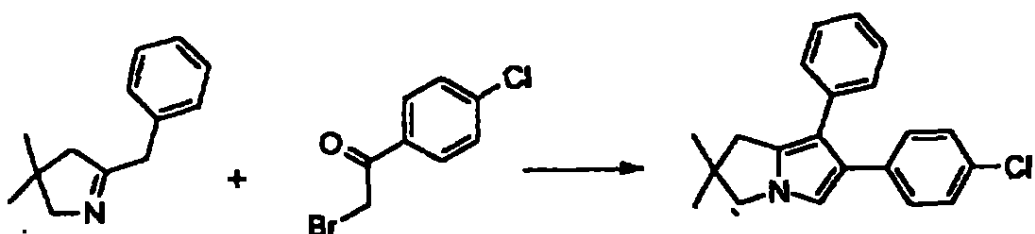
106908

Proceso para preparar ácido 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil -
2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - ilacético

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para preparar ácido 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - ilacético (ML 3000) y a un nuevo polimorfo de ML 3000 que se designa como polimorfo A.

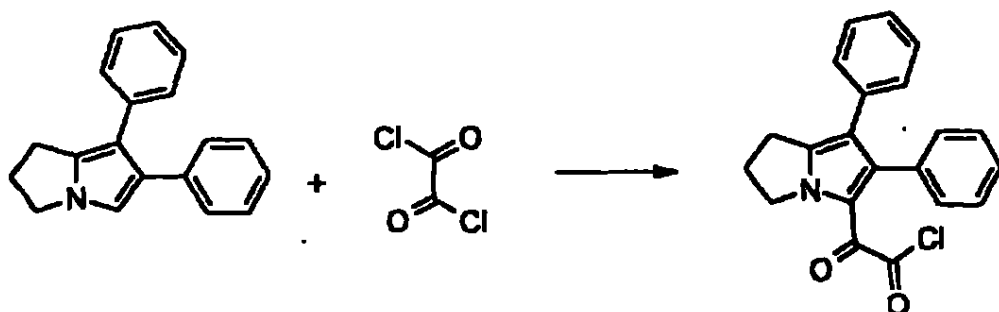
El ML 3000 es un inhibidor prometedor de la ciclooxigenasa y la 5 - lipoxigenasa y de esta manera es apropiado para el tratamiento de trastornos de tipo reumáticos y para el tratamiento preventivo de trastornos inducidos alérgicamente; a tal fin, véase, por ejemplo, *Drugs of the Future* 1995, 20 (10): 1007 - 1009. En esta publicación también se halla una vía posible para la preparación. Además se describen otras posibilidades de preparación en la EP - A - 397175, la WO 95/32970, la WO 95/32971, la WO 95/32972, *Archiv der Pharmazie* 312, 896 - 907 (1979); y 321, 159 - 162 (1988), *J. Med. Chem.* 1994 (37), 1894 - 1897, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 330, 307 - 312 (1997). En todas estas síntesis, la construcción de la estructura principal de pirrolizina se lleva a cabo de acuerdo con el método indicado en el esquema de reacción:



La reacción se lleva a cabo en cloruro de metileno, etanol o éter dietílico. El bromuro de hidrógeno formado en la reacción se atrapa mediante el agregado de una solución acuosa de bicarbonato de sodio.

La introducción de un radical de ácido acético en la posición 5 se lleva a cabo por la reacción con diazoacetato de etilo o cloruro de etiloxalilo y una posterior hidrólisis o hidrólisis y reducción del grupo ceto con hidrazina.

Arch. Pharm. 312, 896 - 907 (1979) describe la siguiente reacción:



La reacción se lleva a cabo en benceno como un solvente. El grupo COCOCCl no se convierte luego en el grupo de ácido acético, pero sin embargo se hace reaccionar con dietilamina.

La WO 95/32970, la WO 95/32971 y la WO 95/32972 describen la introducción del radical de ácido acético en compuestos que están relacionados estructuralmente con el ML - 3000 por reacción de estos compuestos de pirrolizina con cloruro de oxalilo o cloruro de etiloxalilo y la posterior reducción con hidrazina e hidróxido de potasio (variante de Huang Minlon de la reducción de Wolff - Kishner). Se halla información más detallada del procedimiento experimental únicamente en el Ejemplo 5C de la WO 95/32971. La reacción del compuesto de pirrolizina con cloruro de oxalilo se lleva a cabo después en THF. Se agregan agua e hidrato de hidrazina al producto de reacción y el tetrahidrofurano se destila; el residuo se trata con dietilenglicol y con hidróxido de potasio y se calienta hasta 140° C con eliminación simultánea del agua. La mezcla de reacción se trata posteriormente con agua, se acidifica y el ácido carboxílico precipitado se extrae en éter dietílico. El producto se purifica agitando la solución etérea durante un tiempo sobre un agente desecante, como sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio, y dejando reposar, luego se filtra el sulfato saturado con agua y finalmente se evapora el éter en presencia de calor. La sustancia que cristaliza a partir de las aguas madres en concentración se junta y se seca.

Para la preparación industrial de ML 3000, se prefiere la introducción del radical de ácido acético utilizando cloruro de oxalilo. Sin embargo, se mostró que luego de la reacción precedente en el proceso previo para la aislación y purificación del material crudo, el rendimiento decrece severamente y se forma nuevamente una cantidad de productos de descomposición en el paso de purificación y adicionalmente durante el

secado, de modo que es necesaria una posterior purificación minuciosa de ML 3000, por ejemplo, por recristalización, a fin de obtener calidad farmacéutica.

En el proceso de preparación recién mencionado, se purificaron y cristalizaron compuestos estructuralmente análogos al ML 3000 mediante los siguientes métodos.

En J. Med. Chem. 1994, 37, 1894 - 1897, la solución etanólica/alcalina de la sal sódica de ML 3000 obtenida de la hidrólisis del éster etílico, se acidifica con ácido fosfórico y se extrae con una mezcla de 3 partes de éter dietílico y 1 parte de cloruro de metileno. El sólido que queda luego de secar sobre sulfato de sodio y luego de quitar la mezcla de solvente se resuspende utilizando éter diisopropílico, se filtra y se seca. Para la preparación de ML 3000, se hace referencia a Arch. Pharm. 321, 159 - 162 (1988) (para la discusión, véase más abajo).

En Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 330, 307 - 312 (1997), se obtienen análogos estructurales heterocíclicos de ML 3000 formados a partir de los precursores del ácido 2 - oxoacético de acuerdo con el método de Huang - Minlon, concentrando los eluatos obtenidos a partir de una columna corta con gel de sílice utilizando éter dietílico.

En Arch. Pharm. 321, 159 - 162 (1988), los ésteres etílicos de algunos ácidos relacionados estructuralmente con ML 3000 se hidrolizan en etanol KOH, luego de la hidrólisis los ácidos se liberan de las aguas

madres acuosas/etanólicas de las sales de potasio por medio de ácido fosfórico concentrado al 6 % y se extrae en éter dietílico. Luego de reducir el volumen, los ácidos se adsorben en aluminio neutro. Luego de la elución de éter de las impurezas neutras, los ácidos carboxílicos se liberan del soporte mineral por acción de una solución acuosa de fosfato de dihidrógeno sódico y a su vez se extraen en éter dietílico. Este segundo extracto de éter dietílico se concentra hasta cristalizar, los cristales se separan y, luego de agregar pentano para precipitar una segunda fracción de cristales, el volumen del agua madre etérea se reduce nuevamente.

En la tesis de Kiefer (Francfort, 1992), para la preparación de un análogo de ácido pirrolizina - 5 - il - acético, el correspondiente ácido 2 - oxoacético se somete al método de reducción de Huang - Minlon. Antes de liberar el ácido pirrolizina - 5 - ilacético contenido en la mezcla de reacción como una sal de potasio, se eliminan las impurezas y contaminantes neutros a alcalinos por extracción preliminar de la fase del producto acuoso/alcalino con acetato de etilo. Recién entonces se precipita el ácido carboxílico por medio de HCl 6 N y se extrae en éter dietílico. Los extractos de éter dietílico se lavan con agua, se secan y el solvente se elimina por completo hasta que se presenta un sólido cristalino, el cual se lava luego con éter dietílico frío.

Las muestras de polvo cristalino de ML 3000 preparadas de acuerdo con los métodos conocidos previamente se midieron por medio de rayos X en refractómetros de polvos y los refractogramas, los espectros de polvos se compararon entre sí. Las muestras de sustancia se investigaron

adicionalmente utilizando calorimetría por barrido diferencial (DSC) o utilizando el método termogravimétrico (TGA). Las mediciones de refractometría de polvos y las mediciones de DSC indican que, luego de la cristalización a partir de éter dietílico, la sustancia se forma inicialmente como un solvato de éter en la forma cristalina de bastoncitos. De la cristalización a partir de acetato de etilo, se forma análogamente un solvato con acetato de etilo en forma de rombos. Se mostró que estos solvatos son inestables. Se descomponen al vacío y/o a temperaturas elevadas con una liberación sólo incompleta del solvente enlazado para obtener numerosas sustancias amorfas que, sin embargo, contienen solvente residual y en el cual pueden detectarse elevadas cantidades de sustancias de descomposición luego de secar. Para los solvatos, se hallaron cambios de temperatura de desolvación características por medio de la tecnología de DSC.

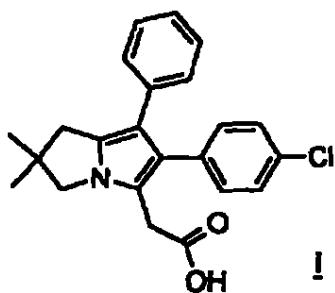
El ML 3000 que se obtiene como una sal de potasio por el proceso de hidracina y que se precipita luego a partir de la mezcla de reacción que se volvió ácida con ácido mineral, también contiene hidracina, productos secundarios y productos de descomposición (producto de descarboxilación y también dímero) como un contaminante además de las sales de potasio poco hidrosolubles. Esto requirió de operaciones de purificación adicionales. Por ejemplo, para eliminar los componentes de hidracina, el ácido cristalino crudo debió ser lavado varias veces con ácidos minerales diluidos o su solución debió ser extraída a fin de reducir el contenido de hidracina en la sustancia pura en el rango de cantidades residuales inofensivas.

Ninguno de los procesos publicados hasta ahora obtuvo un material ilimitadamente apropiado para administrarlo en humanos.

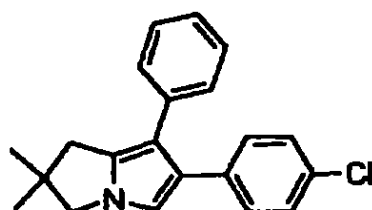
En consecuencia, la presente invención se basa sobre el objeto de poner a disposición un proceso para preparar ML 3000 en el que el ML 3000 se obtiene en alta pureza y en una forma cristalina definida.

Sorprendentemente, se halló en la actualidad que este objeto se lleva a cabo si el correspondiente compuesto de pirrolizina se hace reaccionar con cloruro de oxalilo e hidracina, y el producto de reacción se somete a una preparación especial. Además, se halló que durante esta preparación se forma un nuevo polimorfo ML 3000 (polimorfo A).

La presente invención se refiere, en consecuencia, a un proceso para preparar el compuesto de la fórmula I (ML 3000)



donde el compuesto de la fórmula III

**III**

se hace reaccionar con cloruro de oxalilo y el producto obtenido se trata con hidrazina y un hidróxido de metal alcalino en la fase acuosa a temperatura elevada; luego de completar el tratamiento, se produce un sistema trifásico por adición de un éter que no es miscible o que es sólo limitadamente miscible con agua, y se obtiene el compuesto de la fórmula I por acidificación de la fase intermedia.

Breve descripción de las figuras:

- Fig. 1 muestra el diagrama de DSC de un polimorfo cristalino (polimorfo A) de ML 3000.
- Fig. 2 muestra el espectro IR del polimorfo A.
- Fig. 3 muestra el espectro de difracción por rayos X del polimorfo A.
- Fig. 4 muestra el diagrama de DSC del solvato de acetato de etilo de ML 3000 (polimorfo C).
- Fig. 5 muestra el espectro IR del polimorfo C.

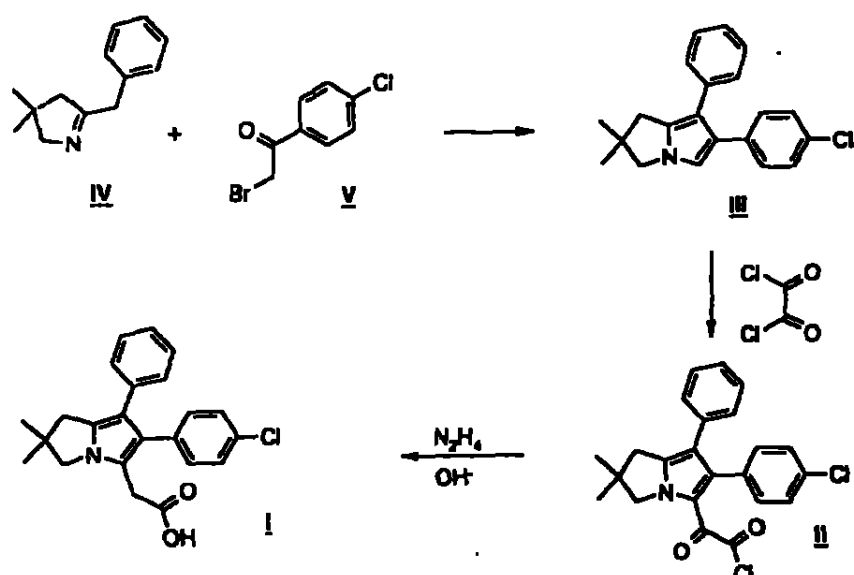
Fig. 6 muestra el diagrama de difracción por rayos X del polimorfo C.

Fig. 7 muestra el diagrama DSC del eterato dietílico de ML 3000 (polimorfo E).

Fig. 8 muestra el espectro IR del polimorfo E.

Fig. 9 muestra el diagrama de difracción por rayos X del polimorfo E.

La preparación de ácido 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - il - acético (ML 3000) utilizando el proceso de acuerdo con la invención puede mostrarse mediante las siguientes ecuaciones de reacción, comenzando a partir del compuesto de la fórmula IV



El compuesto de la fórmula IV es conocido. Se describe, por ejemplo, en Arch. Pharm. 321, 159 - 162 (1988). Puede prepararse por reacción de cloruro de bencilmagnesio con 3, 3 - dimetil - 4 - clorobutironitrilo, tal como describe en J. Med. Chem. 37, 1894 - 1987 (1994). La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte, como un éter o un hidrocarburo como tolueno. El compuesto de la fórmula IV se hace reaccionar luego con una ω - bromo - 4 - cloroacetofenona V. El compuesto ω - bromo - 4 - cloroacetofenona y su preparación son conocidos y están descriptos, por ejemplo, en Bull. Soc. Chim. Fr. 21, 69 (1899).

La reacción se lleva a cabo en general en un solvente orgánico polar. Los solventes orgánicos polares apropiados son, en particular, alcoholes C₁ - C₄, como metanol, etanol, isopropanol o éteres como éter dietílico, THF o dioxano. Los componentes de reacción pueden ser empleados en cantidades equimolares. Sin embargo, en general se usa la ω - bromo - 4 -

cloroacetofenona en exceso, por ejemplo en una cantidad de hasta el 40 % en moles.

A fin de atrapar el bromuro de hidrógeno liberado en la reacción, ésta se lleva a cabo en presencia de una base. Una base inorgánica preferentemente usada es, en particular, un carbonato de hidrógeno de metal alcalino o carbonato de metal alcalino, prefiriéndose sobre todo los correspondientes compuestos de sodio y de potasio. Puede utilizarse una base inorgánica en forma de una solución acuosa. Sin embargo se probó que se prefiere usar particularmente una base inorgánica en forma sólida. Esto facilita la separación de productos de reacción inorgánicos y reduce el espectro de productos secundarios. Una base inorgánica se emplea en general en cantidades equimolares, en base a la cantidad de bromuro de hidrógeno liberado. Sin embargo, se usa convenientemente una base inorgánica en exceso, por ejemplo de hasta 1,8 equivalentes. Además, se mostró conveniente llevar a cabo la reacción sin luz. La temperatura de reacción puede variar dentro de un amplio rango. Se lleva a cabo, empero, en el rango que oscila entre 0 y 50° C.

El compuesto de la fórmula III puede obtenerse en una manera usual, eliminando las sales formadas y el solvente. El compuesto de la fórmula III se obtiene en esta forma con un rendimiento de por lo menos un 40 % y con una pureza de al menos 97 %. En particular, el contenido del isómero que tiene el grupo 4 - clorofenilo en posición 5 no supera aprox. el 1,5 % y en general aprox. el 1 %.

El compuesto de la fórmula III se hace reaccionar luego con cloruro de oxalilo. En general, se usa un solvente orgánico inerte como un éter, en particular éter dietílico, éter metilbutílico terciario, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo como tolueno, o un hidrocarburo clorado como cloruro de metileno. Se prefiere el uso de tetrahidrofurano.

En general, la temperatura de reacción está dentro del rango que oscila entre -20 y $+30^{\circ}$ C. Para producir esto, la reacción exotérmica se controla por medio de la velocidad de adición del cloruro de oxalilo y/o por enfriamiento de la mezcla de reacción. El compuesto de la fórmula II se obtiene de esta manera.

Luego, la mezcla de reacción se pone en contacto con agua para hidrolizar el exceso de cloruro de oxalilo. Sorprendentemente, la hidrólisis del compuesto de la fórmula II para formar el correspondiente ácido carboxílico no ocurre aquí.

La mezcla de reacción se trata luego con un reactivo que es apropiado para la reducción del grupo cetocarbonilo en la posición 5 con formación del grupo de ácido acético. Se prefiere el uso de hidracina (reducción de Wolff - Kishner) para este propósito. La variante de Huang - Minlon, en la cual la reacción con hidrazina se lleva a cabo en un alcohol de alto punto de ebullición en presencia de un hidróxido de metal alcalino, se ha mostrado particularmente conveniente. Se utilizó apropiadamente un procedimiento en el cual el solvente empleado para la reacción con cloruro de oxalilo es removido al menos en parte antes o después de agregar el

alcohol con alto punto de ebullición. Luego se agrega hidrazina, en particular hidrato de hidrazina, y la temperatura de reacción se eleva hasta aprox. 70 - 80° C a fin de eliminar cualquier solvente que pueda quedar por destilación. A continuación, la temperatura de reacción se eleva hasta 120 - 180° C, en particular 130 a 160° C. El hidróxido de metal alcalino se agrega en forma sólida o como un líquido acuoso concentrado, pero preferentemente en forma sólida. El tiempo de adición no es crítico, convenientemente se agrega luego de eliminar el solvente residual utilizado para la reacción con cloruro de oxalilo. Se usa preferentemente hidróxido de potasio:

Como alcohol de alto punto de ebullición, se usa particularmente un mono - o dialcohol alifático con un punto de ebullición de al menos 140° C. Los alcoholes apropiados son etilenglicol, etilenglicol - monometiléter, etc. y en particular dietilenglicol.

El tiempo de reacción oscila en general dentro del rango de 30 a 300 minutos.

Los constituyentes volátiles a la temperatura de reacción, que son esencialmente agua, hidrazina y posiblemente residuos del solvente utilizado para la reacción con cloruro de oxalilo, se eliminan convenientemente, por ejemplo por destilación.

Luego de concluir la reacción, la mezcla de reacción se mezcla con un éter (solvente etéreo) y con agua o agua con contenido de electrolito

(por ejemplo, con contenido de NaCl). Se usa preferentemente un éter que es limitadamente miscible con agua. Los éteres que pueden utilizarse son, por ejemplo, éter metilbutilico terciario, tetrahidrofurano y en particular éter dietílico.

Como resultado de la adición del éter, se forma un sistema trifásico. La fase superior es una fase de éter que contiene las impurezas orgánicas presentes. La fase inferior es una fase acuosa fuertemente alcalina que contiene los constituyentes inorgánicos. La fase intermedia es una fase oleosa que consiste esencialmente en una sal de ML - 3000 con el hidróxido de metal alcalino utilizado en la reacción, que es poco soluble en la fase de agua alcalina con contenido de dietilenglicol. Sorprendentemente, se mostró que la fase intermedia contiene la sal de ML - 3000 en alta pureza.

Las fases se separan y la fase intermedia se trata con una mezcla de agua y un éter que sólo es limitadamente miscible con agua, por ejemplo, éter dietílico o éter metilbutilico terciario, y se acidifica hasta un valor aprox. de pH 1 a 2 utilizando un ácido inorgánico u orgánico como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico o ácido cítrico. El ML - 3000 se disuelve luego en una fase de éter. Si se desea, esta fase de éter puede someterse a pasos de extracción posteriores con un ácido o agua de una manera usual. Si se desea, también puede agregarse un paso de purificación posterior tratando con carbono activo u otros adsorbentes como [sic] (por ejemplo, bentonita etc.).

La cantidad de éter y agua que se agrega para la formación del sistema trifásico no es crítica. En general, se usa suficiente éter y agua de modo que se formen las fases, y se pueden separar de una manera simple. En general, se usan 5 a 10 partes en peso de agua y 3 a 20 partes en peso de éter por parte en peso del compuesto de partida.

La recuperación de ML - 3000 de la fase de éter puede llevarse a cabo de diversas maneras. Por ejemplo, puede evaporarse el éter y recuperarse el ML - 3000 por cristalización a partir de acetato de etilo o isopropanol. Evaporando el éter, un solvato del éter cristaliza, el cual en el caso del éter dietílico contiene 1 molécula de solvente por 2 moléculas de ML - 3000. A partir de acetato de etilo, se obtiene un solvato correspondiente con una molécula de acetato de etilo por 2 moléculas de ML - 3000.

Sin embargo, se prefiere agregar al menos un hidrocarburo que tenga un punto de ebullición superior al del éter en la fase etérea, si se desea, al menos destilando en parte el éter y separando el ML - 3000 precipitado en forma cristalina sólida de manera usual, por ejemplo, por filtración o centrifugación, a partir del agua madre y recuperándolo por secado al vacío moderado a temperaturas ligeramente elevadas. Se usa preferentemente un hidrocarburo que hierve al menos a 30° C, en particular al menos a 40° C, superior al éter. Se usa suficiente hidrocarburo como aquel que está presente en un exceso de aprox. 2 a 15 veces (volumen), si se desea luego de destilar el éter.

El hidrocarburo puede ser un hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada preferentemente con 6 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos son n - hexano, n - heptano, n - octano, isooctano, n - decano, ciclohexano, cicloheptano, n - heptano o se prefiere una mezcla de heptanos isoméricos, y también ciclohexano.

Sorprendentemente, se mostró que en el tratamiento de una solución etérea de ML 3000, por ejemplo, la fase de éter mencionada, con el hidrocarburo se obtiene una nueva modificación del cristal esencialmente libre de solventes de ML 3000, es decir polimorfo A. El polimorfo A tiene una única línea endotérmica en el diagrama de DSC (de 50° C a 200° C), que está dentro del rango de 155 a 170° C. El diagrama de DSC se muestra en la Fig. 1.

El polimorfo A puede obtenerse a partir del amorfo ML 3000 u otras modificaciones cristalinas del mismo (polimorfos C y E, véanse los ejemplos 4 y 5) por tratamiento con el hidrocarburo, a temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura que oscila en el rango de 40 a 110° C. El tratamiento con el hidrocarburo se lleva a cabo convenientemente extrayendo con agitación (trituration).

El polimorfo A tiene además los siguientes picos significativos en el espectro IR (trituration con KBr en la relación 1 : 3; espectrómetro Spektrum 2000 FT - IR de Perkin Elmer; control del aparato utilizando el programa Spektrum 2.00; las mediciones se efectuaron por reflexión difusa): número de onda (cm^{-1}): 1706; 1601; 1536; 1487; 1463; 1450;

1441; 1413; 1395; 1383; 1369; 1293; 1219; 1177; 1099; 1013; 836; 765; 698.

El espectro IR se muestra en la Fig. 2.

El diagrama de difracción por rayos X (refractograma de polvos) del polimorfo A se indica en la Fig. 3. El polimorfo A tiene los siguientes valores d característicos: 11,9; 4,2; 4,0, (2θ : 7,5; 21,2; 22,4).

El polimorfo A tiene una distribución de tamaño de partícula pequeña, el tamaño de partícula medio (determinado por medio de espectros de difracción láser en el sistema de Helios - Sympatec: dispersor en seco RODOS; longitud focal 50 mm) en el rango de 30 a 50 μm . Sin embargo, los solvatos tienen una distribución de tamaño de partícula amplio con una alta proporción de material de grano fino de aprox. 10 μm y un alto contenido de grano grueso de aprox. 1 mm, el tamaño de partícula media está en el rango que oscila entre aprox. 100 y 150 μm .

En comparación con los solvatos conocidos y la forma amorfa de ML 3000, el polimorfo A tiene ventajas significativas. A causa de la estructura cristalina, el polimorfo A es estable en el secado y el almacenamiento. No se observan transiciones de fase ni agregados secundarios como en el caso de la forma amorfa. Además, la pureza del polimorfo A es más alta, porque durante la recuperación no se incluyen impurezas en la estructura cristalina.

El polimorfo A tiene un sistema cristalino compacto con un área de superficie relativamente pequeña. Los fenómenos superficiales, como carga electrostática, adhesión, adsorción etc., ocurren únicamente en una pequeña dimensión en comparación con el amorfo ML 3000. La estructura cristalina requiere de una estabilidad química elevada, en tanto que el amorfo ML 3000 tiene un área superficial alta y por ello es objeto de una descomposición oxidativa relativamente severa.

Los solvatos no son estables al almacenamiento porque ellos mismos liberan solvente a temperatura ambiente. La transición de fase que tiene lugar en el curso de la forma amorfa sin solventes no procede claramente. Durante el envejecimiento de los solvatos, quedan cavidades en el sistema cristalino. La sustancia se somete a una degradación oxidativa relativamente severa. Además, durante el envejecimiento se obtiene un producto que tiene una distribución de tamaño de partícula amplio, el cual influye desfavorablemente sobre sus propiedades de fluidez y su posterior procesabilidad.

En el proceso de acuerdo con la invención, se obtiene el ML - 3000 con un rendimiento excelente, de al menos un 70 %, partiendo del compuesto de la fórmula III. Esto implica una mejora considerable comparada con el arte previo. De acuerdo con el ejemplo 5C de la WO 95/32971, se obtiene un compuesto análogo con el ML - 3000 en sólo un 29 % [laguna]. Sorprendentemente, se obtiene el ML - 3000 en alta pureza en forma cristalina sin solventes. La concentración, determinada por medio de titulación de hidróxido de tetrabutilamonio, es del 100 %. La

concentración de los metales pesados es < 10 ppm y la cantidad de cenizas es del 0 %. La suma de isómeros y derivados de ML - 3000 es $< 0,2$ % (determinada por medio de HPLC), la concentración del solvente residual es inferior al 0,2 % (determinada por el método de cromatografía gaseosa de fracción de cabeza).

El compuesto de acuerdo con la invención (polimorfo A) mostró ser un potente inhibidor de la ciclooxigenasa y/o lipoxigenasa. Se distingue por una fuerte acción analgésica y por una acción inhibidora uniforme de las enzimas ciclooxigenasa (CO) y lipoxigenasa (LO) (IC_{50} LO / IC_{50} CO ~ 1). Por ello, se puede utilizar en el tratamiento de trastornos que están acompañados por un cambio en el metabolismo del ácido araquidónico. En particular, pueden mencionarse trastornos del tipo reumático y la prevención de trastornos inducidos alérgicamente. El compuesto de acuerdo con la invención es así un antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antialérgico eficaz, y tiene una actividad antibroncoconstrictora y además se puede utilizar para la profilaxis de la trombosis y para la profilaxis del shock anafiláctico y séptico y también para el tratamiento de trastornos dermatológicos, como psoriasis, urticaria, exantema agudo y crónico de origen alérgico y no alérgico. Por otra parte, se puede utilizar para el tratamiento de hipercolesterolemia.

El compuesto de acuerdo con la invención puede administrarse como un compuesto individual terapéuticamente activo o como una mezcla con otros compuestos terapéuticamente activos. Puede administrarse como tal, pero se administra en general en forma de una composición farmacéutica,

por ejemplo como una mezcla del compuesto activo con excipientes farmacéuticamente aceptables, en particular vehículos o diluyentes y/o aditivos. El compuesto o la composición puede administrarse en forma enteral, por ejemplo, oral o rectal, o parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, endovenosa o intramuscular, pero se administran preferentemente en forma de dosis orales.

El tipo de composición farmacéutica y de portador o diluyente farmacéutico depende del tipo de administración deseado. Las composiciones orales pueden presentarse por ejemplo como comprimidos o cápsulas, y pueden contener excipientes usuales como aglutinantes (por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, goma tragacanto o polivinilpirrolidona), rellenos (por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice), desintegrantes (por ejemplo, almidón) o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Las preparaciones líquidas orales pueden presentarse en forma de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires o sprays, etc. y pueden presentarse como polvo seco para reconstituir con agua u otro portador apropiado. Las preparaciones líquidas de este tipo pueden contener aditivos usuales, por ejemplo agentes de suspensión, saborizantes, diluyentes o emulsionantes. Para la administración parenteral, se pueden usar soluciones o suspensiones con portadores farmacéuticos usuales.

El tratamiento con el compuesto conforme a la invención tiene lugar administrando una cantidad eficaz del compuesto, como una regla formulada de acuerdo con la práctica farmacéutica, al individuo a tratar, preferentemente a un animal, en particular al ser humano. Si se indica este tratamiento y en qué forma debe tener lugar, depende del caso individual y está sujeto al criterio médico (diagnóstico), los signos, síntomas y/o disfunciones presentes y riesgos del desarrollo de signos específicos, síntomas y/o disfunciones, y adicionalmente incluye otros factores más.

Como regla, el tratamiento se lleva a cabo con una administración diaria única o repetida, de ser apropiado junto o alternativamente con otros compuestos activos o preparaciones con contenido de compuestos activos, de modo que a un paciente se administra una dosis diaria de aprox. 0,1 mg a aprox. 1000 mg y en particular 0,5 mg a aprox. 100 mg por kg de peso corporal.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero sin restringirla.

Los diagramas de DSC y los espectros de difracción por rayos X (refractogramas de polvos) indicados en el contexto de la presente invención se obtuvieron de la siguiente manera:

Los análisis de DSC se llevaron a cabo utilizando el sistema TA 4000 de Mettler (celda de medición DSC - 20; procesador T11; análisis utilizando el programa TA - 72). La velocidad de calentamiento fue de 5° C/min, en el rango de fusión 2° C/min.

Los refractogramas de polvos se determinaron utilizando un difractómetro de polvos del sistema STOE de Stoe, Darmstadt, utilizando radiación monocromática $\text{CuK}\alpha$ I.

Ejemplo 1

6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizina

Se introducen sucesivamente 4,64 kg (190,9 mol) de magnesio y 18,8 kg de éter dietílico, luego se evacuan y se pasan tres veces por N_2 en un reactor de 250 l. El éter se mantiene a reflujo. Con el agitador apagado, se agregan 0,03 kg de yodo y 0,5 kg (4 mol) de cloruro de bencilo, comenzando inmediatamente la reacción del magnesio con el haluro (decoloración y turbidez). Con el agitador encendido, se agrega una solución de 23,5 kg (185,6 mol) de cloruro de bencilo en 37,8 kg de éter dietílico desde un tanque de alimentación durante 2 h, manteniendo la mezcla de color negro grisáceo vigorosamente a reflujo. Luego de concluir con la adición, la solución de Grignard se mantiene a reflujo durante otras 2 h. Se agrega una solución de 17,7 kg (134,6 mol) de 4 - cloro - 3, 3 - dimetilbutironitrilo destilado en 48,5 kg de éter dietílico a temperatura de reflujo desde el tanque de alimentación durante 1,5 h. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante otras 2 h. El éter dietílico se destila luego de la suspensión de color gris pálido a presión normal. Se eliminan

54 - 59 kg del destilado (tiempo requerido 2 h), de modo que la mezcla de reacción aún permanece agitable.

Se agregan 106,3 kg de tolueno al residuo. La temperatura interna es de 43° C. Se destila luego una mezcla de éter / tolueno hasta que se alcanza una temperatura interna de 85 - 90° C (aprox. 36 - 40 kg del destilado).

El residuo se transforma en una suspensión gruesa, pero aún agitable sin costra. Esta suspensión se transfiere a un reactor en el que se habían introducido previamente 76,7 kg de hielo y 38,5 kg de ácido clorhídrico concentrado al 32 %. En principio, la temperatura interna de las fases asciende de 0 a 23° C. El pH de la fase acuosa debería ser de entre 0,5 y 1,5 (pH = 1,0). Luego de calentar el reactor a una temperatura interna de 40 - 45° C, las fases se agitan vigorosamente una con otra durante 1,75 - 2 h. Luego se dejan reposar a esta temperatura y con la agitación apagada durante 10 - 15 min para la separación de fases. La fase acuosa que contiene el producto se separa (147 kg).

La fase acuosa se enfría a -8 a 0° C en un aparato de extracción y luego se basifica con 33,2 kg de amonio concentrado al 24 %, controlando que la velocidad de suministro del amoníaco no exceda los 5° C como máximo. El pH es de 10,5 - 11.

La fase acuosa basificada se agita con 106,3 kg de éter dietílico durante 30 - 40 min a 10 - 25° C y luego se deja reposar durante 25 - 30 min para la separación de fases. La fase acuosa clara, ligeramente amarilla

(170 kg) se separa y se descarta. La fase de éter clara, de color verde - amarillento se concentra completamente al vacío (0,7 - 0,8 mbar), obteniendo 95 kg de éter destilado (1,40 h). Como residuo de destilación, se obtienen 20,6 kg de aceite de color verde pálido que contiene un 86,7 % de 2 - bencil - 4,4 - dimetil - 1 - pirrolina. Se introducen en un reactor (500 l) 20,6 kg del residuo (86,7 % fuerte), correspondientes a 17,9 kg (95,5 mol) de 2 - bencil - 4,4 - dimetil - 1 - pirrolina, 29,7 kg (127,2 mol, 1,33 equiv.) de ω - bromo - 4 - cloroacetofenona y 226,6 kg de metanol. Luego de agregar 12,7 kg (151,2 mol, 1,58 equiv.) de carbonato de hidrógeno sódico, la mezcla se agita sin luz a 17 - 24° C formándose una suspensión de color beige. La reacción continúa hasta que el contenido residual de un compuesto de pirrolina en la mezcla es < 5 %. Luego de 17 h, se toma una muestra y se ensaya el contenido del compuesto de pirrolina por medio de cromatografía gaseosa. El análisis muestra una concentración del 2 %. La suspensión se centrifuga luego a una temperatura interna de 18 - 22° C y el sólido obtenido por centrifugación se lava utilizando 14,4 kg de metanol en dos porciones. El producto aún húmedo, ligeramente amarillo, pesa 25,8 kg.

El producto crudo aún húmedo (25,8 kg) se suspende en 150 kg de agua, luego se calienta a una temperatura interna de 50 - 60° C en el transcurso de 15 min y se agita a esta temperatura durante 40 min. La suspensión, enfriada a 40° C (40 min), se centrifuga y el sólido cristalino de color amarillo pálido obtenido por centrifugación se lava posteriormente con 27 kg de agua en 2 porciones. El producto se seca al vacío a 50 - 60° C durante 12 - 24 h. Se obtienen 18,6 kg de 6 - (4 - clorofenil) - 2,2 - dimetil

- 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizina, con un contenido del 0,33 % de cenizas y un contenido de isómeros de 5 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizina del 1,0 %.

Ejemplo 2

Ácido 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - ilacético (ML - 3000)

Tras evacuar y pasar tres veces por N_2 , se introducen en un reactor de 250 l 11,5 kg (35,7 mol) de 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizina en 60 kg de tetrahidrofurano (THF). La solución de color amarillo se enfría a 10 - 15° C con un suministro de nitrógeno a 0,5 bar (N_2). Se dosifican 6,8 kg (54,7 mol) de cloruro de oxalilo desde un tanque de alimentación con N_2 durante 35 min de modo que la temperatura interna no excediera los 20° C.

Luego de concluir la adición, la suspensión fina ahora de color verde oscuro se agita a una temperatura interna de 18 - 25° C durante 20 - 30 min.

18 kg de hielo se introducen en un reactor de 500 l en pedacitos. A este hielo se agrega la suspensión caliente (25° C) durante 5 min, de modo que la temperatura interna de la mezcla no excediera los 20° C.

La mezcla de reacción se agita a una temperatura interna de 25 - 35° C durante otros 10 - 20 min. La solución aún verde se diluye con 62,2 kg

de dietilenglicol a 25 - 35° C. Se agregan 14,9 kg (298 mol) de hidrato de hidrazina desde un tanque de alimentación durante 10 - 15 min. La temperatura interna llega a casi 40 - 45° C. Aumentando la temperatura gradualmente durante 1,5 h, la suspensión ahora de color beige se calienta a una temperatura interna de 70 - 75° C, destilando THF. Se recogen 45,4 kg del destilado de THF hasta alcanzar una temperatura interna de 75° C.

La mezcla de reacción se enfría a 50 - 55° C y se trata con un total de 26,4 kg de hidróxido de potasio en pedacitos (KOH) en 8 a 10 porciones divididas a lo largo de 45 min, elevando la temperatura interna de 65 - 70° C con los primeros 5 kg de KOH y con lo cual la suspensión inicialmente espesa se torna amarilla, haciéndose altamente líquida, y se coloca a reflujo moderado poco tiempo.

Esta suspensión se calienta ahora a 90° C con un aumento de temperatura de 15° C/h, haciendo algo de espuma a los 85° C y espesándose la suspensión. Con un aumento de temperatura de 2° C/h, la temperatura interna se eleva ahora hasta 102° C y al mismo tiempo se introduce nitrógeno a través de la mezcla de reacción por medio de un tubo de inmersión a una velocidad incrementada del agitador. Como resultado de un fuerte espumado y una producción adicional de gas, el volumen de los contenidos del reactor aumentó al doble. Si se requiere, la temperatura de reacción se reduce por enfriamiento. A una temperatura interna de 100 - 105° C, la espuma empieza a colapsar y se forma una fina suspensión de color marrón-rojiza que ahora se calienta a una temperatura interna de 140 - 145° C a una velocidad de calentamiento de 15°C/h. En el caso de un

espumado excesivo, la temperatura de reacción se reduce brevemente por enfriamiento. Al mismo tiempo, se recogen una cantidad de destilados acuosos de un total de 44 kg.

El lote se mantiene a 120 - 145° C durante 2 h - 2,5 h. La temperatura del reactor se enfría luego a 30 - 40° C y se agregan 74,7 kg de agua y 56,7 kg de éter dietílico. La mezcla de reacción se lleva a cabo a una temperatura interna de 30 - 33° C durante 10 - 15 min, luego se dejan reposar las fases. Se separa el sistema trifásico resultante. La fase acuosa inferior fuertemente alcalina, que pesa 154,9 kg, es incolora y algo turbia. Se elimina como agua de desecho. La fase intermedia turbia de color amarillo de consistencia oleosa pesa 29,6 kg y contiene la cantidad principal del producto como sal de potasio. La fase etérea clara superior de color amarillo se agita vigorosamente en un aparato de extracción con 10 kg de agua durante 10 min a una temperatura interna de 30° C. La fase acuosa se separa 10 minutos después de apagar la agitación. La fase intermedia (29,6 kg) y el extracto acuoso de la fase de éter (10,9 kg) se mezclan con 126,2 kg de éter dietílico y 59,7 kg de agua en un aparato de extracción, y la mezcla se enfría a una temperatura interna de 0 - 5° C.

Por medio de un tanque de alimentación, se dosifica una mezcla de 6,0 kg de ácido clorhídrico concentrado al 32,5 % y 6,0 kg de agua durante 15 min de modo que no se exceda una temperatura interna máxima de 10° C y se alcance un valor de pH de 1 - 2. Si no se alcanza este pH, se agregan otros 0,2 kg de ácido clorhídrico concentrado al 32,5 % como una mezcla con 0,2 kg de agua. Tras alcanzar este pH, se agitan las fases

cuidadosamente durante otros 5 - 10 min, y luego se dejan reposar durante 10 - 20 min con la agitación apagada para la separación de fases.

Se separa la fase acuosa ácida de HCl. La fase de éter se trata nuevamente con una mezcla de 9,5 kg de ácido clorhídrico y 19 kg de agua por medio del tanque de alimentación y se agita continuamente a una temperatura interna que no exceda los 10° C durante 5 - 10 min. Las fases se separan y el tratamiento con HCl se repite hasta 3 veces si se desea.

La fase de éter se trata luego con 30 kg de agua desmineralizada, se agita cuidadosamente durante 10 - 20 min y se calienta a 15 - 20° C. Las fases se separan y se repite la extracción.

La fase de éter, lavada sin trazas de ácido, se trata con 6,5 kg de sulfato de magnesio anhidro y 0,4 kg de carbón activado (Acticarbon 2S), se suspenden en 1 kg de éter dietílico y se agitan a 18° C durante 30 - 45 min. La suspensión se somete a una clarificación por filtración a través de un filtro con presión revestido con 0,5 kg de ayuda filtrante (Cell Flock) en un aparato de destilación. El filtro y el aparato se enjuagan luego con 8 kg de éter dietílico.

Se agregan 95,6 kg de n - heptano a la fase de éter y el éter se destila al vacío a una temperatura interna de 15 - 20° C. La suspensión cristalina luego de destilar el éter se enfria a una temperatura interna de 13 - 18° C y se agita a esta temperatura durante 0,5 - 1,5 h, luego los cristales se eliminan por centrifugación. El producto húmedo obtenido se lava con 23,0

kg de n - heptano en 2 porciones. El producto húmedo se seca durante la noche en un horno de secado al vacío a 50 - 60° C y, si se desea, se tritura. Se obtienen 10,5 kg (77,2 %) de ML - 3000.

Descripción del producto:

El producto tiene una coloración ligeramente amarillenta a color marfil. La solución en tetrahidrofurano es incolora (Y7) y clara. El punto de fusión, determinado por medio del método de DSC (en condiciones distintas a las indicadas con anterioridad) es de 157° C. Una segunda determinación del punto de fusión en las condiciones indicadas precedentemente dieron como rendimiento el diagrama de DSC mostrado en la Fig. 1.

El espectro IR y el refractograma de polvos se indican en las Figuras 2 y 3. Las distancias reticuladas (valores d) son las siguientes (se tomaron en cuenta todos los picos hasta $2\Theta = 34$):

2 Θ	Valor d	Intensidad rel. (%)
7,5	11,9	100,0
10,8	8,2	8,3
11,2	7,9	18,6
13,8	6,4	12,6
14,9	5,9	12,7
15,4	5,8	24,2

15,9	5,6	10,0
16,8	5,3	23,4
18,1	5,0	20,1
18,15	4,9	20,1
19,0	4,7	27,4
19,9	4,5	16,8
20,1	4,4	20,2
20,8	4,3	30,0
21,2	4,2	68,5
22,0	4,05	10,8
22,4	4,0	33,3
22,8	3,9	12,5
23,7	3,7	11,9
24,4	3,6	7,7
25,0	3,55	5,4
25,7	3,5	14,8
26,4	3,4	6,0
26,9	3,3	6,0
27,2	3,25	11,8
27,7	3,2	17,0
28,4	3,1	20,2
30,4	2,95	7,8
30,7	2,9	9,4
31,2	2,85	5,1
31,5	2,8	5,8

32,3	2,75	8,6
32,5	2,7	10,2
33,7	2,65	9,0
33,9	2,6	7,0

El contenido, determinado por titulación de hidróxido de tetrabutilamonio, es del 100,9 %.

Contenido de metales pesados: < 10 ppm.

Contenido de cenizas: 0 %

Contenido de solventes residuales

(determinados por GC): 0,11 % de éter dietílico y

0,04 % de heptano

Contenido de hidrazina: < 0,3 ppm.

Ejemplo 3

Preparación del polimorfo A de ácido 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - ilacético por cristalización a partir de éter dietílico / ciclohexano

El ácido crudo 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - ilacético (500 g) húmedo con agua se disuelve completamente en éter dietílico (13 l) con agitación a temperatura elevada (40 - 50° C), se filtra por aluminio Al_2O_3 y el solvente se elimina del filtrado. La fracción cristalina cruda obtenida como un residuo se

suspende en ciclohexano (3.6 l) y se digiere en presencia de calor. Luego de enfriar a temperatura ambiente, los cristales se filtran, se lavan con ciclohexano frío, luego con metanol frío y por último se secan a 50 - 60° C durante varias horas. Se obtienen 470 g (73 % con respecto al precursor empleado) de polimorfo A del ácido 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - ilacético con una pureza del 99,69 %.

Ejemplo 4

Preparación del ácido 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - il - acético . ½ acetato de etilo (polimorfo C)

El ácido 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - ilacético crudo (33 kg) suspendido en acetato de etilo (115 l) a temperatura elevada (40 - 50° C) se coloca en una solución a reflujo. La solución ahora clara se filtra a través de un embudo de filtración calentado y luego se enfría lentamente a 15 - 20° C con agitación durante 2 - 2,5 h a una velocidad de enfriamiento de 0,5° C/min. Los cristales se dejan reposar a esta temperatura con la agitación apagada durante 20 min, se centrifugan y se lavan con acetato de etilo frío (33 l).

El contenido de acetato de etilo se determinó por medio de ¹H - NMR (CDCl₃) a partir de las fracciones cristalinas obtenidas recientemente luego de escurrir y secar con aire. El valor teórico esperado de 10,38 % en peso (%) para el solvato 2 : 1 (hemisolvato) se efectuó en forma

aproximada. Desde la integral por sobre la línea de resonancia para el grupo acetilmetilo del acetato de etilo ($\delta = 2,04, 311$) hasta la integral por sobre la línea de resonancia del grupo metileno de ML 3000 en δ (ppm) = 2,85, (2 H), resulta una relación numérica de 3 : 4 para el hemisolvato.

El diagrama de DSC, el espectro IR y el refractograma de polvos están representados en las Figs. 4, 5 y 6.

Ejemplo 5

Preparación del ácido 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - il - acético . $\frac{1}{2}$ éter dietílico (polimorfo E)

Se disuelve completamente ácido 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - ilacético (2 g) en éter dietílico (36 ml) a reflujo. Sin luz se enfria la solución lentamente hasta temperatura ambiente durante 7 horas. Siguiendo con la reducción de la temperatura hasta 0° C, tiene lugar la formación de cristales a partir de los 15° C. Para el crecimiento de los cristales, la solución se dejó reposar a 0° C durante 2 días, luego se decantaron las aguas madres de los cristales.

El contenido de éter dietílico se determinó por medio de ^1H - NMR (CDCl_3) a partir de los cristales recién obtenidos luego de la decantación y el secado con aire. El valor teórico esperado de 8,87 % en peso (%) para el solvato 2 : 1 (hemisolvato) se efectuó en forma aproximada. Desde la integral por sobre el triplete para los grupos de etilmetilo del éter dietílico

($\delta = 1,21$, 6 H) hasta la integral por sobre la línea de resonancia del grupo dimetilico geminal de ML 3000 ($\delta = 1,29$, 6 H), resulta la relación numérica esperada de 1 : 2 para el hemisolvato.

El diagrama de DSC, el espectro IR y el refractograma de polvos están representados en las Figs. 7, 8 y 9.

Ejemplo 6

Preparación de cristales únicos del polimorfo E

Se disuelve ácido 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - ilacético (250 mg) en éter dietílico (5 ml) con adición de 1, 4 - diclorobenceno (0,5 ml). La solución se enfría sin luz durante una hora a 4° C, luego a - 25° C. La sustancia cristaliza durante un día en forma de bastones grandes incoloros bien formados.

Ejemplo 7

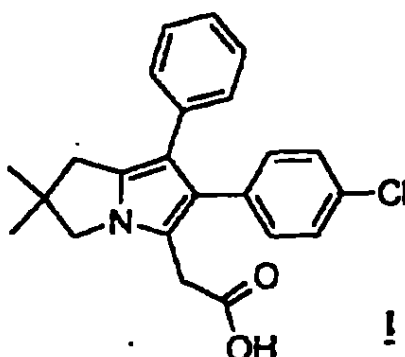
Preparación de polimorfo A del ácido 6 - (4 - clorofenil) - 2, 2 - dimetil - 7 - fenil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin - 5 - ilacético por cristalización a partir de éter metilbutílico terciario (MTB) / n - heptano

Se suspende ML 3000 (1 g) en éter metilbutílico terciario (14 ml) en un frasco de dos bocas de 100 ml que está equipado con un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética, y se cubre con una lámina de

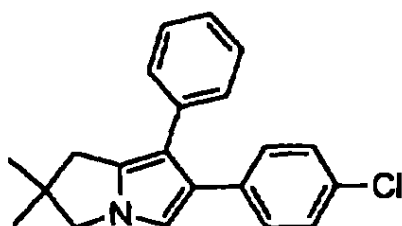
aluminio para protección de la incidencia de la luz y se disuelve completamente por calentamiento a temperatura de ebullición con una atmósfera de argón (1.2 atm). Luego de agitar (200 rpm) a reflujo durante 15 minutos, se agrega n - heptano a la solución clara hasta que comienza la turbidez (30 ml), luego se agrega lentamente más cantidad de n - heptano (40 ml) en presencia de calor hasta que se forma una suspensión (65° C), que luego se deja enfriar a temperatura ambiente con agitación. Luego de 3 horas, la suspensión se deja reposar a 4° C durante 15 horas más en un refrigerador. Los cristales se filtraron con succión de las aguas madres a través de un filtro de vidrio sinterizado G4 utilizando vacío moderado (500 mbar). La torta cristalina se resuspende repetidamente (5 veces) en n - heptano (10 ml) y se succiona en seco (1 min) y luego se deja en una jarra sellada sin un posterior secado. El rendimiento de los cristales es del 81 %, son de color blanco puro. Los cristales indican el refractograma de polvos del polimorfo A puro.

Reivindicaciones

1. Proceso para preparar el compuesto de la fórmula I



donde el compuesto de la fórmula III

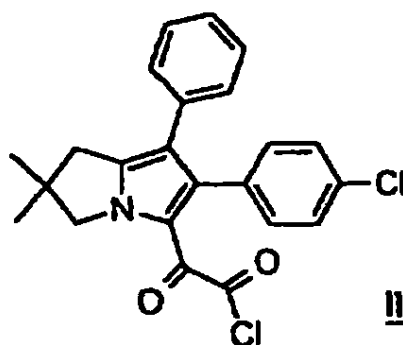


se hace reaccionar con cloruro de oxalilo y el producto obtenido se trata con hidrazina y un hidróxido de metal alcalino en la fase acuosa a temperatura elevada; luego de completar el tratamiento se produce un sistema trifásico por la adición de un éter y se obtiene el compuesto de la fórmula I acidificando la fase intermedia.

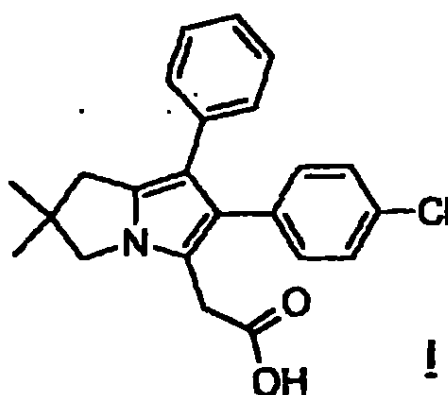
2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el éter usado es éter dietílico, éter metilbutilico terciario o tetrahidrofurano.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde el tratamiento con hidrazina y el hidróxido de metal alcalino se lleva a cabo en presencia de un mono - o dialcohol alifático.
4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el tratamiento con hidrazina y el hidróxido de metal alcalino se lleva a cabo en presencia de dietilenglicol.
5. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, donde el producto obtenido por la reacción con cloruro de oxalilo se trata primero con hidrazina y luego con el hidróxido de metal alcalino.
6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el tratamiento con el hidróxido de metal alcalino se lleva a cabo a una temperatura dentro del rango que oscila entre 120 y 180° C.
7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde los constituyentes que son volátiles a la temperatura de tratamiento se eliminan al menos en forma parcial durante el tratamiento.
8. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, donde la fase intermedia se trata con una mezcla de agua y de éter inmiscible con agua antes de la acidificación.

9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el producto deseado se obtiene a partir de la fase de éter por adición a la fase de éter de un hidrocarburo alifático o cicloalifático que tiene un punto de ebullición más alto que el éter.
10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, donde el éter se destila al menos en forma parcial para obtener el producto deseado.
11. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, donde para preparar el compuesto de la fórmula III. se hace reaccionar 2 - bencil - 4, 4 - dimetil - 1 - pirrolina con una ω - halo - 4 - cloroacetofenona en un solvente orgánico polar en presencia de un carbonato de hidrógeno de metal alcalino y/o de un carbonato de metal alcalino en forma sólida.
12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11, donde el solvente orgánico polar utilizado es metanol.
13. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de carbonato de hidrógeno sódico sólido.
14. Compuesto de la fórmula II



15. Compuesto de la fórmula I



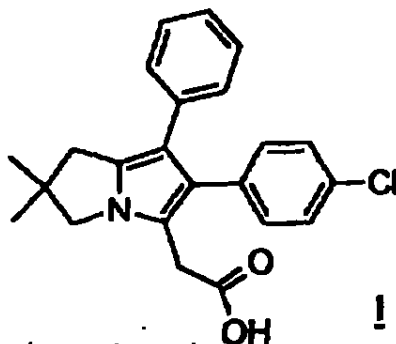
en forma cristalina, que tiene una única línea endotérmica en el diagrama de DSC, que está dentro del rango que oscila entre 155 y 170° C.

16. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, que tiene los siguientes picos significativos en el espectro IR (número de onda, cm^{-1}): 1706; 1601; 1536; 1487; 1463; 1450; 1441; 1413; 1395; 1383; 1369; 1293; 1219; 1177; 1099; 1013; 836; 765; 698.
17. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16 que tiene esencialmente el espectro IR indicado en la Fig. 2.

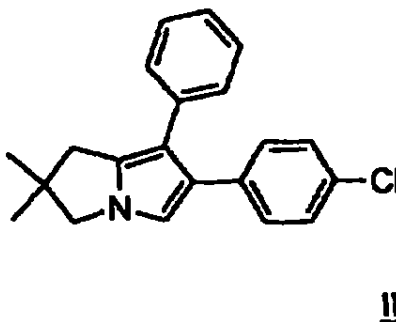
18. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 a 17 que tiene los siguientes valores d característicos (distancia reticular) en el diagrama de difracción por rayos X: 11,9; 4,2; 4,0.
19. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 que tiene los siguientes valores d: 11,9; 8,2; 7,9; 6,4; 5,9; 5,8; 5,6; 5,3; 5,0; 4,9; 4,7; 4,5; 4,4; 4,3; 4,2; 4,05; 4,0; 3,9; 3,7; 3,6; 3,55; 3,5; 3,4; 3,3; 3,25; 3,2; 3,1; 2,95; 2,9; 2,85; 2,8; 2,75; 2,7; 2,65; 2,6.
20. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 a 19, de ser apropiado con excipientes usuales.
21. Uso de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 a 19 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos de tipo reumático.
22. Proceso para preparar los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 15 a 19, donde a una solución etérea del compuesto de la fórmula I se agrega un hidrocarburo alifático o cicloalifático con un punto de ebullición más alto que el éter, opcionalmente se elimina el éter por destilación al menos en forma parcial y se obtiene el compuesto de la fórmula I.

Resumen

La presente invención se refiere a un proceso para preparar el compuesto de la fórmula I



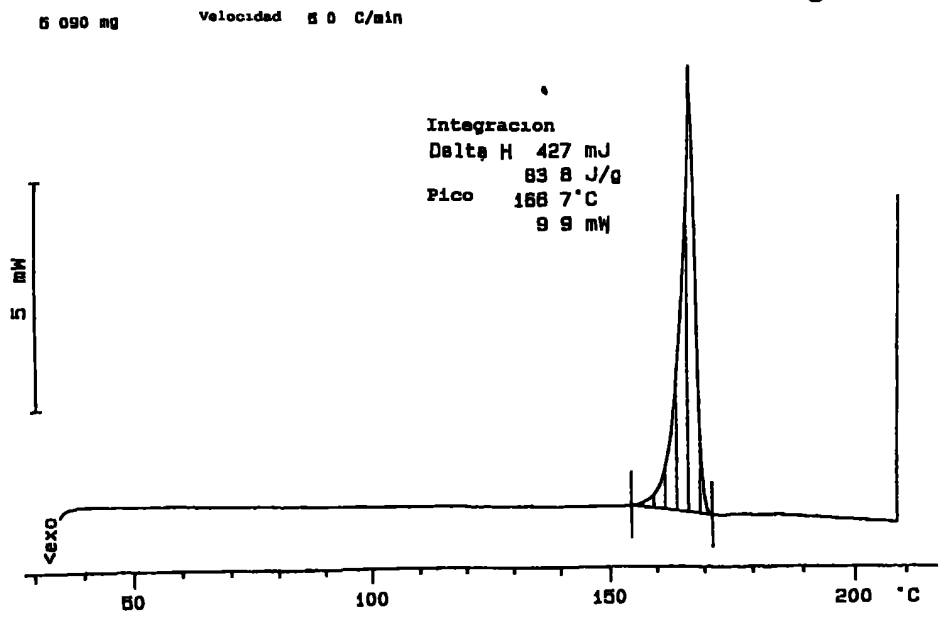
donde el compuesto de la fórmula III



se hace reaccionar con cloruro de oxalilo y el producto obtenido se trata con hidrazina y un hidróxido de metal alcalino en presencia de una fase acuosa a temperatura elevada; luego de concluir el tratamiento, se produce un sistema trifásico por adición de un éter, obteniéndose el compuesto de la fórmula I por acidificación de la fase intermedia.

La invención se refiere también a un polimorfo del compuesto de la fórmula I.

Fig 1

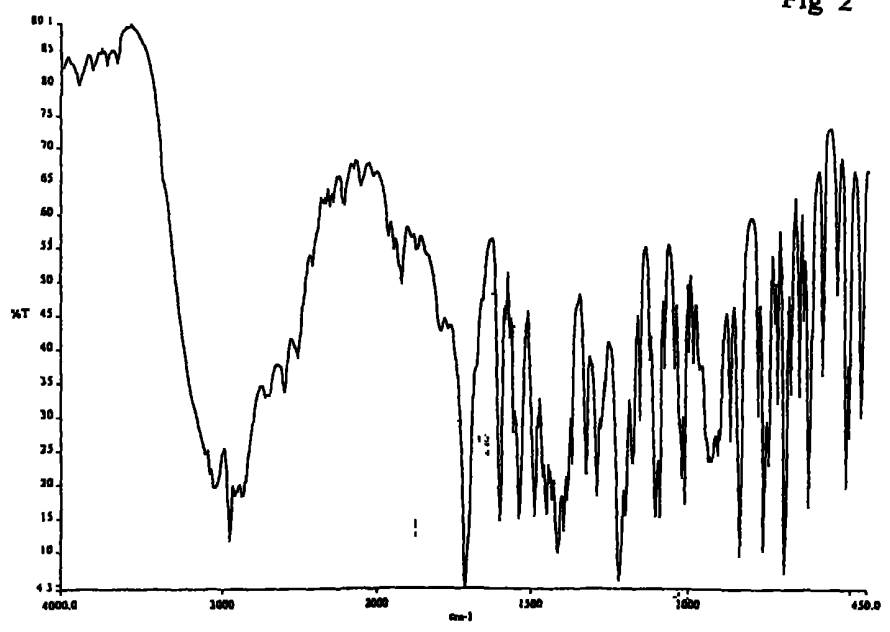


1/9

12

23

Fig 2



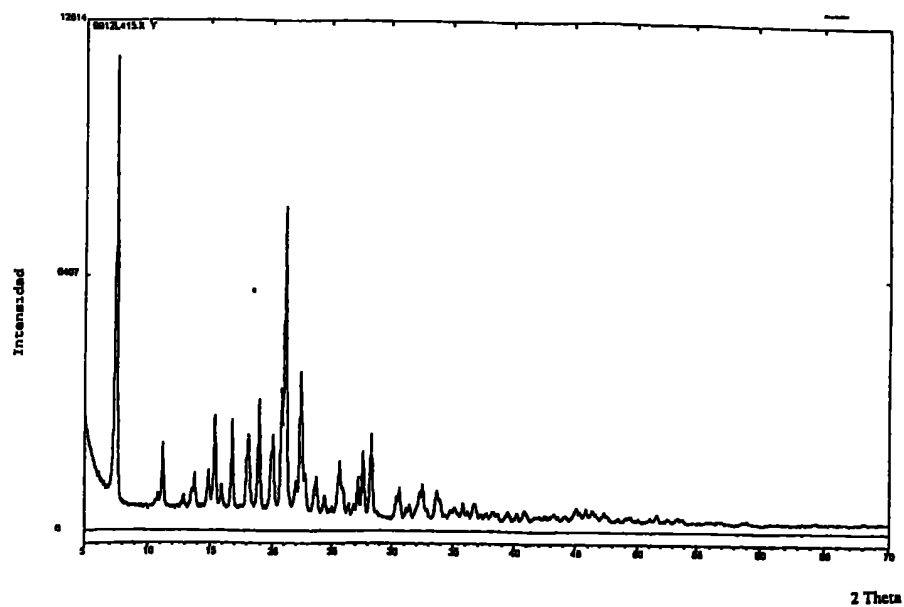
6/2

1.

AX

45

Fig 3

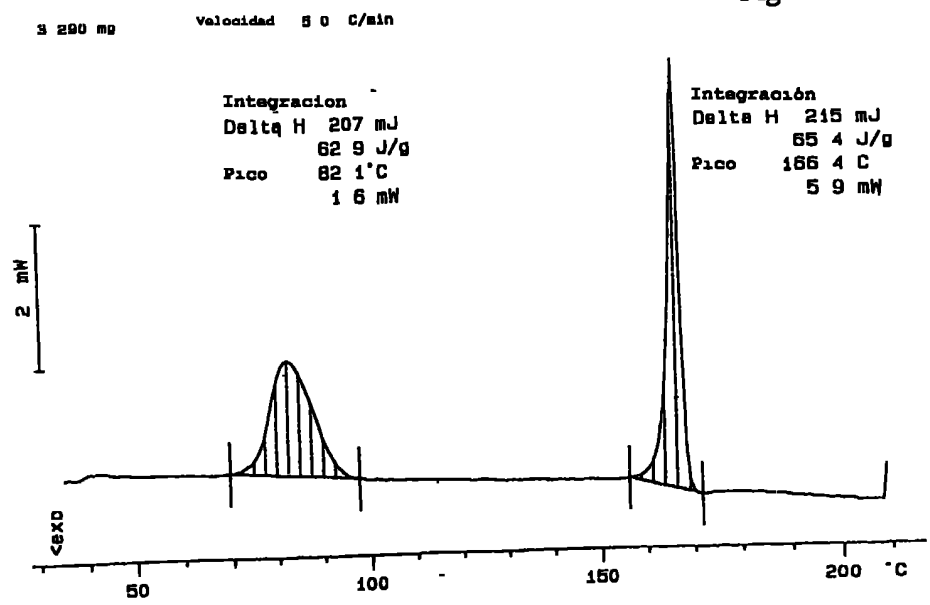


3/3

44

45

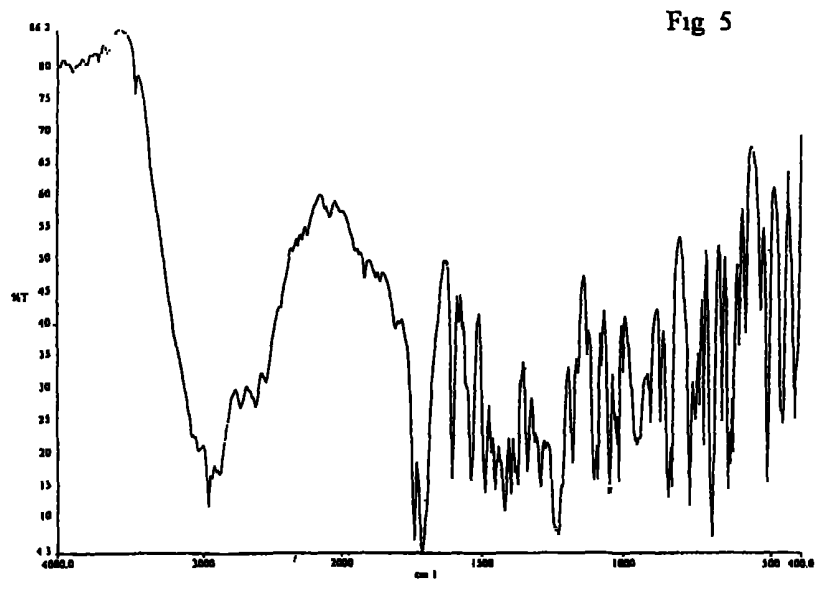
Fig 4



4/3

45

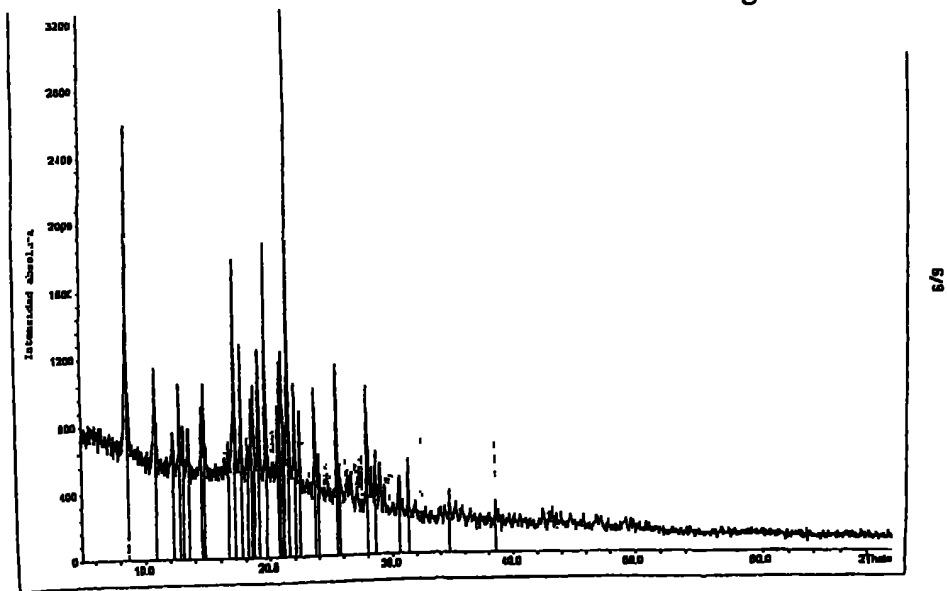
2X5



S/S

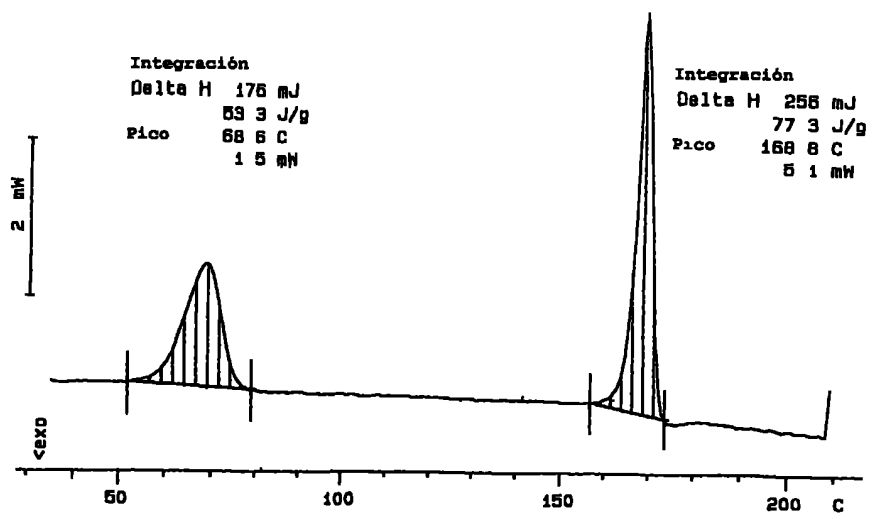
46

Fig 6



3 310 mg Velocidad 80 C/min

Fig 7

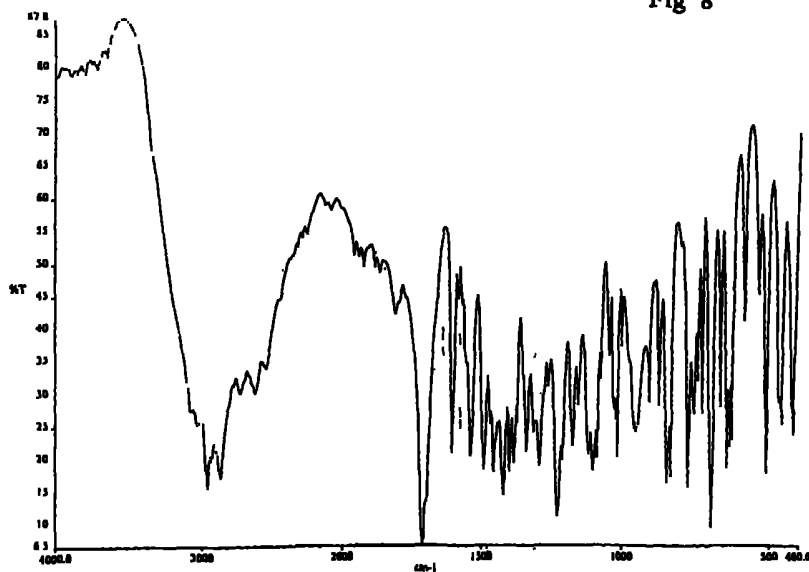


2/3

20

6x

Fig 8



5/8

61

72

Noto: Los folios 52 y 53 son tarjetas

// 09-05-01

folio 54 Extracto para publicación 202047
14-d-03



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Arxmi
Technologies S.A.
Qualitas Support Management S. 2007

52

Expediente No			No de Follo
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene orte final



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

52
53

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01034896 00000000 Folios: 56
Fecha (MM): 2001-05-03 18:07:53
HIT : 800176089-2 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAL/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 21,049
FECHA : ABRIL 2 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2749343	02/04/2001	17,100,960.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	\$ 356,640.00

SOM: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 12701-801-001-B

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO

REFERENCIA:	Radicación No.	01-34896
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1894
	Folios	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 el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
- 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).

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.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 JUN. 2001.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia