

~~182~~ 182

Cra. 7a # 74 - B4 Oficina 606

Fac (871) 3131647 - 3132367

E-mail: rubinlaw@cable.net.co

Apertado Aéreo 21'

Bogota, D.C. -Color

Schizothorax niloticus (Peters) (Cyprinidae)

No 05-123310-00004-0000

[illegible]

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E	S.	D.
---	----	----

GS-123.310

**"PROCEDIMIENTO PARA LA
PREPARACION DE UN COMPUESTO
SUSTITUIDO 3-ARIL-BUTIL-
AMINA"**

GRUNENTHAL GmbH

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17.192.062 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007, expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de **APODERADO** de la sociedad **GRUNENTHAL GmbH**, respetuosamente solicito a esa Dependencia:

- 1.- De conformidad con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y estando dentro del término legal de seis (6) meses contados desde la fecha de publicación en la Gaceta No. 574 de 30 de Marzo de 2007, de la solicitud de la patente de la referencia, solicito se sirvan proceder a efectuar el examen de patentabilidad de la Invención.
- 2.- Para que la presente petición sea viable, estoy anexando el siguiente documento:
 - 2.1. Recibo de pago No. 07-53,591 de 3 de Julio de 2007; de acuerdo con la Resolución No. 36155 de 28 de diciembre de 2.006.
- 3.- Por lo anterior solicito se continúe con el trámite correspondiente.

Atentamente,

Brum

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17.192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura.

COD. 4134

05/1249/P000289

Bed-

183 183

PARA USO EXCLUSIVO DE
ROBERTO RUBIO CANACIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 05-123310-00004-0000
Cada 2000 NUESTRAS
10 DE PATENTABILIDAD FASETACIONAL
No. 10 DE PATENTABILIDAD FASETACIONAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176889-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 53,591
Caja : JULIO 3 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
ROBERTO RUBIO CANACIO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51110894	03/07/2007	904,000.00

***** CONCEPTO *****

ART. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 59005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-11 EXAMEN DE PATENTABILIDAD	202,000.00
	TOTAL :	\$ 202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-123310

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 674 DE

FECHA 30 DE MARZO DE 2007 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 03 DE JULIO DE 2007

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X



(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
08.10.1997 Patentblatt 1997/41

(21) Anmeldenummer: 97102923.8

(22) Anmeldetag: 22.02.1997

(51) Int. Cl.⁶: C07C 217/82, C07C 215/84,
C07C 219/28, C07C 211/28,
C07C 211/29, C07C 215/84,
C07D 333/58, A61K 31/135,
A61K 31/235, A61K 31/38

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE
Benannte Erfindungsstaaten:
LT LV SI

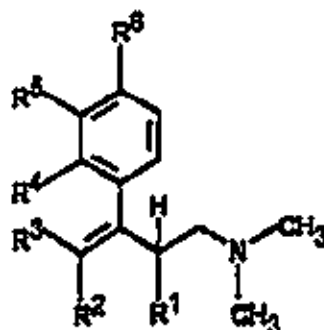
(30) Priorität: 13.03.1996 DE 19609847

(71) Anmelder: Grünenthal GmbH
D-52178 Aachen (DE)

(72) Erfinder:
• Buschmann, Helmut Heinrich, Dr.
52068 Aachen (DE)
• Strassburger, Wolfgang Werner Alfred, Prof. Dr.
52148 Würselen (DE)
• Friderichs, Einar Josef Dr.
52223 Stolberg (DE)
• Koegel, Sabina-Yvonne, Dr.
52379 Langenwieschenbach (DE)

(54) Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-amin-Verbindungen mit anästhetischer Wirkung

(57) Es werden Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-amin-Verbindungen, der allgemeinen Formel 1 Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung dieser Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe beschrieben.



in der R¹ C₁₋₅-Alkyl ist und R² H oder C₁₋₅-Alkyl bedeutet oder R¹ und R² zusammen -(CH₂)₂₋₄-(CH₂)₂-CHR⁷ oder -CH₂-CHR⁷-CH₂ darstellen,
R³ H oder C₁₋₅-Alkyl bedeutet,
R⁴ H, OH, C₁₋₄-Alkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CF₃, O-CF₃, Cl, F oder OR⁸ bedeutet,
R⁵ H, OH, C₁₋₄-Alkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CHF₂, CF₃, O-CF₃, Cl, F oder OR⁹ darstellt und
R⁶ H, OH, C₁₋₄-Alkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CF₃, O-CF₃, Cl, F oder OR⁹ bedeutet, mit der Maßgabe, daß zwei der Reste R⁴, R⁵ oder R⁶ H sind, oder R⁴ und R⁵ zusammen -CH=C(R⁹)-O- oder -CH=C(R⁹)-S- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R⁹ H ist, oder R⁵ und R⁶ zusammen -CH=CH-O(OH¹⁰)-CH- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R¹⁰ H ist.

186
186

COMPUESTOS DE DIMETIL-(3-ARIL-BUT-3-ENIL)-AMINO COMO
INGREDIENTES ACTIVOS FARMACEUTICOS

DESCRIPCION DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos de dimetil-(3-
3 aril-but-3-enil)-amino, procedimiento para su preparación así
como el uso de esos compuestos como medicamentos.

El tratamiento de estados de dolor crónicos y no
crónicos tiene un gran significado en la medicina.
Actualmente existe una necesidad mundial de terapia para el
10 dolor adicionales no exclusivamente a base de opio, pero que
sea efectiva. La urgente necesidad de tratamiento para el
tratamiento dirigido a los pacientes y a los objetivos de
estados de dolor crónicos y no crónicos, con lo cual se
entiende el tratamiento exitoso y satisfactorio para el
15 paciente, se documenta en el gran número de trabajos
científicos, que han aparecido en los últimos tiempos en el
campo de la analgesia aplicada así como a la investigación
básica sobre la nocicepción.

Los opioides se utilizan desde hace muchos años
20 como analgésicos para el tratamiento del dolor, aunque
provocan una serie de efectos laterales, por ejemplo angustia
y dependencia, depresión respiratoria, inhibición gastro-
intestinal y constipación. Solo pueden administrarse medidas
de precaución especiales como por ejemplo precauciones de
25 administración durante tiempos prolongados o en

dosificaciones altas [Goddman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, Nueva York 1990].

Clorhidrato de Tramadol - Clorhidrato de (1R,2R)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexanol- toma
3 bajo los analgésicos centrales un lugar especial, ya que esta
substancia provoca una fuerte inhibición del dolor sin los
efectos laterales conocidos de los opioides [J.Pharmacol.
Exptl.Ther.262, 331 (1993)]. Tramadol es un racemato y
consiste de la mismas cantidades de enantiómeros (+) y (-).
10 In vivo forma el ingrediente activo los metabolitos O-
desmetil-tramadol, que igualmente se encuentra como mezcla de
enantiómeros. Los estudios han mostrado que tanto los
enantiómeros de tramadol como los enantiómeros de los
metabolitos de tramadol participan en el efecto analgésico
15 (J.Pharmacol. Exptl.Ther.269, 275 (1992)).

La tarea que se propone la tarea consistió en el
desarrollo de sustancias con efectos analgésicos, que sean
adecuados para el tratamiento de dolores fuertes, sin
provocar los efectos secundarios típicos de los opioides.

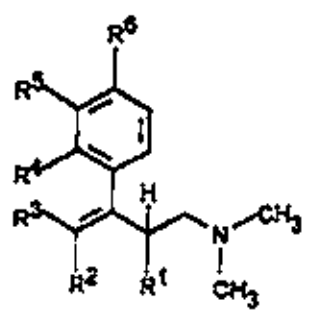
20 A partir de esto las sustancias a desarrollar no
deben poseer los efectos secundarios que se presentan durante
el tratamiento con tramadol como son náuseas y vómitos.

Se encontró que los requisitos impuestos a las
sustancias a desarrollar los cumplen determinadas dimetil-
25 (3-aryl-but-3-enil)-aminas. Esas sustancias se caracterizan

por un excelente efecto analgésico, que en comparación con el tramadol este fuertemente elevado.

El objeto de la invención son correspondientemente compuestos de dimetil-(3-aryl-but-3-enil)-amino de la fórmula

5 I



10

en la cual R¹ es alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono y R² es H o alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono o R¹ y R² juntas representan -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CHR³ o -CH₂-CHR³-CH₂-, R³ significa H o alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono, R⁴ significan H, OH, alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, O-C₁₋₄-alquilo, O-bencilo, CF₃, O-CF₃, Cl, F o OR⁶, R⁵ H, OH, alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, O-C₁₋₄-alquilo, O-bencilo, CHF₂, CF₃, O-CF₃, Cl, F u OR⁶, y R⁶ es H, OH, alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, O-C₁₋₄-alquilo, O-bencilo, CF₃, O-CF₃, Cl, F u OR⁶, con la condición de que dos de los radicales R⁴, R⁵ o R⁶ son H, o R⁴ y R⁵ juntas significan -CH=C(R⁴)-O- o -CH=C(R⁴)-S-, con la condición de que R⁴ es H, o R⁴ y R⁵ juntas significan -CH=CH-C(OR⁶)=CH- con la condición de que R⁶ sea H, R⁷ signifique alquilo con de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo con de 3 a 8 átomos de carbono, O-C₁₋₈-

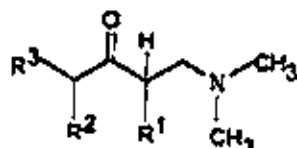
25

alquilo, O-bencilo, CF_3 , Cl o F, R^1 α -alquilo, $PO(O-C_{1-4}$ -
alquil), $CO-C_6H_4-R^{11}$, $CO(O-C_{1-4}$ -alquilo), $CO-CH_2R^{12}-NHR^{13}$, $CON-NH-$
 $C_6H_4-(R^{14})$, o un grupo piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo,
 R^1 significa H o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, R^{10}
5 significa H o alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono, R^{11}
 $OC(O)-C_{1-3}$ -alquilo en la posición orto o $CH_3-N-(R^{12})$, en la
posición meta o para, en donde R^{12} significa alquilo con de
1 a 4 átomos de carbono o ambos radicales R^{12} junto con N
forma el radical 4-morfolino, R^{11} y R^{12} son iguales o
10 diferentes y significan H, alquilo con de 1 a 6 átomos de
carbono o cicloalquilo con de 3 a 8 átomos de carbono o R^{11} y
 R^{12} juntas significan $-(CH_2)_4-$, R^{14} significa H, OH, alquilo
con de 1 a 7 átomos de carbono, O- C_{1-4} -alquilo, fenilo, O-
arilo, CF_3 , Cl o F, con la condición de que los dos radicales
15 son R^{14} son iguales o diferentes, en forma de sus bases y/o
sales de ácidos fisiológicamente aceptables, como
enantioneros o racematos con la condición de que se excluye
el racemato del compuesto de la fórmula I, en la cual R^3 y R^4
juntas son $-(CH_2)_4-$, R^3 , R^4 y R^5 significan H y R^5 es OCH_3 .
20 Los compuestos de dimetil-(3-aril-3-but-3-enil)-
amino preferidos corresponden a la fórmula I en la cual R^1 es
alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono y R^{10} es H o alquilo
con de 1 a 3 átomos de carbono o R^1 y R^{10} juntas significan -
 $(CH_2)_4-$ o $-(CH_2)_4-CH_2R^1$, R^2 H o alquilo con de 1 a 3 átomos de
25 carbono. R^4 es H, OH, CF_3 , Cl, F o OR^4 . R^5 es H, OH, alquilo

con de 1 a 4 átomos de carbono, O-C₁₋₄-alquilo, O-bencilo, CHF₂, CF₃, Cl, F o OR⁴ y R⁴ H, OH, O-C₁₋₄-alquilo, O-bencilo, CF₃, Cl, F o OR⁴, con la condición de que dos de los radicales R¹, R² o R³ son H, o R¹ y R² juntas son -CH=C(R³)-O- o -CH=C(R³)-S-, con la condición de que R³ sea H, o R³ y R⁴ juntas sean -CH=C-C(OR¹⁰)-CH-, con la condición de que R⁴ sea H y R¹ alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, CF₃, Cl o F. En especial son adecuados los compuestos de dimetil-(3-aryl-but-3-enil)-amino de la fórmula I, en la cual R¹ es CH₃ o C₂H₅ y R² es H, CH₃ o CH₃CH₂, o R¹ y R² juntas significan -(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-CHR⁷, R³ es H, CH₃ o CHCH₃, R⁴ H o OH, R⁵ H, OH, OCH₃, CHF₂ o OR⁶ y R⁶ H, OH, o CF₃, con la condición de que dos de los radicales R¹, R² o R³ sean H, o R¹ y R² juntas representan -CH=C(CH₃)-S-, con la condición de que R³ sea H, o R³ y R⁴ juntas representan -CH=C(CH₃)-S- con la condición de que R⁴ es H, o R³ y R⁴ juntas significan -CH=CH-C(OH)=CH-, con la condición de que R⁴ sea H, y R⁵ CO-C₂H₅-R¹¹ representando R¹¹ OC(O)-C₁₋₄-alquilo en la posición orto. En especial se prefieren compuestos dimetil-(3-aryl-but-3-enil)amino siendo R¹ CH₃ y R² H o CH₃, o R¹ y R² juntas -(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-CH(CH₃)-, R³ H o CH₃, R⁴ H, R⁵ OH o OR⁶, R⁶ H y R⁵ CO-C₂H₅-R¹¹ con R¹¹ OC(O)CH₃ en la posición orto.

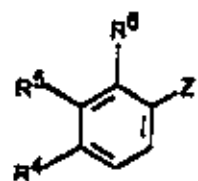
Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de dimetil-(3-aryl-but-3-enil)-amino de la fórmula I en la cual significan R¹ alquilo

con de 1 a 5 átomos de carbono y R^1 H o alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono o R^1 y R^2 juntas representan $-(CH_2)_{1-5}$, $-(CH_2)_1-CHR^3$ o $-(CH_2)_1-CHR^3-CH_2-$, R^3 H o alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono, R^4 H, alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, O- C_{1-4} -alquilo, O-bencilo, CF_3 , O- CF_3 , Cl o F, R^5 H, alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, O- C_{1-4} -alquilo, O-bencilo, CHF_2 , CF_2 , O- CF_2 , Cl o F y R^6 H, alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, O- C_{1-4} -alquilo, O-bencilo, CF_2 , O- CF_2 , Cl o F, con la condición de que dos de los radicales R^2 , R^3 o R^4 sean H, o R^2 y R^3 juntas significan $-CH-C(R^2)-O-$ o $-CH-C(R^2)-S-$ con la condición de que R^2 sea H, o R^2 y R^3 juntas significan $-CH=CH-C(OR^2)=CH-$, con la condición de que R^2 es H, R^3 es alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono, O- C_{1-4} -alquilo, O-bencilo, CF_2 , Cl o F, R^5 es H o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono y R^6 es H o alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono, en donde se excluye el compuesto de la fórmula I, en el cual R^1 y R^2 juntas significan $-(CH_2)_1-$, R^3 , R^4 y R^5 son H y R^6 es OCH_3 , el cual se caracteriza porque una β -dimetilaminocetona de la fórmula II

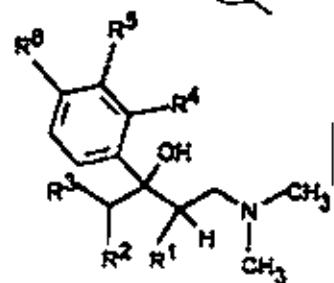


se hace reaccionar con un compuesto metalorgánico de la fórmula III

7



en la cual Z significa MgCl, MgBr, MgI o Li, para dar un
5 alcohol terciario de la fórmula IV



10

el cual a continuación se deshidrata para dar un compuesto de
la fórmula I.

La reacción de una 5-dimetilaminocetona con un
compuesto de Grignard de la fórmula XII, en la cual Z
15 significa MgCl, MgBr o MgI, o con un compuesto litioorgánico
de la fórmula II puede realizarse en éter alifático, por
ejemplo éter de dietilo y/o tetrahidrofurano, a temperaturas
entre -70° y + 60°C. La reacción con un compuesto Grignard
puede realizarse con o sin la adición de un reactivo,
20 preferentemente 1,2-dibromometano. Los compuestos orgánicos
de litio de la fórmula XII pueden obtenerse por medio de la
reacción de un compuesto de la fórmula II en la cual Z
significa Cl, Br I, con por ejemplo una solución de n-
butilítio/hexano por medio de intercambio de halógeno/litio.

25 Los alcoholes terciarios obtenidos de la fórmula IV

193
193

piel, son ejemplo de formas de preparación percutaneas adecuadas. De las formas de preparación oral o percutaneas pueden liberarse los compuestos de acuerdo con la invención prolongadamente.

3 La cantidad de ingrediente activo que ha de administrarse a los paciente varia dependiendo del peso de los pacientes, del tipo de aplicación, de la indicación y del grado de gravedad de la enfermedad. Habitualmente se aplican 10 a 500 mg por kg de cuando menos un compuesto de dimetil-
10 (3-aril-but-3-enil)-amino de la fórmula I.

EJEMPLOS

Preparación de compuestos de acuerdo con la invención

Eter significa etor de destilo.

Como fase estacionara para la cromatografia de
15 columna se utilizo gel de sílice 60 (0.040-0.063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt.

Las pruebas de cromatografia de columna delgada se realizaron con placas listas HPTLC, gel de sílice 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt.

20 La separación de racematos se realizo en una columna de Chiracel OD de la firma Daicel Chemical Industries, LTD.

Las proporciones de mezclas del eluyente para todas las pruebas cromatograficas se dan en volumen/volumen.

25 Ejemplo 1

194
144

Clorhidrato de (2)-(RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina (1)

1a. Etapa

Clorhidrato de (2R,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol (2).

27.0g (1.11 mol) de virutas de magnesio se agitaron en 50 ml de tetrahidrofurano y se agregaron por goteo 207.6 g (1.11 mol) de 1-bromo-3-metoxi-benceno, disueltos en 400 ml de tetrahidrofurano. Se calentó durante 1 hora al reflujo y a continuación se enfrió a una temperatura entre 5 y 10°C. A esa temperatura se agregaron por goteo 128.30 g (0.88 mol) de (RS)-1-dimetilamino-2-metil-pentan-3-ona, disueltos en 400 ml de tetrahidrofurano,. La mezcla de reacción se dejó reposar y a continuación se enfrió otra vez a una temperatura entre 5 y 10°C. Después de la adición de 300 ml de solución de cloruro de amonio al 20% en peso se adelgazo con 400 ml de eter. Después de la separación de fases se extrajo dos veces con eter, se seco sobre sulfato de sodio y el solvente se retiro por destilación. El residuo obtenido se tomo en 3.2 l de 2-butanona y se combino con 120.6 g 91.11 mol) de trimetilclorosilano y 20 ml de agua. Se obtuvieron 121.5 g de clorhidrato (2) (38% de la teoría) con un punto de fusión de 198-199°C.

2a. Etapa:

Clorhidrato de (2)-(RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-

195
195

enil]-dimetilamina (1)

200 g (0.69 mol) de clorhidrato (2) se disolvieron en un litro de ácido clorhídrico concentrado y se dejó reposar a la temperatura ambiente. El ácido clorhídrico se separo por destilación al vacío. El residuo se disolvió en 1 l de agua helada y se ajusto un valor de pH de 13 con lejía de sodio. Después de la extracción con éter, secar la fase orgánica y la separación por destilación del solvente se obtuvieron 162 g de producto crudo, que se purifico por medio de recristalización. Se obtuvieron 79 g (42% de la teoría) de clorhidrato (1) con un punto de fusión de 169-170 °C.

Ejemplo 2

Clorhidrato de (E)-(RS)-3-[1-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-propienil]-fenol (3)

A una solución al 20% en peso de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno se agregan por gotas 182 g de (E)-(RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina, disueltos en 360 ml de tolueno. A continuación se calentó durante 11 horas al reflujo. Después de enfriar a 0°C se agregaron 450 ml de etanol bajo enfriamiento. A continuación se agito durante 15 minutos y se adelgazo con 1 l de tolueno. Después se agregaron 450 ml de una mezcla de etanol/mezcla (1:1) con enfriamiento. Después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente se extrajo el hidróxido de aluminio precipitado y se separo el solvente de

196
196

la fase precipitada por medio de destilación. Se obtuvieron 167 g (97.6% de la teoría) de base cruda, que se disolvió en 1.67 l de acetona y se combinó con 69 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se cristalizaron 152 g (76% de la teoría) clorhidrato (3) con un punto de fusión de 161-162°C.

Ejemplo 3

Enantiómeros de (3):(+)-(2)-(S)-3-[1-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-propenil]-fenol (-3)

Del clorhidrato obtenido en el ejemplo 2 (3) se libero la base con diclorometano/solución acuosa de hidrocarbonato de sodio. Después de secar la solución se destilo el diclorometano al vacío. El racemato se separo entonces en un columna de HPLC quiral. De los enantiómeros obtenidos se aislaron clorhidratos por medio de la reacción con ácido clorhídrico concentrado en acetona con un punto de fusión de 166-167°C.

(+3): Rendimiento: 42% de la teoría
[α]_D²⁵ = +3.6°C (c=1.04; metanol)

(-3): Rendimiento: 44% de la teoría
[α]_D²⁵ = -3.6°C (c=1.04; metanol)

Ejemplo 4

Clorhidrato de ester de 3-[1-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-propenil]-fenilo de ácido (2)-(RS)-2-acetoxi-benzoico (4).

A partir del clorhidrato (3), preparado de acuerdo

197
197

con el ejemplo 2, se libero la base con diclorometano/solución acuosa de hidrocarbonato de sodio y después de secar la solución se separo por destilación el diclorometano. 0.67 g (3.0 mmol) la base obtenido se
5 disolvieron en 7 ml de diclorometano seco y a la temperatura ambiente con 0.6 g (3.24 mmol) de cloruro de 2-acetilbenzoilo, disuelto en 3 ml de diclorometanol seco. Después de agitar durante 20 horas a la temperatura ambiente se mesclo la mezcla de reacción con 20 ml de solución de hidrocarbonato
10 de sodio y la fase acuosa se extrajo dos veces con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se purificaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la separación por destilación del solvente se obtuvo 1.1 g de mezcla cruda, que se introdujo en una columna rellena con gel de sílice. La
15 elución con éter dio 0.68 g de base, de la cual con trimetilclorosilano/agua en éter se obtuvieron 0.68 g (84% de la teoría) de clorhidrato (4) con un punto de fusión de 86-88°C.

Ejemplo 5

20 Clorhidrato de (E)-(RS)-[3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pent-3-enil]-dimetilamina (5)

75g (0.28 g) de clorhidrato de (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol (1) del
ejemplo 1 (etapa 1) se disolvieron en 1 litro de ácido
25 fórmico concentrado y se calentó durante dos horas al

198
198

se obtuvieron 21.8 g (81.4% de la teoría) de clorhidrato (-39) con un punto de fusión de 216-217°C.

(-39): $[\alpha]_D^{25} = +89.0^\circ$ (c=0.99; metanol)

Estudios Farmacológicos

5 Prueba de analgesia en prueba de Writhing en ratón

La efectividad analgésica se probó en Writhing inducida con fenilquinona en ratón, modificada de acuerdo con I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959). Para esto se utilizaron ratones NMRI machos con un peso de 25-30 g. Grupos de 10 animales por dosis de sustancia recibieron después de la administración intravenosa una aplicación intraperitoneal de un compuesto de acuerdo con la invención de 0.3 ml. ratón de una solución acuosa al 0.02% de fenilquinona (fenilbenzoquinona, Fa. Sigma, Deisenhoffen; Preparación de la solución bajo la adición de 5% de etanol y conservación en baño de agua a 45°C). Los animales se colocaron individualmente en jaulas de observación. Por medio de un contador por teclas oprimibles se midió el número de movimientos inducidos por el dolor (llamadas reacciones de Writhing - presión en el cuerpo con estiramiento de las extremidades traseras) 5-20 minutos después de la administración de fenilquinona.

De la reducción dependiente de la dosis de las reacciones de Writhing en comparación con grupos de animales sometidos a estudios paralelos, a los cuales no se les aplicó

199
199

ningún compuesto de acuerdo con la invención,. se calcularon por medio de análisis de regresión (programa de evaluación, Martens EDV Service, Eckental) los valores ED_{50} de la reacción de Writhing.

- 5 Todos los compuestos de acuerdo con la invención estudiados mostraron un excelente efecto analgésico, que fue mayor en comparación con el Tramadol.

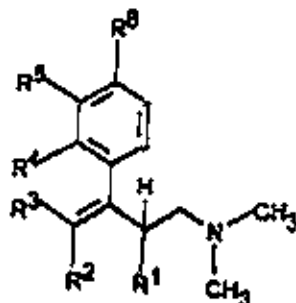
Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla: Prueba de analgesia en Pruebas de Writhing en ratones

	Compuesto de acuerdo con la invención preparado de acuerdo con el ejemplo	ED ₅₀ (mg/kg)
5	2	1.37
	3 (+)-enantiomero	2.25
	3 (-)-enantiomero	0.98
	4	1.64
	12	0.97
10	13	2.96
	15	1.33
	16	2.07
	20 (+)-enantiomero	1.40
	22 (-)-enantiomero	2.12
15	24	1.35
	25 (-)-enantiomero	0.90
	26 (-)-enantiomero	1.04
	27 (-)-enantiomero	1.60
20	Comparación: Tramadol	3.68

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de diacetil-(3-aryl-but-3-enil)-amino de la fórmula I



5 10 caracterizados porque en ella

R^1 es alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono y R^2 es H o alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono o R^3 y R^4 juntas representan $-(CH_2)_{n-1}-$, $-(CH_2)_n-CH(R^5)-$ o $-CH_2-CH(R^5)-CH_2-$,

R^5 significa H o alquilo con de 1 a 5 átomos de carbono,

15 R^3 significan H, OH, alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, $O-C_{1-4}$ -alquilo, O-bencilo, CF_3 , $O-CF_3$, Cl, F o OR^6 ,

R^4 representa H, OH, alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, $O-C_{1-4}$ -alquilo, O-bencilo, CHF_2 , CF_3 , $O-CF_3$, Cl, F u OR^6 , y

20 R^6 es H, OH, alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, $O-C_{1-4}$ -alquilo, O-bencilo, CF_3 , $O-CF_3$, Cl, F u OR^6 ,

con la condición de que dos de los radicales R^3 , R^4 o R^6 sean H, o

R^3 y R^4 juntas significan $-CH=C(R^7)-O-$ o $-CH=C(R^7)-S-$, con la condición de que R^7 sea H, o

25 R^3 y R^4 juntas significan $-CH=CH-C(OR^{10})=CH-$ con la condición

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationaler Büro



202
202
202

(43) Internationale Veröffentlichungsnummer
12. Juli 2001 (12.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/49651 A2

(31) Internationale Patentklassifizierung: C07C 226/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/1032

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Dezember 2000 (27.12.2000)

(25) Erfindungsgegenstand: Deutsch

(26) Veröffentlichungspreis: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 00 311.7 4. Januar 2000 (04.01.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bezeichnungsklassen mit Ausnahme von
US) GRÜNDENTHAL GMBH (DE/DE); Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfindern und
(73) Erfinderschaften (nur für US): Pflitz, Claus
des (DE/DE); Holzstrasse 13, 52349 Duren (DE);
BRUCHMANN, Robert (DE/DE); Ausstrasse 2, 52066
Aachen (DE); MÖGEL, Barbara-Yvonne (DE/DE); Am
Damm 28, 52379 Langweiler-Hausch (DE).

Veröffentlichung:
-- Diese internationalen Rechercheberichte sind erlassen zu
veröffentlichten nach Erhalt des Berichts.

Zur Erlangung der Zweischreibungs-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidelines Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regionalen Ausgabe
der PCT-Gesetze verwiesen.

(84) Bezeichnungsklassen (regional): ABPO-Patent (CH,
DM, KE, LA, MW, NZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
ausreichendes Patent (AM, AZ, BY, EG, EZ, MD, RI, TI,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR),
CAEP-Patent (BR, BU, CR, CO, CL, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

WO 01/49651 A2

(84) Titel: AMINOMETHYL-PHENYL-CYCLOHEXANONE DERIVATIVES

(84) Beschreibung: AMINOMETHYL-PHENYL-CYCLOHEXANONDERIVATE

(87) Abstract: The invention relates to aminomethyl-phenyl-cyclohexanone derivatives, to methods for the production thereof, to the
use of aminomethyl-phenyl-cyclohexanone derivatives for producing medicaments, and to medicaments consisting of aminomethyl-
phenyl-cyclohexanone derivatives.

(87) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanon-derivate, sowie Verfahren zu deren
Herstellung, die Verwendung von Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanon-derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln und Arznei-
mitteln enthaltend Aminomethyl-Phenyl-Cyclohexanon-derivate.



203
203

(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: 30/09/2002 (51) Int. Cl.: **C07C 225/00**
(22) Fecha de presentación: 05/07/2002 (86) Número de solicitud PCT: EP 0013292
(21) Número de solicitud: PA02006897 (87) Número de publicación PCT: WO 01/49651 (12/07/2001)

(30) Prioridad(es): 05/01/2000 DE 100 00 311.7

(71) Solicitante:
GRÜNENTHAL GMBH
Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen, DE

(72) Inventor(es):
BUSCHMANN, Helmut
Amstrasse 2 Aachen, 52068 DE

(74) Representante:
FRANCISCO GARCIA GALLEGOS.*
Varsovia 44-Desp.1006 Distrito Federal 06600 MX

(54) Título: DERIVADOS DE AMINOMETIL-FENIL-CICLOHEXANONA.
(54) Title: AMINOMETHYLPHENYLCYCLOHEXANONE DERIVATIVES.

(57) Resumen

La presente invención se refiere a derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona, así como procedimientos para su preparación, el uso de derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona para la preparación de medicinas y medicinas que contienen derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona.

(57) Abstract

The invention relates to aminomethylphenylcyclohexanone derivatives, to methods for the production thereof, to the use of aminomethylphenylcyclohexanone derivatives for producing medicaments, and to medicaments containing aminomethylphenylcyclohexanone derivatives.

204
204

DERIVADOS DE AMINOMETIL-FENIL-CICLOHEXANONA

DESCRIPCION

La presente invención se refiere a derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona, así como procedimientos para su preparación, el uso de derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona para la preparación de medicinas y medicinas que contengan derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona.

El tratamiento de estados dolorosos crónicos y no crónicos tiene gran importancia en la medicina. Hay una demanda global de terapias para el dolor de buena efectividad para un tratamiento adecuado para los pacientes y enfocado a objetivos de estados de dolor crónicos y no crónicos, siendo que se debe entender bajo esto el tratamiento exitoso y satisfactorio para el paciente. Esto se demuestra con la gran cantidad de trabajos científicos que se han publicado últimamente en el area de la analgética aplicada resp. la investigación básica de la nocicepción.

Opioides clásicos, como por ejemplo morfina, tienen una buena efectividad en la terapia de dolores fuertes y muy fuertes. Sin embargo, su uso está limitado debido a los efectos secundarios conocidos, por ejemplo, depresión respiratoria, vómito, sedación, obstipación, adicción, dependencia, y desarrollo de tolerancia. Por lo

tanto pueden darse por un periodo prolongado o en dosificaciones mayores solamente bajo medidas especiales de precaución, como por ejemplo, reglamentos especiales de prescripción (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York, 1990). Además muestran poca efectividad en el caso de algunos estados dolorosos, particularmente dolores neuropáticos.

Otro medio terapéutico conocido para el tratamiento de fuertes dolores es tramadolhidrocloruro - (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]1-(3-metoxifenil)ciclohexanol, hidrocloruro. Tiene un lugar particular entre los analgéticos de efectividad central en tanto que esta sustancia activa causa una fuerte inhibición del dolor sin los efectos secundarios conocidos de los opioidos (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)), siendo que tanto los enantiomeros de tramadol como los enantiomeros de los tramadolmetabolitos participan del efecto analgético (J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 275 (1992)). También Tramadol, sin embargo, no está libre de efectos secundarios.

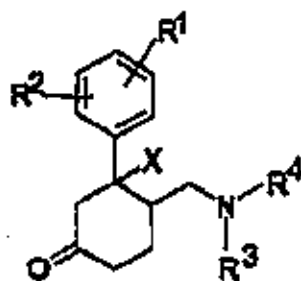
Derivados sustituidos de aminometil-fenil-ciclohexanona se describen ya en la DE 195 25 137 A1 (Grünenthal GmbH) tanto como en la solicitud de patente alemana 198 30 105.7-44 (Grünenthal GmbH). Sin embargo, se trata siempre de etapas previas de síntesis que no se describen ellas mismas como sustancias activas en

medicinas o como analgéticamente efectivas.

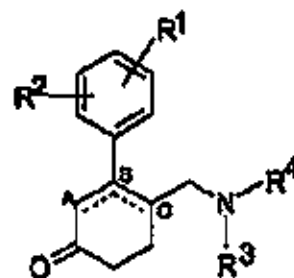
Una tarea en la que se basa la invención consistía en el ofrecimiento de sustancias analgéticamente efectivas que son adecuadas para una terapia de dolor. En
5 adición, estas sustancias debían tener la menor cantidad posible de efectos secundarios, como por ejemplo, malestar, vómito, dependencia, depresión respiratoria u obstipación.

Esta tarea se resuelve por los derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona. Objeto de la invención son,
10 por lo tanto, derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona de la fórmula general I, resp. Ia, también en forma de sus diastereómeros o enantiómeros, así como sus bases libres o de una sal formada con un ácido fisiológicamente compatible, particularmente de la sal de hidrocloreuro,

15



20



I

Ia

donde

R^1 y R^2 son seleccionados independientemente el uno del
25 otro de R^3 o YR^3 con $Y = C_1-C_{10}$ -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o

257

C₂-C₁₀-alquínilo, ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido, siendo que R¹ está seleccionado entre

- 5 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alquénilo o C₂-C₃-alquínilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido; C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido, resp. un heterociclo correspondiente, en el que un átomo de C en el anillo
10 está sustituido con S, O o NR⁶, con R⁶ seleccionado entre

- H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquénilo, o C₂-C₁₀-alquínilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido;
15 arilo o heteroarilo, cada uno mono o polisustituido o insustituido;
OR⁷, OC(O)R⁷, OC(O)OR⁷, OC(S)R⁷, C(O)R⁷, C(S)R⁷, C(S)OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, resp. S(O₂)R⁷ siendo que R⁷ está seleccionado entre

- 20 H, C₁-C₁₂-alquilo, C₂-C₁₂-alquénilo, C₂-C₁₂-alquínilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido, C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido, resp. un heterociclo correspondiente,
25 en el cual un átomo de C en el anillo está

208
208

- sustituido con S, O o NR^8 , con R^8 seleccionado entre H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo, o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido;
- alquilarilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido; arilo o heteroarilo, cada uno mono o polisustituido o insustituido; o NR^9R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, o $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, siendo que R^9 y R^{10} están seleccionados independientemente el uno del otro entre
- H, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -alquenilo, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -alquinilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido, resp. un heterociclo correspondiente, en el cual un átomo de C en el anillo está sustituido con S, O o NR^{11} , con R^{11} seleccionado entre
- H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo, o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido;
- alquilarilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido; arilo o heteroarilo,

- sustituido con S, O o NR^9 , con R^9 seleccionado entre H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo, o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido;
- alquilarilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido; arilo o heteroarilo, cada uno mono o polisustituido o insustituido; o NR^9R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, o $\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, siendo que R^9 y R^{10} están seleccionados independientemente el uno del otro entre
- H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido, resp. un heterociclo correspondiente, en el cual un átomo de C en el anillo está sustituido con S, O o NR^{11} , con R^{11} seleccionado entre
- H, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo, o $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido;
- alquilarilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido; arilo o heteroarilo,

cada uno mono o polisustituido o insustituido;

o

R^9 y R^{10} forman juntamente un C_3 - C_7 -cicloalquilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido, resp. un heterociclo correspondiente, donde un átomo de C en el anillo está sustituido con S, O o NR^{12} , con R^{12} seleccionado entre

H, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, o C_2 - C_{10} -alquinilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido;

o

R^1 y R^2 juntamente forman $-CH=CH-CH=CH-$, siendo que el sistema de naftilo resultante puede estar mono o polisustituido,

X seleccionado entre

H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $O-S(O_2)-C_6H_4-pCH_3$, OR^{13} o $OC(O)R^{13}$, siendo que R^{13} está seleccionado entre

H, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, o C_2 - C_{10} -alquinilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido; C_3 - C_7 -cicloalquilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido, resp. un heterociclo correspondiente, en el que un átomo de C en el anillo está sustituido con N, S u O; alquilarilo,

saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido; aril o heteroarilo, cada uno mono o polisustituido o insustituido;

o

- 3 si un compuesto no tiene X, de conformidad con la fórmula Ia entre el átomo de C, A y el átomo de C, B o el átomo de C, B y el átomo de C, C existe un enlace doble.

y

- 10 R³, R⁴ están seleccionados independientemente el uno del otro entre

- H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenoilo, o C₂-C₁₀-alquinoilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido; C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido, resp. un heterociclo correspondiente, en el que un átomo de C en el anillo está sustituido con N, S u O; alquilarilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido; arilo o heteroarilo, cada uno mono o polisustituido o insustituido;

o

- R³ y R⁴ juntamente forman un C₃-C₇-cicloalquilo, saturado o insaturado, mono o polisustituido o insustituido, resp. un heterociclo correspondiente, en el que un átomo de C en el anillo está sustituido con S, O o NR¹⁴, con

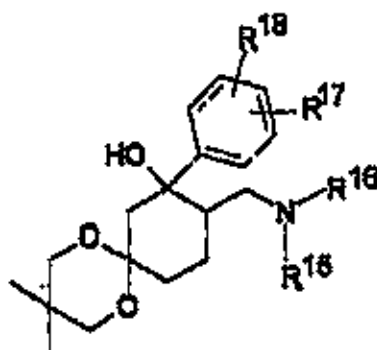
NR¹⁴ seleccionado entre

H, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, o C₂-C₁₃-alquinilo, cada uno ramificado o sin ramificación, mono o polisustituido o insustituido.

No sujeto de la presente invención son contrariamente

- compuestos como tales, en los que X = OH, R² = H, R¹ y R⁴ = CH₃, y R¹ es simultáneamente con R³ = OR⁷ con R⁷ = H, CH₃ resp. un grupo insustituido o sustituido piridilo, tienilo, tiazolo o fenilo, o R⁵ = OC(O)OR⁷ con R⁷ = C₁-C₃-alquilo, o R⁵ = OC(O)R⁷ = C₁₋₃-alquilo, NH-C₆H₄-C₁₋₃-alquilo, C₆H₄-CH₂-(N-4-morfolino) resp. CHZ'-NHZ'' con Z' y Z'' idéntico o diferente seleccionado entre H o C₁₋₄-alquilo,
- o compuestos como tales, en los que X = H o de conformidad con la fórmula Ia se forma un enlace doble en el átomo de C A y el átomo de C B, R² = H, R³ y R⁴ = C₁₋₆-alquilo, arilo o C₃₋₇-cicloalquilo y R¹ son simultáneamente H, C₁₋₆-alcoxi, O-C₃₋₇-cicloalquilo, O-arilo u O-heterociclilo.

En esto se entiende en conexión con alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, resp. el "heterociclo correspondiente" bajo el término sustituido en el sentido de esta invención la sustitución de un residuo de hidrógeno con F, Cl, Br, I, N₃H, SH u OH, siendo que bajo residuos

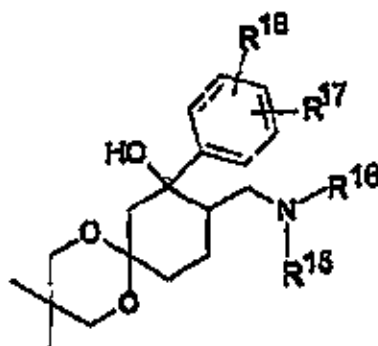


II

10 en la que R¹⁵ tiene un significado como ya descrito correspondiente a R³, R¹⁴ a R⁴, R¹⁷ a R¹ y R¹⁸ a R², son transformados con ácidos, preferentemente ácido clorhídrico, ácido fórmico o ácido acético, a temperatura ambiente. A continuación se limpia el producto de
15 conformidad con la fórmula Ia ya sea como producto final o el producto se hidrogeniza con hidrógeno catalíticamente activado para obtener un producto de conformidad con la fórmula I con X = H y se limpia posteriormente. La hidrogenización se hace preferentemente con platino o
20 paladio como catalizador absorbido en un material portador como carbón activado, en éster etilacético o en un alcohol de C₁-C₄-alquilo, a presiones entre 0.1 hasta 10 bar y/o temperaturas de 20°C a 80°C.

También sujeto de la invención es un
25 procedimiento para la preparación de los derivados de

aminometil-fenil-ciclohexanona como tales ya descritos como
objeto de la invención de conformidad con la fórmula I con
X = H, en el cual compuestos de la fórmula II



II

en la que R^{15} tiene un significado como ya descrito
correspondiente a R^3 , R^{16} a R^4 , R^{17} a R^1 y R^{18} a R^2 , son
transformados con ácidos, preferentemente ácido
clorhídrico, ácido fórmico o ácido acético, a temperaturas
entre 0°C y 5°C. A continuación o bien se limpia o se
continúa el procesamiento de el producto de conformidad con
la fórmula I con X = OH y R^{15} a R^{18} sin variación. Si se
desea transformar el producto para obtener un compuesto con
X igual a F, Cl, Br, I resp. CF_3 , entonces se cambia el
grupo representado por X por F, resp. Cl, resp. Br, resp. I
resp. CF_3 de conformidad con procedimientos conocidos. Si
se desea transformar el producto para obtener un compuesto
con X igual a OR^{13} , siendo que R^{13} tiene uno de los
significados ya descritos, entonces se esteriza el grupo OH

que representa X con un halogenuro de la fórmula III



III

, siendo que R^{19} tiene un significado análogo a R^{13} . Si se
5 desea transformar el producto para obtener un compuesto con
X igual a $O-S(O_2)-C_6H_4-CH_3$, o $OC(O)R^{13}$, siendo que R^{13} tiene
uno de los significados ya descritos, entonces se esteriza
el grupo OH que representa X con un cloruro ácido de la
fórmula IV

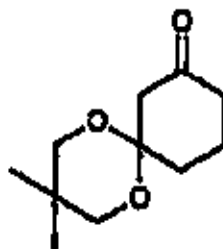


IV

o $Cl-S(O_2)-C_6H_4-CH_3$, siendo que R^{20} tiene un significado
análogo a R^{13} . A continuación se limpia el producto final.

Objecto de la invención es también un
15 procedimiento de fabricación para el producto de partida de
conformidad con la fórmula II del procedimiento arriba
descrito. Para esto se transforma primeramente 3,3-dimetil-
1,3-dioxa-spiro[5.5]undecan-8-ona

20



con sales de imonio de la fórmula V resp. con formaldehído
25 y un amino de la fórmula VI, siendo que R^{15} tiene un

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	05-123310
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio	544
	Folios	218

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Via Nacional	☐		
Via PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional	PCT/EP2004/006027		
Fecha de Presentación Interna.	2004/06/4		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 11 a 82

Reivindicaciones: Folios 83 a 131

Prioridad: Fecha: 2003/06/06, país: GE, número: 10326097.8

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Procedimiento para la preparación de un compuesto sustituido 3-aril-butil-amina. Número de folio: 1

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de procedimientos para la preparación de compuestos analgésicos sin la desventaja de que la preparación del compuesto cloruro se desarrolle empleando agentes de cloración comparativamente agresivos, tal como cloruro de tionilo, sin riesgo de incendio y sin riesgo para la salud por los reactivos de hidrogenación.

EXP 2005-123310

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento para la deshidratación de compuestos 1-amino-3-aryl-butan-3-ol sustituidos para la preparación de compuestos 3-aryl-butil-amina sustituidos.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): C07C 217/62

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 2003/06/06

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	EP 0798819	DIMETHYL-(3-ARYL-BUT-3-ENYL)-AMIN-VERBINDUNGEN MIT ANALGETISCHER WIRKUNG	1997/02/22
D ₂	WO 01/49651	AMINOMETHYL-PHENYL-CYCLOHEXANONDERIVATE	2001/07/12

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica:

Reivindicaciones 1 - 55 etapa (a): Procedimiento para la preparación de un compuesto 3-aryl-butil-amina sustituida de fórmula (I) caracterizado porque en una primera etapa (a) se emplea un compuesto (II) para llegar al compuesto (III) 3-aryl-but-3-enil-amino sustituido.

Reivindicaciones 56 - 91 etapa (b): Procedimiento para la preparación de un compuesto 3-aryl-butil-amina sustituida de fórmula (I) caracterizado porque se hidrogena el compuesto (III) con un catalizador metálico e hidrogenación para llegar al compuesto (I).

Dicho procedimiento está afectado por los siguientes documentos del Estado de la Técnica:

D1 enseña (ver pag 6-7) compuestos de dimetil-(3-aryl-but-3-enil)-amino y su procedimiento de preparación que se caracteriza porque una β -dimetilaminocetona (II) se hace reaccionar con un compuesto metalorgánico (III), para dar un alcohol terciario (IV) que se deshidrata para dar el compuesto dimetil-(3-aryl-but-3-enil)-amino (I).

D2 enseña (ver pag 15-17) derivados de aminometil-fenil-ciclohexanona y los métodos de producción en donde se deshidrata e hidrogeniza con hidrógeno catalíticamente activado para obtener un producto de fórmula (I)

La única diferencia con D₁ es que esta solicitud comienza la reacción en la etapa (a) (sin realizar una reacción de una β -dimetilaminoacetona con un compuesto metalorgánico) deshidratando el alcohol terciario (II) para llegar al mismo compuesto ya conocido en D1: 3-aril-but-3-enil-amino sustituido (III) pero esta diferencia no parece conceder una ventaja excepcional.

El efecto técnico que logra la diferencia es la producción de un compuesto 3-aril-butil-amina sustituida.

El Problema Técnico Objetivo se puede definir en como lograr un proceso para producir un compuesto 3-aril-butil-amina sustituida de fórmula (I) alternativo a lo previamente conocido.

Por consiguiente resultaría obvio el diseño de este tipo de procedimientos para un experto medio en la materia que conozca el estado de la técnica ya que D₁ y D₂ se complementan para llevar el proceso para producir un compuesto 3-aril-butil-amina sustituida que ya se conocía en D₁ por medio de las etapas (a) y (b), por lo tanto haría una combinación de éstos documentos llegando de tal manera a la propuesta de la presente solicitud.

En conclusión, no se considera que la presente solicitud merezca reconocimiento de nivel inventivo.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	EP 0789819	1-91	NIVEL INVENTIVO
D ₂	WO 01/49651	1-91	NIVEL INVENTIVO

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

22 ENE. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 03	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
-----------------------------------	--

EXP 2005-123310