

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 77,816
FECHA : SEPTIEMBRE 30 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-019204- -00008-0000

Ceja 2008-10-10 15:27:27 Dep: 2020 NUCLEACION
Cta 11 PATENTE Lvs 379 FASE NACIONAL II
Act 449 RESPUESTA POSICION Folios 27

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92970393	30/09/2008	51,690,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2942
(P-1806)
G

PROCESO DE PURIFICACION

La invención se refiere a un proceso de purificación para una alilamina farmacéutica. Esta concierne a un proceso para purificar terbinafina base cruda.

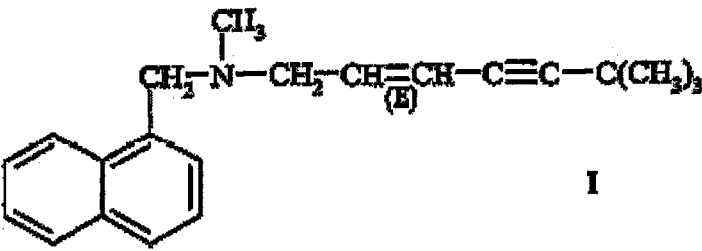
La terbinafina, particularmente en la forma de la sal de adición del ácido clorhídrico, se conoce de e.g. EP24587. Esta pertenece a la clase de alilaminas antinucóticas. Se encuentra comercialmente disponible bajo el nombre de marca Lamisil®. Es efectiva tanto por administración tópica u oral, en una amplia gama de infecciones por hongos. La terbinafina es particularmente útil contra dermatofitos, hongos contagiosos que invaden los tejidos insensibles de la piel o sus apéndices tales como el estrato córneo, las uñas y el cabello.

La terbinafina representa un avance significativo en la terapia antinucótica basada en su potente acción fungicida in Vitro y su eficacia clínica rápida en varias infecciones por dermatofitos cuando se da oralmente así como también tópicamente. Es un inhibidor potente de la biosíntesis del ergosterol (Ann. NY Acad. Sci. 544 [1988] 46-62), bloquea la acción de la escualeno epoxidasa, inhibiendo así la transformación del escualeno a epóxido de escualeno. Aunque la síntesis del ergosterol solamente se inhibe parcialmente, el crecimiento celular es completamente detenido. Esto sugiere que el efecto fungicida de la terbinafina puede estar relacionado con la acumulación de escualeno, el cual a altas concentraciones puede ser tóxico para los hongos. El espectro de actividad de la terbinafina in Vitro barca todos los dermatofitos del genero *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*. Las concentraciones inhibitorias mínimas

TJ
158

promedio para estos dermatofitos están en el intervalo de 0.001 µg/mL a 0.01 µg/mL (Science 224 [1984] 1239 – 1241). La terbinafina también es activa in Vitro contra hongos del **polvo** y dimórficos, y contra algunas levaduras patógenas del genero *Pityrosporum*, *Candida* y *Rhodotorula*.

La estructura de la terbinafina es como se muestra en la fórmula I



Y su nombre químico es i.a.

(E)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftaleno metanamina.

Esta puede estar en la forma de base libre o en la forma de la sal de adición ácida. La forma de la sal de adición ácida se puede preparar a partir de la base libre de una manera convencional y viceversa. Ejemplos adecuados de formas de sales de adición ácida son el clorhidrato, el lactato, el ascorbato y el malato, e.g. L-(-)- hidrogenmalato. Se prefieren la base libre y el clorhidrato y las sales clorhidrato y malato. Como se aprecia en la fórmula I anterior la terbinafina es un compuesto alilamina con un enlace triple conjugado con un doble enlace en la cadena lateral. La terbinafina se inventó hace varios años (ver e.g. EP24587,.

438
759

Ejemplo 16) y tal estructura eno-ino conjugadas fue, y aún es, altamente inusual en el campo farmacéutico, constituyendo una característica estructural novedosa en la química medica.

Ambos, el doble y el triple enlace usualmente son altamente reactivos. Aunque la literatura química no excluye que compuestos con tal estructura puedan ser estables, algunos son inestables y se pueden descomponer bajo almacenamiento o por procesamiento, como cuando se aplica calor, e.g. por destilación a temperaturas elevadas.

Así parece de e.g. E.R.H. Jones et al., J. Chem. Soc. (1960) 341-346 ya que al someter el penta-1,2dien-4-ino puro a destilación simple a su temperatura de ebullición normal de 57° , se descompone. Similarmente el dímero (no conjugado) 1-2 alquen-4-ino $[\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})]_2$, i.e. 6,7dimetil - dodeca-1,11-dieno-4,8-diino-6,7diol (compuesto V en H. Disselnkötter y P. Kurtz, Ann. Chem [1964] 26-34 produce descomposición considerable por destilación a una temperatura baja ($85-90^{\circ}\text{C}$ y una presión 0.05 mm Hg) así como también por nueva destilación entre $81-85^{\circ}\text{C}$ y 0.03 mm Hg. Además, el eno-diino (Z,Z)-3,7-decadieno-1,5,9 triino polimeriza rápidamente cuando se termoliza puro y en solución a $170-190^{\circ}\text{C}$ para dar naftaleno, mientras que la termólisis de los isómeros correspondientes (E,Z) y (E,E) dan otros productos o un polímero (J. Am. Chem. Soc. 114 [1992] 3120 - 3121).

157
760

Además la isomerización de compuestos eno-ino conjugados, e.g. del éter $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ al correspondiente compuesto 1,3,5-trieno puede estar acompañado por considerables residuos poliméricos después de la destilación que resultan de la eliminación acompañante 1,6 del etanol, mientras que el reemplazo del grupo $-\text{OC}_2\text{H}_5$ con un grupo amino produce una aromatización (Van-Dongen, J. et al., Recueil Trav. Chim. Pays-Bas 86 [1967] 1077-1081).

Adicionalmente, sobre todo, notablemente, parece e.g. de las publicaciones anteriores que cuando la destilación se afecta en todo con los derivados eno-ino, esta usualmente se afecta a temperaturas por debajo o ligeramente por encima de 100°C , especialmente por debajo de cerca de 125°C , como se espera con compuestos altamente reactivos susceptibles de descomposición o degradación o polimerización, o a una explosión por calentamiento. Esto ocurre también para la mayoría de los derivados alquen-ino divulgados en e.g. Recueil Trav. Chim. Pays-Bas 85 (1966) 952-965 y Zh. Org. Khim. 3 (1967) 1792-3 (CA 68 [1968] 12370), mientras que los dos intermedios para feromonas divulgados en Czech Autor's Certificate No. 232843 (CA 106 [1984] 213632b) se purifican por destilación a presión reducida a $102-115^\circ\text{C}$ y $118-125^\circ\text{C}$, respectivamente.

Además, la terbinafina en la forma de base libre ebulle a 140°C a 0.3 mbar (30 Pa) de presión, y a esta temperatura su estabilidad térmica es limitada: por lo tanto se puede observar la siguiente descomposición térmica (según análisis por cromatografía de gases; el área bajo el pico de un compuesto relativo a la suma

10

de todos los picos se denomina área-porcentaje; en el caso del isómero Z, el área-porcentaje debería ser aproximadamente idéntica con el porcentaje en peso):

Tiempo de calentamiento (h)	Para el producto 1 (Área-%)	Isómero-Z (Área-%)	Isómero-E no cambiado (Área-%)
0	0.09	0.25	97.6
7	0.57	0.34	96.6
23	0.92	0.45	94.7
32	1.20	0.52	92.0
Para el producto 1 = (metil) (naftalen-1-ilmetil)amina			

De otro lado el producto solidifica por debajo de 43°C.

Por lo tanto uno normalmente refrenaría las operaciones efectivas que requieren aplicación sustancial de calor cuando se trabaja un compuesto químico con tal estructura inusual, y particularmente cuando ésta se asocia con una estabilidad térmica limitada, especialmente en operaciones a gran escala, tal como es en la producción industrial farmacéutica. Por ejemplo, en el Ejemplo 13 de Banyu EP 0 421302 A2 que describe una preparación de terbinafina, la mezcla cruda (base libre) obtenida después de la reacción se somete a purificación por cromatografía en silicagel.

Sin embargo, se encontró que sorpresivamente y contra-intuitivamente que la terbinafina base se puede someter a destilación sin ningún efecto

particularmente desfavorable. Además, se ha encontrado que tal destilación se puede efectuar a temperaturas elevadas, e.g. aún a una temperatura significativamente más alta de 100°C , e.g. de cerca de 110°C a cerca de 170°C , preferiblemente de cerca de 125°C a cerca de 165°C , especialmente de cerca de 160°C , y bajo presión reducida correspondientemente, e.g. 0.2 mbar (20 Pa) a 160°C (temperatura de la camisa).

Por lo tanto el rendimiento relacionado es normalmente de cerca del 95%, comenzando del producto crudo.

Además, también se encontró que tal destilación puede ser aún efectiva utilizando grandes cantidades de terbinafina base cruda, i.e. en una cantidad industrial, e.g. en producción a gran escala o terbinafina base purificada y sales por adición de ácidos, e.g. en cantidades de por lo menos cerca de 5 Kg, preferiblemente por lo menos cerca de 50 Kg, especialmente por lo menos cerca de 200 Kg, e.g. de cerca de 500 Kg a cerca de 2 tons(2000 Kg), mas preferiblemente de cerca de 600 Kg a cerca de 900 Kg, aún mas preferiblemente de cerca de 800 Kg a cerca de 900 Kg, especialmente de cerca de 850 Kg de producto purificado en la forma de base libre por destilación por lote o corrida.

La invención por lo tanto concierne a un proceso novedoso para la purificación de terbinafina que comprende someter la terbinafina cruda en la forma de base libre a destilación y recoger el producto resultante en la forma de base

161
163

libre o en la forma de sal por adición de ácido, de aquí en adelante nombrado abreviadamente **"el proceso de la invención"**.

El proceso de la invención es particularmente útil para separar la terbinafina de sus contaminantes, e.g. contaminantes metálicos resultantes de su síntesis química, e.g. de los catalizadores, tales como cobre y/o en particular, contaminantes de paladio, particularmente para reducir o eliminar contaminantes que resultan de la síntesis de acuerdo con o similarmente al proceso descrito en e.g. Banyu EP 421302 y/o Dipharma EP 1'236'709, e.g. por reacción de (E)-N-(3-halo-2-propenil)-N-metil-N-(1-naftilmetil)amina (compuesto de fórmula IV de EP 421302 en donde R¹¹ es metil, R²¹ es 1-naftilmetil y W es halógeno, e.g. bromo, preferiblemente cloro), con 3,3-dimetil-1-butino (compuesto de fórmula V de la misma, en donde R⁷ es ter-butilo) en presencia de un catalizador de paladio y/o cobre para obtener terbinafina base. El catalizador es e.g. yoduro de cobre (I), o yoduro de cobre (I) junto con bicloruro de bis-(trifenilfosfina) paladio-(II) o tetrakis (trifenilfosfina) paladio u otro catalizador que contenga paladio-, cobre- o paladio/cobre- seleccionado de aquellos divulgados en EP 421302 A2, e.g. en la página 7, línea 54 a la página 8 línea 18.

El proceso de la invención se puede efectuar por medios convencionales. Preferiblemente se efectúa por un proceso de destilación llamado "suave". Este se puede efectuar e.g. como una destilación por lotes, o preferiblemente de manera continua o semi-continua, y especialmente como una destilación de **"camino corto"**, por lo que el camino entre el manto de calentamiento y el condensador es

no es necesario
en la invención

corto, e.g. del orden de 10 cm, minimizando así el tiempo durante el cual la terbinafina esta a una temperatura elevada, e.g. por encima de 100°C.

El término "destilación de camino corto" será entendido aquí como una destilación a alto vacío para separar mezclas de compuestos orgánicos (o de silicio) que no tolerarán calentamientos prolongados sin cambio estructural excesivo o descomposición. Este utiliza el calentamiento de la condensación como un primer cuerpo para irradiar la emisión de calor a la película de la superficie del evaporador. El camino entre el evaporador y el condensador no se obstruye. Con tiempos de residencia cortos y temperaturas de destilación bajas se reduce grandemente el daño térmico a los materiales orgánicos. ✓

El proceso de la invención que utiliza una destilación de camino corto se puede efectuar utilizando aparatos disponibles comercialmente, e.g. como los comercializados por UIC GmbH, D-63755- Alzenau-Horstein, Germany. Un conjunto conveniente es e.g. el que se ilustra en la **figura**.

no word
Se prefiere la destilación de camino corto. Esta permite un tiempo corto de calentamiento de la mezcla que se intenta purificar, así como también un procesamiento cíclico, con las mejoras correspondientes el rendimiento del producto purificado. Además, se reducen el espesor del material sobre la pared del evaporador, permitiendo temperaturas bajas de evaporación y tiempos cortos de residencia. Por lo tanto se alcanza una muy eficiente separación de los contaminantes, sin necesidad de otras etapas de purificación tales como

cromatografía o re-cristalización, o el uso de grandes cantidades de carbón activado.

Así, iniciando a partir de un producto de terbinafina base prima que contiene por ejemplo de cerca de 10 ppm a cerca de 200 ppm, e.g. de cerca de 50 ppm de paladio, y/o de cerca de 10 ppm a cerca de 100 ppm, e.g. de cerca de 30 ppm de cobre, una destilación de camino corto de una etapa conduce a un producto que contiene menos de 1 ppm de cobre, y/o menos de 2 ppm según se determina utilizando métodos analíticos convencionales tales como espectroscopia de absorción atómica.

Los otros contaminantes, si están presentes, en particular compuestos orgánicos tales como (metil) (naftalen-1-ilmetil)amina (**por el producto 1**); 2,2,7,7-tetrametilocta-3,5diino (**por el producto 2**); y el isómero Z de la terbinafina, por lo tanto pueden ser eliminados solo parcialmente o no del todo, e.g. para el producto 1 y el isómero Z de la terbinafina.

La invención por lo tanto incluye i.a.:

- Un proceso para la purificación de terbinafina el cual comprende someter la terbinafina cruda en la forma de base libre a destilación y recuperar el producto resultante en la forma de base libre o de sal por adición de ácido;

otro paso a la destilación.

- Un proceso de la invención el cual comprende una destilación de camino corto;
- Un proceso como se definió antes en donde la destilación se efectúa a una temperatura de 100°C y a presión reducida;
- Un proceso como se definió antes en donde la terbinafina cruda se prepara utilizando un catalizador que contiene paladio y/o cobre;
- Un proceso como se definió antes en donde el producto purificado contiene menos de 2 ppm de paladio y/o menos de 1 ppm de cobre;
- Un proceso como se definió antes en donde la terbinafina cruda contiene mas de 2 ppm de paladio y/o mas de 1 ppm de cobre, y el producto purificado resultante contiene menos de 2 ppm de paladio y/o menos de 1 ppm de cobre;
- Un proceso como se definió antes en donde se prepara por destilación por lote o corrida 5 Kg de producto purificado en la forma de base libre, preferiblemente por lo menos 50 Kg, especialmente por lo menos 200 Kg,
- Un proceso como se definió antes en donde la terbinafina cruda en la forma de base libre se prepara por reacción de (E)-N-(3-halo-2-propenil)-N-metil-N-

165
167

(1-naftilmetil)amina con 3,3-dimetil-1-butino en presencia de un catalizador de paladio y/o cobre;

- La terbinafina purificada en la forma de base libre o de sal por adición de ácido siempre que sea preparada por un proceso como el descrito antes; y
- La terbinafina en la forma de base libre o de sal por adición de ácido que comprende menos de 2 ppm de paladio y/o menos de 1 ppm de cobre, siempre que sea obtenida de un producto crudo en la forma de base libre que comprenda mas de 2 ppm de paladio y/o mas de 1 ppm de cobre.

EXPLICACION DE LA FIGURA

1. Flujo del destilado
2. Conexión para la bomba de vacío
3. Entrada de calor
4. Condensador
5. Espacio bajo presión reducida
6. Contacto deslizante enrollado (distribuyen el producto crudo en forma pareja para formar una película)
7. Camisa de calentamiento
8. Sello líquido entrada
9. Reborde para engranaje
10. Entrada producto crudo

- 166
168
11. Salida para el medio de calentamiento
 12. Flujo del residuo
 13. Entrada para el agua de enfriamiento
 14. Salida para el agua de enfriamiento.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Todas las temperaturas están en grados centígrados 1000 mbar (100000 Pa)= a 750.06 mmHg; ppm = partes por minuto.

Ejemplo 1: Destilación por lote (escala de laboratorio)

Se mezclaron 100 g de terbinafina base cruda que contiene 0.3 área-porcentaje de (metil) (naftalen-1-ilmetil)amina (**por el producto 1**) con 50 g de aceite de maní y la mezcla se calentó a 142° a 0.3 mbar (30 Pa) de presión (temperatura de la camisa 190°) después de 2 horas, se purificaron 96.4 g de terbinafina base como un destilado amarillento y se obtuvieron 21.4 g de un residuo café oscuro. Debido al impacto térmico durante la destilación por lotes (2 horas a 142°) el destilado contiene cerca de 1 área-porcentaje de (metil) (naftalen-1-ilmetil)amina (**por el producto 1**) según se determinó por cromatografía de gases (condiciones experimentales: como las del ejemplo 2).

Para producción a gran escala el tiempo de destilación y el impacto térmico serían considerablemente más altos. Se puede esperar como consecuencia una

concentración significativamente más alta por el producto 1 a menos que el tiempo de destilación se mantenga corto, tal como con e.g. una destilación de paso corto.

167
169
predicible

La terbinafina base cruda usada como el material inicial se preparo por reacción de (E)-N-(3-cloro-2-propenil)-N-metil-1-naftalenmetanamina y 3,3-dimetil-1-butino en n-butilamina y agua en presencia de cantidades catalíticas de yoduro de cobre (I) y cloruro de bis-(trifenilfosfina) paladio (II) a lo largo de las líneas como se describe en el ejemplo 13 de EP 421302 A2, pero sin someter el producto resultante a cromatografía en silicagel.

Ejemplo 2: Destilación por camino corto (escala de laboratorio)

En un evaporador de capa delgada comercial (de Leybold-Heraeus GmbH, Hanau, Germany: diámetro del tanque calentado 7 cm; longitud 25 cm; dedo de enfriamiento a 50°; presión 0.2 mbar; rotor Teflón® a 450 rpm) se mezclaron 179 g de terbinafina base cruda (preparada como se describió en el ejemplo 1 anterior con 8.9 g de aceite de maní y la mezcla se calentó a 50°. Después de la evacuación de todo el sistema hasta 0.2 mbar (20 Pa) se inicio la destilación por goteo lento a la mezcla en la zona de temperatura alta (temperatura de la camisa 160°) donde la terbinafina base se calentó al punto de ebullición por solo unos cuantos segundos. Después de 2 horas, se obtuvieron 171 g (95%) de terbinafina base como un destilado amarillento, el cual esta contaminado con 1 ppm de paladio y menos de 1 ppm de cobre. La pureza química del destilado es 98.6% de terbinafina base (i.e. el isómero E) según se determino por cromatografía de

✓

118
770

gases (columna HP-1; metil siloxano entrecruzado; longitud 30 m; espesor de la película 2.65 µm; diámetro interno de la columna 0.53 mm; temperatura del detector de ionización de llama (FID) 300°; temperatura del inyector 250°; gradiente de temperatura 50° a 270°; tasa de calentamiento 20°/min). En adición se obtuvieron 10.5 g de residuo de destilación y 0.4 g de un sublimado aceitoso. El sublimado consiste principalmente de 2,2,7,7-tetrametilocta-3,5diino (por el producto 2).

La pureza total de la terbinafina base según se determino por cromatografía de gases es como sigue:

	Antes de la destilación (producto crudo)	Después de la destilación (producto puro)
Por el producto 1 (área-porcentaje	0.1	0.1
Por el producto 2 (ares-porcentaje)	0.7	0.2
Isómero -Z (área-porcentaje	0.3	0.3
Isómero -E (peso-porcentaje)	95.6	98.6
Pd (ppm)	177	1
Co (ppm)	19	<1

Ejemplo 3: Destilación de camino corto (escala industrial)

46A
777

La destilación de la terbinafina base cruda se llevo a cabo en un aparato de destilación a vacío fino (UIC GmbH KD 150) utilizando una destilación de paso corto con dos evaporadores en serie. Por lo tanto el material se alimento constantemente y se distribuyó a la superficie interior de un evaporador orientado verticalmente. Como el liquido fluye hacia abajo, un sistema de contacto de rodillo deslizante dispuesto axialmente distribuye este liquido como una película fina la cual se mezcla constantemente (ver figura). Por lo tanto este método de destilación suave reduce ambos, la temperatura de evaporación máxima y el tiempo de residencia a alta temperatura.

Los valores de temperaturas iniciales son típicamente el conjunto que sigue:

- Limite interno del tanque de alimentación: 70°,
- Limite interno del receptor de producto: 80°; limite de la camisa del tanque de residuo: 80°;
- Limite superior e inferior de los evaporadores 1 y 2: 100°;
- Limite de la camisa de los evaporadores 1 y 2: 160°

Después del control del aparato total para desocupar y limpiar se controla el vacío máximo de ambos evaporadores lo cual se puede alcanzar por bombas de difusión:

- Antes y después del evaporador 1: 1.6×10^{-1} mbar (16 Pa);
- Antes del evaporador 2: 2.6×10^{-2} mbar (2.6 Pa);

770
772

- Después del evaporador 2: 4.7×10^{-3} mbar (0.47 Pa).

Luego se transfiere una mezcla de 872.5 Kg de terbinafina base cruda (preparada análogamente a como se describió en el Ejemplo 1 anterior) y 120 kg de aceite de maní al tanque de alimentación. El aceite de maní asegura que no se formen incrustaciones dentro de los evaporadores. La trampa de enfriamiento se llena con una mezcla de 20 a 30 Kg de hielo seco y cerca de 30 L de etanol (94%) y se ajustan los valores de temperatura a los siguientes:

- Camisa del receptor de residuos: 40°;
- Camisa del evaporador 1: 120°;
- Condensador del evaporador 1: 50°;
- Camisa del evaporador 2: 155°;
- Condensador del evaporador 2: 45°.

La temperatura interna del receptor principal se fija a 50° ya que el punto de fusión del producto está alrededor de 42°.

Cuando se alcanzan todas las temperaturas el producto crudo se alimenta al evaporador 1 con un flujo de cerca de 1.5 L/min. El destilado (los demás solventes) del evaporador 1 se pueden coleccionar en la medida que su volumen sea pequeño. El residuo del evaporador 1 se transfiere al evaporador 2 para destilar la base cruda, la cual se recoge en el receptor principal calentado (1.4 L/min) como un liquido amarillo.

171
173

Cuando se destila toda la mezcla cruda (alrededor de 11 horas) el residuo del evaporador 2 se transfiere al tanque de alimentación y se destila de nuevo. Por lo tanto la temperatura de la camisa del evaporador 1 se reduce a 110° y la temperatura de la camisa del evaporador 2 se reduce a 140°.

Después que se completa la destilación del residuo (alrededor de 2 horas) el nuevo residuo se recicla a través de los evaporadores hasta que el flujo del producto ha alcanzado alrededor de 0.2 L/h. antes que se pueda iniciar el reciclaje se reduce la temperatura de la camisa del evaporador 1 a 100° y la temperatura del condensador del evaporador 2 se aumenta a 60°. Durante el reciclaje el destilado recibido llega a ser oscuro.

Al final de la destilación (sobre todo cerca de 22.5 h), el aparato se libera con nitrógeno. El producto del receptor principal se lleva a 50° dentro de tambores. Se toma una muestra y se pesan los tambores. La **pureza** química de la base libre es de 97% o mas alta (aquí fue de 98.4%) según se determino por cromatografía de gases. El producto fue 856.1 Kg. La cantidad de **cobre y/o paladio** remanentes fue muy pequeña o indetectable (**menos de 1 ppm**). ✓

El residuo remanente (alrededor de 120 Kg de aceite de maní; aquí fue 128 Kg), el destilado del evaporador 1 y los condensados de las trampas de enfriamiento se combinan e incineran. Después de 5 o 6 lotes se efectúa una limpieza del aparato.

172
174

Ejemplo comparativo: Tratamiento con carbón activado (escala de laboratorio)

Se agregaron 10 g de carbón activado (Norit Supra®) a 404 g de una solución de terbinafina base cruda en ciclohexano (preparada análogamente a como se describió en el Ejemplo 1 anterior a partir de 100 g de (E)-N-(3-cloro-2-propenil)-N-metil-1-naftaleno-metanamina). La mezcla se agito por 17 horas a 20 – 25° y luego se filtró. Después de evaporar el solvente a presión reducida se obtuvieron 110.5 g (89%) de terbinafina base, la cual está contaminada con 14 ppm de paladio. La pureza química del residuo oleoso es del 95% según se determinó por cromatografía de gases (condiciones experimentales: como las del Ejemplo 2).

24

773
775

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la purificación de terbinafina caracterizado porque comprende las etapas de someter la terbinafina cruda en la forma de base libre a destilación a temperatura elevada desde 100°C y bajo la correspondiente presión reducida y recuperar el producto resultante en la forma de base libre o sal por adición de ácido.
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura de destilación se encuentra entre 100°C y 170°C.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 el cual comprende una destilación de camino corto.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 a 3 caracterizado porque la destilación se efectúa a una temperatura por entre 110°C hasta 170°C y bajo presión reducida de 0.2 mBar (20 Pa).
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 a 3 en donde la terbinafina cruda se prepara utilizando un catalizador que contiene paladio y/o cobre.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5 caracterizado porque el producto purificado contiene menos de 2 ppm de paladio y/o menos de 1 ppm de cobre.

25

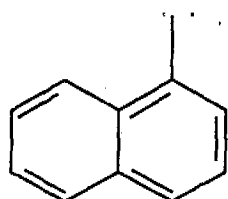
174
176

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5 caracterizado porque la terbinafina cruda contiene mas de 2 ppm de paladio y/o mas de 1 ppm de cobre, y el producto purificado resultante contiene menos de 2 ppm de paladio y/o menos de 1 ppm de cobre.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 a 3 caracterizado porque por lo menos se preparan por destilación en lote o corrida 5 kg del producto purificado en la forma de base libre, preferiblemente al menos 50 kg, especialmente al menos 200 Kg.
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 a 3 caracterizado porque la terbinafina cruda en la forma de base libre se prepara por reacción de (E)-N-(3-halo-2-propenil)-N-metil-N-(1-naftilmetil)amina con 3,3-dimetil-1-butino en presencia de un catalizador de paladio y/o cobre.
10. La terbinafina purificada en la forma de base libre o sal por adición de ácido siempre que sea preparada por un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. La terbinafina en la forma de base libre o sal por adición de ácido que comprende menos de 2 ppm de paladio y/o menos de 1 ppm de cobre, siempre que sea obtenida a partir de un producto crudo en la forma de base libre que comprenda mas de 2 ppm de paladio y/o mas de 1 ppm de cobre.

175
177

RESUMEN:

PROCESO DE PURIFICACION



Proceso de purificación para la preparación de alilamina terbinafina farmacéutica de formula (I), en la forma de base libre o en la forma de la sal por adición de acido, por destilación de la terbinafina base cruda, preferiblemente por destilación de camino corto, e.g., a una temperatura por encima de 100°C y a presión reducida. E.g., 0.2 mbar (20 Pa), y recuperación del producto purificado en la forma de base libre o de sal por adición de acido.

27

178 476



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Publication number: **0 421 302 A2**

EUROPEAN PATENT APPLICATION

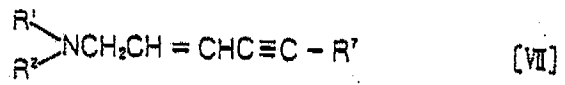
- (21) Application number: 90118705.4
- (22) Date of filing: 28.09.90
- (51) Int. Cl. 5: **C07C 209/68, C07C 209/04, C07C 213/08, C07C 211/23, C07C 217/46, C07D 333/56, C07C 215/48, C07C 211/30, C07C 211/29, C07D 333/16, C07D 333/58**

- (30) Priority: 02.10.89 JP 257310/89
- (43) Date of publication of application: 10.04.91 Bulletin 91/15
- (84) Designated Contracting States: CH DE FR GB IT LI NL
- (71) Applicant: **BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.**
2-3, Nihonbashi Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo(JP)
- (72) Inventor: Nakagawa, Susumu, Banyu Pharmaceutical Co. Ltd.
Okazaki Kenkyusho, 9-1, Kamimutsuna 3-chome
Okazaki-shi, Aichi-ken(JP)
Inventor: Asai, Akira, Banyu Pharmaceutical Co. Ltd.
Okazaki Kenkyusho, 9-1, Kamimutsuna 3-chome

- Okazaki-shi, Aichi-ken(JP)
Inventor: Kuroyanagi, Satoru, Banyu Pharmaceutical Co. Ltd.
Okazaki Kenkyusho, 9-1, Kamimutsuna 3-chome
- Okazaki-shi, Aichi-ken(JP)
Inventor: Ishihara, Makoto, Banyu Pharmaceutical Co. Ltd.
Okazaki Kenkyusho, 9-1, Kamimutsuna 3-chome
- Okazaki-shi, Aichi-ken(JP)
Inventor: Tanaka, Yoshiharu, Banyu Pharmaceutical Co. Ltd.
Okazaki Kenkyusho, 9-1, Kamimutsuna 3-chome
Okazaki-shi, Aichi-ken(JP)

- (74) Representative: Wächtershäuser, Günter, Dr.
Tal 29
W-8000 München 2(DE)

- (54) Process for producing enyne derivatives.
- (57) A process for producing an enyne derivative of the formula:



wherein R¹ is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a halo lower alkyl group, a lower alkenyl group, a lower alkynyl group or a cycloalkyl group, R² is a hydrogen atom or a group of the formula:

EP 0 421 302 A2

The reaction of the compound of the formula [I] with the amine of the formula [II] is usually conducted by means of a suitable solvent, or the amine of the formula [II] may be used also as a solvent. The solvent to be used here is selected from solvents which do not adversely effect the reaction. As such a solvent, an alcohol such as methanol, ethanol, propanol or isopropyl alcohol, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform or trichloroethane, an aromatic hydrocarbon such as benzene or toluene, a ketone such as acetone or methyl isobutyl ketone, tetrahydrofuran, dioxane, acetonitrile, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, or a mixture thereof or a mixture thereof with water, may be mentioned.

The reaction temperature is usually within a range of from -10°C to the boiling point of the solvent or to the boiling point of the amine, and the reaction time is usually from 30 minutes to 24 hours. However, such conditions are not necessarily limited to these ranges.

If necessary, a base may be employed. As such a base, an organic amine such as trimethyl amine, triethyl amine, pyridine, N,N dimethylaniline or 4-dimethylaminopyridine, or an inorganic base such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydrogen carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate or sodium carbonate, may be mentioned.

The coupling reaction of the allylamine derivative of the formula [IV] having a halogen atom on a double bond with the substituted acetylene derivative of the formula [V] is conducted in the presence of the above mentioned palladium catalyst, preferably in the presence of the palladium catalyst, a copper salt and an organic amine or an inorganic salt, if necessary by means of a suitable solvent.

The organic solvent useful for the reaction may be an alcohol such as methanol or ethanol, a halogenated hydrocarbon such as chloroform or dichloromethane, an aromatic hydrocarbon such as benzene or toluene, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane, or an aprotic polar solvent such as dimethylformamide, dimethyl sulfoxide or acetonitrile.

There is no particular restriction as to the amounts of the respective reagents used for the coupling reaction. Preferably, however, from 1 to 2 equivalent of the acetylene derivative of the formula [V] and from 0.005 to 0.1 equivalent of the palladium catalyst are used per equivalent of the allylamine derivative of the formula [IV]. Further, when the palladium catalyst is other than the palladium-tertiary phosphine complex, it is preferred to use from 0.01 to 0.2 equivalent of a tertiary phosphine per equivalent of the compound of the formula [IV], in addition to a palladium salt or a palladium complex.

The copper salt is preferably used in an amount of from 0.005 to 0.1 equivalent per equivalent of the compound of the formula [IV].

The organic amine may be used in large excess as a solvent. When an organic amine or an inorganic base is used in an organic solvent, such an organic amine or an inorganic base is used usually in an amount of from 1 to 5 equivalent per equivalent of the compound of the formula [IV].

Usually, the cross coupling reaction of the compound of the formula [IV] with the compound of the formula [V] is conducted in such a manner that the compound of the formula [IV], the palladium catalyst and the copper salt are added to the organic solvent, then to this mixture, the organic amine and the compound of the formula [V] are added preferably under stirring, followed by stirring usually at a temperature of from 0 to 150°C , preferably from 10 to 80°C for from 0.5 to 24 hours.

The step for producing the compound of the formula [VII] by the N-alkylation of the compound of the formula [VI] corresponds to a step of the N-alkylation as defined above in a case where both or one of R^{11} and R^{21} in the formula [VI] is a hydrogen atom. When R^{11} and R^{21} are both hydrogen atoms, the N-alkylation step may be repeated twice. This reaction is conducted by condensing the compound of the formula [VI] with an alkylating agent usually in a suitable solvent. The solvent to be used for this purpose is selected from solvents which do not adversely effect the reaction. A solvent may be an alcohol such as methanol, ethanol, propanol or isopropyl alcohol, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform or trichloroethane, an aromatic hydrocarbon such as benzene or toluene, a ketone such as acetone or methyl isobutyl ketone, tetrahydrofuran, dioxane, acetonitrile, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, or a mixture thereof or a mixture thereof with water.

The reaction temperature is usually within a range of from -10°C to the boiling point of the solvent, and the reaction time is usually from 30 minutes to 24 hours. However, such conditions are not necessarily limited to these ranges.

Further, if necessary, a base may be employed. As such a base, an organic amine such as trimethylamine, triethylamine, pyridine, N,N-dimethylaniline or 4-dimethylamino pyridine, or an inorganic base such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydrogen carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate or sodium carbonate, may be mentioned.

The isolation and purification of the desired product in each of the above steps may be conducted by conventional isolation and purification methods such as extraction, recrystallization or chromatography. Depending upon the desired products, they may be isolated in the form of acid-addition salts such as

hydrochlorides, sulfates or nitrates.

Now, the present invention will be described in further detail with reference to Examples and reference Examples. However, it should be understood that the present invention is by no means restricted to such specific Examples.

5

EXAMPLE 1

10 (E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)propylamine hydrochloride

To a solution of 100 ml (1.21 mol) of n-propylamine in 170 ml of tetrahydrofuran was added 18.2 ml (0.198 mol) of 1,3-dichloropropene (E/Z = 9/1) under ice cooling. The solution was stirred for 2 hours, and 1.90 g (0.01 mol) of copper (I) iodide, 709 mg (4.0 mmol) of palladium chloride, 2.10 g (8.0 mmol) of triphenylphosphine and 29.3 ml (0.238 mol) of *tert*-butylacetylene were added to the solution under ice cooling. The mixture was stirred for 20 hours at room temperature, and extracted with a mixture of 100 ml of ethyl acetate and 100 ml of water. The organic layer was washed with 100 ml of water. The aqueous layers were combined and extracted with 20 ml of ethyl acetate. A mixture of 200 ml of water and 6N hydrochloric acid was then added to the combined organic layers to adjust to pH 2. The aqueous layer was separated. The organic layer was extracted with 50 ml and 20 ml of water. The aqueous layers were combined, and washed with a mixture of 50 ml of ethyl acetate and 20 ml of n-hexane. The aqueous layer was treated with 200 ml of dichloromethane and then adjusted to pH 9 with 6N sodium hydroxide aqueous solution. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with 20 ml of dichloromethane. The combined organic layers were washed with 50 ml of a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over anhydrous magnesium sulfate, and treated with 17% isopropylalcohol solution of hydrogen chloride. The solvent and excess hydrogen chloride were distilled off under reduced pressure to crystallize. The crystalline residue was suspended with a mixture of 30 ml of ethyl acetate and 50 ml of n-hexane. The crystals were collected by filtration and then dried under reduced pressure to obtain 25.0 g (yield: 59%) of the above identified compound as slightly yellowish brown crystalline powder.

30 Melting point: 190-194° C

IR(KBr)cm⁻¹: 2970, 2930, 2770, 2720, 2500, 2410, 1630, 1455, 1360, 1260, 960

NMR(CDCl₃)δ: 1.03(3H, t, 7Hz), 1.22(9H, s), 1.90(2H, q, 7Hz), 2.84(2H, bt), 3.63(2H, d, 7.5Hz), 5.89(1H, d, 15Hz), 6.22(1H, dt, 15Hz, 7.5Hz), 9.71(2H, bs)

35

EXAMPLE 2

40 (E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)ethylamine hydrochloride

By using 145 ml (1.79 mol) of 70% ethylamine aqueous solution instead of n-propylamine, 255 ml of tetrahydrofuran, 27.3 ml (0.296 mol) of 1,3-dichloropropene (E/Z = 9/1), 2.85 g (15 mmol) of copper (I) iodide, 1.07 g (8.0 mmol) of palladium chloride, 3.15 g (12 mmol) of triphenylphosphine and 45.0 ml (0.365 mol) of *tert*-butylacetylene, the treatment was conducted in the same manner as in Example 1 to obtain 44.4 g (yield: 74%) of the above identified compound as slightly yellowish brown crystalline powder.

45 Melting point: 172-173° C

IR(KBr)cm⁻¹: 2970, 2930, 2700, 2470, 2370, 1630, 1455, 1360, 1260, 970, 950, 800

NMR(CDCl₃)δ: 1.22(9H, s), 1.46(3H, t, 7Hz), 3.03(2H, q, 7Hz), 3.63(2H, d, 8Hz), 5.91(1H, d, 16Hz), 6.21(1H, dt, 16Hz, 8Hz), 9.74(2H, bs)

50

EXAMPLE 3

55 (E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)methylamine hydrochloride

By using 104 ml (3.02 mol) of 40% methylamine aqueous solution instead of n-propylamine, 85 ml of tetrahydrofuran, 9.10 ml (98.8 mmol) of 1,3-dichloropropene (E/Z = 9/1), 950 mg (5 mmol) of copper (I)



US005436354A

United States Patent [19]**Nakagawa et al.**[11] **Patent Number:** **5,436,354**[45] **Date of Patent:** * **Jul. 25, 1995**[54] **INTERMEDIATES FOR PRODUCING
ENYNE DERIVATIVES**[75] **Inventors:** Susumu Nakagawa; Akira Asai;
Satoru Kuroyanagi; Makoto Ishihara;
Yoshiharu Tanaka, all of Okazaki,
Japan[73] **Assignee:** Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.,
Tokyo, Japan[*] **Notice:** The portion of the term of this patent
subsequent to Oct. 25, 2011 has been
disclaimed.[21] **Appl. No.:** 357,257[22] **Filed:** Dec. 13, 1994**Related U.S. Application Data**[60] Continuation of Ser. No. 258,772, Jun. 13, 1994, which
is a division of Ser. No. 153,956, Nov. 18, 1993, Pat.
No. 5,359,091, which is a division of Ser. No. 974,488,
Nov. 12, 1992, Pat. No. 5,296,612, which is a division
of Ser. No. 861,160, Mar. 27, 1992, Pat. No. 5,231,183,
which is a continuation of Ser. No. 588,931, Sep. 27,
1990, abandoned.[30] **Foreign Application Priority Data**

Oct. 2, 1989 [JP] Japan 1-257310

[51] **Int. CL.⁶** C07C 211/24; C07D 333/58[52] **U.S. CL.** 549/49; 564/387[58] **Field of Search** 549/49; 564/387[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**5,231,183 7/1993 Nakagawa et al. 549/49
5,296,612 3/1994 Nakagawa et al. 549/49
5,359,091 10/1994 Nakagawa et al. 549/49**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

2110689 6/1983 United Kingdom .

OTHER PUBLICATIONSRudisill et al, Tetrahedron Letters, vol. 29, No.
13(1988) pp. 1509-1512.*Primary Examiner*—Richard L. Raymond
Attorney, Agent, or Firm—Oblon, Spivak, McClelland,
Maier, & Neustadt[57] **ABSTRACT**(E)-N-(3-Chloro-2-propenyl)-N-methyl-1-naph-
thylenemethanamine and (E)-3-chloro-N-(3-chloro-2-
propenyl)-N-methylbenzo[b]thiophene-7-methanamine
which are useful as intermediates in the production of
enyn compounds which exhibit squalene epoxidase
inhibiting activity and anti-Eumycetes activity.**2 Claims, No Drawings**

INTERMEDIATES FOR PRODUCING ENYNE DERIVATIVES

This is a continuation of application Ser. No. 08/258,772 filed on Jun. 13, 1994, which is a divisional of Ser. No. 08/153,956 filed on Nov. 18, 1993 now U.S. Pat. No. 5,359,091, which is a divisional of Ser. No. 07/974,488 filed on Nov. 12, 1992 now U.S. Pat. No. 5,296,612, which is a divisional of Ser. No. 07/861,160 filed on Mar. 27, 1992 now U.S. Pat. No. 5,231,183, which is a continuation of Ser. No. 07/588,931 filed on Sep. 27, 1990 now abandoned.

The present invention relates to a novel process for producing enyne derivatives. More particularly, it relates to a process for producing enyne derivatives which are useful for the preparation of compounds showing strong inhibiting activities against squalene epoxidase of *Eumycetes* and thus being useful as anti-*Eumycetes* agents (typical example being Terbinafine: *J. Med. Chem.*, 27, 1539 (1984)), compounds selectively inhibiting squalene epoxidase of mammals and having strong anticholesterol activities (substituted alkyl amine derivatives; Japanese Patent Application No. 296840/1988) and their precursors.

Heretofore, the following methods have been known for the preparation of acetylene-conjugated allylamine derivatives. *J. Med. Chem.*, 27, 1539 (1984) and *Tetrahedron*, 41, 5685 (1985) disclose a method for producing an acetylene-conjugated (E)-allylamine derivative by reducing with Dibal (diisobutylaluminum hydride) a conjugated 1,3-dienyl amine obtainable by coupling a terminal acetylene of a propargyl amine derivative with a bromoacetylene in the presence of copper chloride, or by subjecting a 1,3-diyne, a secondary amine and paraformaldehyde to Mannich reaction.

Tetrahedron Lett., 3145 (1979) also discloses a method for obtaining an enyne derivative by a similar method. However, in these methods, at the same time as the formation of the desired product, a diene derivative is produced as a by-product in substantially the same amount as the desired product. Therefore, silica gel chromatography is required for the separation, and the yield of the (E)-enyne derivatives is low.

J. Med. Chem., 27, 1539 (1984) and the sections for starting materials in Japanese Unexamined Patent Publications No. 123177/1982, No. 146580/1983, No. 208252/1983, No. 23841/1988 and No. 313753/1988 disclose processes wherein an acetylene compound is lithiated with *n*-butyl lithium and then reacted by 1,2-addition with acrolein to obtain a secondary alcohol, and then an aqueous hydrogen bromide solution is reacted thereto to obtain a bromo derivative of an enyne, and then it is reacted with an amine. However, in these methods, the product is a mixture of E:Z = 3:1. In order to isolate a desired (E)-enyne amine, silica gel chromatography is required.

In *Tetrahedron Lett.* 27, 1509 (1989), a secondary amine is lithiated at -78°C , then propargyl bromide is reacted thereto to obtain a propargyl amine derivative, which is then subjected to hydrozirconation with zirconocene chloride hydride, and then iodinated to an (E)-3-iodoallyl amine derivative. *tert*-Butylacetylene is lithiated and then reacted with tributylstannyl chloride at -78°C to obtain *tert*-butylethynyltributylstannane, which is then subjected to cross coupling with the above-mentioned (E)-3-iodoallyl amine derivative to obtain an (E)-enyne amine derivative in good yield.

However, this method requires *n*-butyl lithium and a low temperature of -78°C for the preparation of the propargyl amine derivative, and it also has a drawback that it requires a stoichiometric amount of such a special reagent as zirconocene chloride hydride.

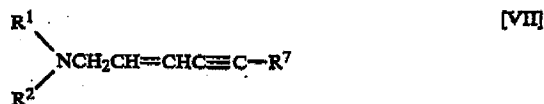
It is an object of the present invention to develop an industrially advantageous process for producing an enyne derivative showing strong inhibiting activities against squalene epoxidase of *Eumycetes*, an enyne derivative which selectively inhibits squalene epoxidase of mammals and which shows strong anti-cholesterol activities and intermediates for their preparation.

The present inventors have conducted an extensive research to accomplish such an object and as a result, have found a process for producing an acetylene-conjugated allylamine derivative in good yield at a low cost under a mild reaction condition while maintaining a stereo chemical structure of a double bond without requiring any special installation by reacting a substituted allylamine derivative of the formula (IV) with a substituted acetylene derivative of the formula (V) as described hereinafter in the presence of a palladium catalyst, preferably in the presence of a palladium catalyst, a copper salt and an organic amine or an inorganic base. The present invention has been accomplished on the basis of this discovery.

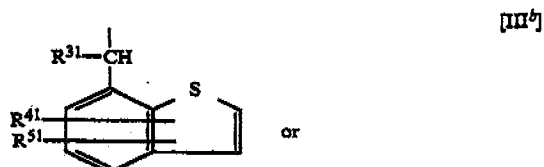
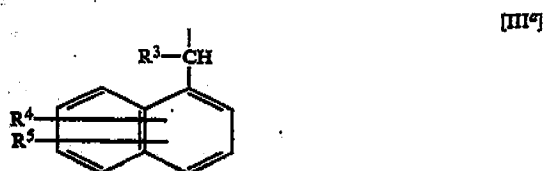
Further, they have found a synthesis for the substituted allylamine derivative of the formula (IV) and a series of new syntheses for an enyne derivative of the formula (VII) using this substituted allylamine derivative, whereby the present invention has been accomplished.

Thus, the present invention provides:

1. A process for producing an enyne derivative of the formula:

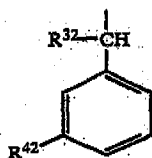


wherein R^1 is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a halo lower alkyl group, a lower alkenyl group, a lower alkynyl group or a cycloalkyl group, R^2 a hydrogen atom or a group of the formula:



3

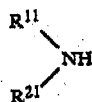
-continued



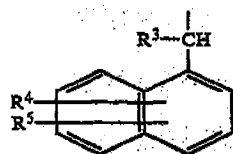
wherein each of R^3 , R^{31} and R^{32} which may be the same or different, is a hydrogen atom or a lower alkyl group, each of R^4 , R^5 , R^{41} and R^{51} which may be the same or different, is a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxyl group, a lower alkyl group or a lower alkoxy group, R^{42} is a hydroxyl group, a halogen atom, a group of the formula $B-O-$ (wherein B is a protecting group for a hydroxyl group), a hydroxymethyl group, a formyl group, a carboxyl group, a lower alkoxycarbonyl group, a lower alkanoyl group, an amino group, a mercapto group or a group of the formula R^6-X-Y- (wherein R^6 is a phenyl or thienyl group which may have one or two substituents selected from the group consisting of a halogen atom, a hydroxyl group, a lower alkyl group, a cyano group, a lower alkoxy group and a heterocyclic group, each of X and Y which may be the same or different, is an oxygen atom, a sulfur atom, a carbonyl group, a group of the formula $-CHR^a-$ (wherein R^a is a hydrogen atom or a lower alkyl group) or a group of the formula $-NR^b-$ (wherein R^b is a hydrogen atom or a lower alkyl group), or X and Y together form a vinylene group or an ethynylene group), provided that when either one of X and Y is an oxygen atom, a sulfur atom or a group of the formula $-NR^b-$ (wherein R^b is as defined above), the other is a carbonyl group or a group of the formula $-CHR^a-$ (wherein R^a is as defined above), and R^7 is a lower alkyl or cycloalkyl group which may have a hydroxyl group or a lower alkoxy group, a phenyl group or a tri-lower alkylsilyl group, which process comprises reacting a compound of the formula:



wherein W is a halogen atom, and Z is a leaving group, with an amine of the formula:



wherein R^{11} is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a halo lower alkyl group, a lower alkenyl group, a lower alkynyl group or a cycloalkyl group, and R^{21} is a hydrogen atom or a group of the formula:

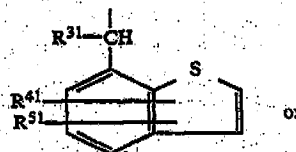


4

-continued

[III']

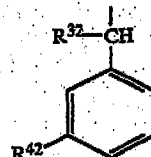
5



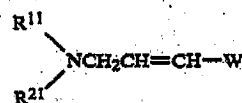
[III']

[III']

15



wherein R^3 , R^4 , R^5 , R^{31} , R^{32} , R^{41} , R^{42} and R^{51} are as defined above, if necessary in the presence of a base, to obtain a compound of the formula:



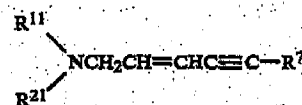
[IV]

wherein R^{11} , R^{21} and W are as defined above, then reacting to this compound an acetylene derivative of the formula:



[V]

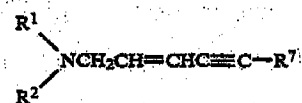
wherein R^7 is as defined above, in the presence of a palladium catalyst, to obtain a compound of the formula:



[VI]

wherein R^{11} , R^{21} and R^7 are as defined above, and, if necessary, N-alkylating this compound.

2. The process for producing an enyne derivative of the formula:



[VII]

wherein R^1 , R^2 and R^7 are as defined above, which comprises reacting a compound of the formula:



[IV]

wherein R^{11} , R^{21} and W are as defined above with an acetylene derivative of the formula:



[V]

wherein R^7 is as defined above, in the presence of a palladium catalyst, to obtain a compound of the formula:

ture was stirred for 20 hours at room temperature, and extracted with a mixture of 100 ml of ethyl acetate and 100 ml of water. The organic layer was washed with 100 ml of water. The aqueous layers were combined and extracted with 20 ml of ethyl acetate. A mixture of 200 ml of water and 6N hydrochloric acid was then added to the combined organic layers to adjust to pH 2. The aqueous layer was separated. The organic layer was extracted with 50 ml and 20 ml of water. The aqueous layers were combined, and washed with a mixture of 50 ml of ethyl acetate and 20 ml of n-hexane. The aqueous layer was treated with 200 ml of dichloromethane and then adjusted to pH 9 with 6N sodium hydroxide aqueous solution. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with 20 ml of dichloromethane. The combined organic layers were washed with 50 ml of a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over anhydrous magnesium sulfate, and treated with 17% isopropylalcohol solution of hydrogen chloride. The solvent and excess hydrogen chloride were distilled off under reduced pressure to crystallize. The crystalline residue was suspended with a mixture of 30 ml of ethyl acetate and 50 ml of n-hexane. The crystals were collected by filtration and then dried under reduced pressure to obtain 25.0 g (yield: 59%) of the above identified compound as slightly yellowish brown crystalline powder.

Melting point: 190°-194° C. IR(KBr)cm⁻¹: 2970, 2930, 2770, 2720, 2500, 2410, 1630, 1455, 1360, 1260, 960 NMR(CDCl₃)δ: 1.03(3H, t, 7Hz), 1.22(9H, s), 1.90(2H, q, 7Hz), 2.84(2H, bt), 3.63(2H, d, 7.5Hz), 5.89(1H, d, 15Hz), 6.22(1H, dt, 15Hz, 7.5Hz), 9.71(2H, bs).

EXAMPLE 2

(E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)ethylamine hydrochloride

By using 145 ml (1.79 mol) of 70% ethylamine aqueous solution instead of n-propylamine, 255 ml of tetrahydrofuran, 27.3 ml (0.296 mol) of 1,3-dichloropropene (E/Z = 9/1), 2.85 g (15 mmol) of copper (I) iodide, 1.07 g (6.0 mmol) of palladium chloride, 3.15 g (12 mmol) of triphenylphosphine and 45.0 ml (0.365 mol) of tert-butylacetylene, the treatment was conducted in the same manner as in Example 1 to obtain 44.4 g (yield: 74%) of the above identified compound as slightly yellowish brown crystalline powder.

Melting point: 172°-173° C. IR(KBr)cm⁻¹: 2970, 2930, 2700, 2470, 2370, 1630, 1455, 1360, 1260, 970, 950, 800 NMR(CDCl₃)δ: 1.22(9H, s), 1.46(3H, t, 7Hz), 3.03(2H, q, 7Hz), 3.63(2H, d, 8Hz), 5.91(1H, d, 16Hz), 6.21(1H, dt, 16Hz, 8Hz), 9.74(2H, bs).

EXAMPLE 3

(E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)methylamine hydrochloride

By using 104 ml (3.02 mol) of 40% methylamine aqueous solution instead of n-propylamine, 85 ml of tetrahydrofuran, 9.10 ml (98.8 mmol) of 1,3-dichloropropene (E/Z = 9/1), 950 mg (5 mmol) of copper (I) iodide, 355 mg (2 mmol) of palladium chloride, 1.05 g (4 mmol) of triphenylphosphine and 15.0 ml (0.121 mol) of tert-butylacetylene, the treatment was conducted in the same manner as in Example 1 to obtain 12.9 g (yield: 70%) of the above identified compound as off-white crystalline powder.

Melting point: 167° C. IR(KBr)cm⁻¹: 2970, 2770, 2720, 2440, 1470, 1460, 1440, 1360, 1270, 1200, 850

NMR(CDCl₃)δ: 1.22(9H, s), 2.66(3H, s), 3.64(2H, d, 8Hz), 5.92 (1H, d, 16Hz), 6.18 (1H, dt, 16Hz, 8Hz), 9.69(2H, bs).

EXAMPLE 4

(E)-N-(6-Methoxy-6-methyl-2-hepten-4-ynyl)ethylamine hydrochloride

To a solution of 232.4 ml (4.1 mol) of 70% ethylamine aqueous solution in 386 ml of tetrahydrofuran was added 43.4 ml (0.47 mol) of 1,3-dichloropropene (E/Z = 9/1) under ice cooling. The solution was stirred for 2 hours at the same temperature and for one hour at room temperature. Then, 4.65 g (24.4 mmol) of copper (I) iodide, 1.74 g (9.8 mmol) of palladium chloride, 4.83 g (18.4 mmol) of triphenylphosphine and 20.0 g (0.204 mol) of 3-methoxy-3-methyl-t-butyne were added therein under ice cooling and the mixture was stirred at 30°-40° C. for 10 hours. The solvent was distilled off under reduced pressure and the residue was extracted with 300 ml of ethyl acetate. The organic layer was washed with 100 ml of saturated sodium chloride aqueous solution and 100 ml of 10% sodium carbonate aqueous solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated under reduced pressure and the residue was distilled under reduced pressure to obtain 47 g of slightly yellow oil at 95° C./4 mmHg. The oil was dissolved in 100 ml of dichloromethane and 94 ml of 23% hydrogen chloride methanol solution was added thereto to acidify, and then the solvent was distilled off under reduced pressure. Precipitated crystals were suspended in ether, collected by filtration, washed with ether and then dried under reduced pressure to obtain 24.4 g (yield: 55%) of the above identified compound as slight purple crystalline powder.

Melting point: 139°-141° C. IR(KBr)cm⁻¹: 2990, 2940, 1660, 1630, 1550, 1430, 1410, 1320, 1010, 830 NMR(CDCl₃)δ: 1.45(9H, s), 1.47(3H, t, 7.5Hz), 3.02(2H, q, 7.5Hz), 3.33(3H, s), 3.63(2H, d, 7.5Hz), 5.95(1H, d, 15Hz), 6.30(1H, dr, 15Hz, 7.5Hz), 9.81(2H, bs).

EXAMPLE 5

(E)-3-Chloro-N-(3-chloro-2-propenyl)-N-methylbenzo[b]thiophene-7-methanamine

To a solution of 2.62 g (10 mmol) of 7-bromomethyl-3-chlorobenzob[b]thiophene in 10 ml of dimethyl sulfoxide were added 1.7 g (12 mmol) of (E)-N-(3-chloro-2-propenyl)methylamine hydrochloride and 2.07 g (15 mmol) of ground potassium carbonate. The mixture was stirred for 16 hours at room temperature, and poured into 150 ml of dichloromethane. The organic layer was washed with 100 ml × 2 of water and 50 ml of saturated sodium chloride aqueous solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and then concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography (n-heptane). The desired fractions were put together and concentrated under reduced pressure to obtain 2.12 g (yield: 74%) of the above identified compound as an oil.

IR(KBr)cm⁻¹: 3100, 3055, 2790, 1635, 1505, 1455, 1395, 1325, 1045, 930, 785, 725 NMR(CDCl₃)δ: 2.24(3H, s), 3.10(2H, d, 6Hz), 3.79(2H, s), 6.08(1H, dt, 14Hz, 6Hz), 6.18(1H, d, 14Hz), 7.32(1H, s), 7.34(1H, d, 8Hz), 7.43(1H, t, 8Hz), 7.79(1H, d, 8Hz).

residual oil was dissolved in 4 ml of 23% hydrogen chloride methanol solution. The solvent and excess hydrogen chloride were distilled off under reduced pressure. The resulting crystals were suspended in 8 ml of diisopropyl ether, filtered, washed with 1 ml $\times 2$ of diisopropyl ether and then dried to obtain 2.38 g (yield 70%) of the above identified compound as slightly yellowish brown crystalline powder.

Melting point: 216°–218° C. IR(KBr) cm^{-1} : 2970, 2800, 2730, 2680, 2520, 2430, 1640, 1460, 1020, 940, 880, 810, 780, 750 NMR(CDCl_3) δ : 0.93(3H, t, 7Hz), 1.63(2H, q, 7Hz), 2.80(2H, t, 7Hz), 3.59(2H, d, 7Hz), 6.14(1H, dr, 14Hz, 7Hz), 6.78(1H, d, 14Hz), 9.3(2H, bs).

EXAMPLE 12

(E)-N-13-Chloro-2-propenyl)ethylamine hydrochloride

To 38.6 ml (0.48 mol) of ethylamine was added 3.64 ml (40 mmol) of 1,3-dichloropropene (E/Z = 9/1) under ice cooling. The mixture was stirred for 4 hours at the same temperature. Thereafter, 30 ml of dichloromethane was added and the mixture was washed with 20 ml of water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under atmospheric pressure. The residue was dissolved with 15 ml of 20% hydrogen chloride methanol solution, and concentrated under reduced pressure to remove the solvent and excess hydrogen chloride. The resulting crystals were suspended in 6 ml of ethyl acetate, filtered and dried to obtain 4.85 g (yield: 78%) of the above identified compound as slightly yellowish brown crystalline powder.

Melting point: 148°–149° C. IR(KBr) cm^{-1} : 2960, 2800, 2750, 2450, 1640, 1590, 1455, 1040, 940, 800 NMR(CDCl_3) δ : 1.47(3H, t, 7Hz), 3.06(2H, q, 7Hz), 3.65(2H, d, 7Hz), 6.17(1H, dr, 14Hz, 7Hz), 6.59(1H, d, 14Hz), 9.76(2H, bs).

EXAMPLE 13

(E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalenemethanamine hydrochloride (terbinafine)

To 33 ml of tetrahydrofuran were added 5.40 g (22 mmol) of (E)-N-(3-chloro-2-propenyl)-N-methyl-1-naphthalenemethanamine, 210 mg (1.1 mmol) of copper (I) iodide and 356 mg (0.31 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium, and further, 4.35 ml (44 mmol) of n-butylamine and 2.83 ml (23.1 mmol) of tert-butylacetylene under ice cooling. The mixture was stirred for 17 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated and the residue was subjected to silica gel chromatography (n-hexane $\rightarrow$ n-hexane/ethyl acetate = 9/1 $\rightarrow$ 4/1). The desired fractions were put together and concentrated under reduced pressure. The oily residue was dissolved in 6 ml of ethanol and 6 ml 23% hydrogen chloride methanol solution was added thereto. The solvent and excess hydrogen chloride were distilled off. The resulting crystals were suspended in diisopropyl ether, filtered, washed with diisopropyl ether and dried to obtain 6.41 g (yield: 89%) of the above identified compound as white crystalline powder.

Melting point: 205° C. IR(KBr) cm^{-1} : 2970, 2440, 1465, 1410, 1360, 955, 805, 770 NMR($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ : 1.23(9H, s), 2.60(3H, s), 3.72(2H, d, 7.5Hz), 4.62(2H, s), 5.87(1H, d, 15Hz), 6.37(1H, dt, 15Hz, 7.5Hz), 7.5–8.2(7H, m).

EXAMPLE 14

(E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-ethyl-3-hydroxybenzylamine

To 30 ml of tetrahydrofuran were added 4.51 g (20 mmol) of (E)-N-(3-chloro-2-propenyl)-N-ethyl-3-hydroxybenzylamine, 190.5 mg (1 mmol) of copper (I) iodide and 324 mg (0.28 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium, and further, 3.95 ml (40 mmol) of n-butylamine and 2.94 ml (24 mmol) of tert-butylacetylene under ice cooling. The mixture was stirred for 20 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was subjected to silica gel chromatography (n-hexane $\rightarrow$ n-hexane/ethyl acetate = 7/3). The desired fractions were put together and concentrated under reduced pressure to oil. The oil was cooled to crystallize and the crystals were suspended in cooled n-hexane. The crystals were collected by filtration and then dried to obtain 4.20 g (yield: 77%) of the above identified compound as slightly yellow crystalline powder.

Melting point: 72°–74° C. IR(KBr) cm^{-1} : 2970, 1600, 1460, 1360, 1260, 1240, 960, 860, 800, 760 NMR(CDCl_3) δ : 1.05(3H, t, 7Hz), 1.24(9H, s), 2.53(2H, q, 7Hz), 3.12(2H, d, 6.5Hz), 3.53(2H, s), 4.4(1H, bs), 5.66(1H, d, 16Hz), 6.10(1H, dt, 16Hz, 6.5Hz), 6.7–6.9(3H, m), 7.17(1H, t, 8Hz).

EXAMPLE 15

(E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-ethyl-3-hydroxybenzylamine

By using 89.8 mg (0.4 mmol) of palladium acetate and 210 mg (0.8 mmol) of triphenylphosphine instead of tetrakis(triphenylphosphine)palladium, the treatment was conducted in the same manner as in Example 14 to obtain 4.63 g (yield: 85%) of the above identified compound as slightly yellow crystalline powder.

Melting point, IR and NMR data of the isolated compound agreed with those of Example 14 compound.

EXAMPLE 16

(E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-ethyl-3-hydroxybenzylamine

By using 70.9 mg (0.4 mmol) of palladium chloride and 210 mg (0.8 mmol) of triphenylphosphine instead of tetrakis(triphenylphosphine)palladium, the treatment was conducted in the same manner as in Example 14 to obtain 4.51 g (yield: 83%) of the above identified compound as slightly yellow crystalline powder.

Melting point, IR and NMR data of the isolated compound agreed with those of Example 14 compound.

EXAMPLE 17

(E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-ethyl-3-bromobenzylamine

To 10 ml tetrahydrofuran were added 1.44 g (5 mmol) of (E)-N-(3-chloro-2-propenyl)-N-ethyl-3-bromobenzylamine, 47.6 mg (0.25 mmol) of copper (I) iodide and 22.4 mg (0.1 mmol) of palladium acetate and 52.5 mg (0.2 mmol) of triphenylphosphine, and further, 1.0 ml (10 mmol) of n-butylamine and 0.74 ml (6 mmol) of tert-butylacetylene under ice cooling. The mixture was stirred for 20 hours at room temperature, and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel chromatography (n-hexane $\rightarrow$ n-hexane/ethyl acetate = 20/1). The desired fractions

185

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO

Radicación 06-19204
Trámite 011
Evento 379
Actuación 411
Oficio 104837
Folios 016

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/EO2004/009587

Fecha de Presentación Internal.

27-08-2004

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 5-20 como se radicó inicialmente
Folios 156-172 como se radicó el 10-10-2008

Reivindicaciones:

Folios 21-22 como se radicó inicialmente
Folios 173-174 como se radicó el 10-10-2008

Prioridad:

Folio 1 GB, 0320312.2, 29-08-2003

Oposición:

Folios 57-66 como se radicó el 28-11-2007
104-109 como se radicó el 28-11-2007
Tecnológicas S.A.

Respuesta del solicitante: Folios 150-154 como se radicó el 28-11-2007

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: PROCESO DE PURIFICACION (folio 1).

El problema técnico planteado en la solicitud está relacionado con la necesidad de en purificar la terbinafina cruda en forma de base libre, mediante un proceso que permita disminuir el contenido de contaminantes metálicos como cobre y/o paladio respecto a las rutas existentes de purificación (folio 161; pág. 7).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:

Exp 2006 019204

Reivindicación 1-9: un proceso para la purificación de terbinafina.

Reivindicación 10-11: terbinafina en forma de base libre o sal de adición de ácido.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07C209/27, C07C211/27

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Se solicita en la reivindicación 1-9: un proceso para la purificación de terbinafina; no obstante, se encuentra que existe falta de claridad, concisión y soporte, dado que:

- La expresión "temperatura elevada desde 100°C" no es concisa por el término "desde", lo significa de 100°C hasta una temperatura indefinida.
- La expresión "producto resultante en la forma de base libre o de sal de adición de ácido" no es coherente con lo que enseñan los ejemplos de la invención, puesto que acorde con los ejemplos 1 a 3 el material de inicio es terbinafina cruda en base libre obteniendo del proceso de destilación terbinafina en base libre, no en forma de una sal de adición de ácido.
- En la reivindicación 3 la expresión general y ambiguo "destilación de camino corto", no aporta ninguna característica técnica al proceso.
- En las reivindicaciones 5 y 9 se caracteriza inadecuadamente el proceso de purificación de terbinafina por la forma como se obtiene la terbinafina cruda en base libre, que es otro proceso diferente al de purificación; así, dado que el objeto de la invención es el proceso de purificación de la terbinafina, éste debe ser caracterizado solo por los elementos, pasos y condiciones que hacen parte del mismo, sin involucrar el proceso de obtención de la terbinafina cruda en base libre que corresponde a otra materia diferente y ya conocida (en EP421302) como se reconoce en la descripción (folio 167; pág. 13).
- En las reivindicaciones 6-8 se caracteriza inapropiadamente el proceso por resultados a alcanzar (contenido de impurezas obtenido y cantidad de producto obtenido), ya que un proceso debe caracterizarse solo por los elementos técnicos que lo comprenden como son reactivos, pasos y condiciones.
- En las reivindicaciones 10-11 se solicita la terbinafina en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

Pero el compuesto se caracteriza inapropiadamente por un método de purificación, por contener determinada cantidad de contaminantes o impurezas (cobre y paladio) y ser obtenida de un producto crudo que contenga más de un valor dado de impurezas (cobre y paladio); se aclara que un compuesto se caracteriza por su fórmula o estructura química (en este caso de la terbinafina) sin que las impurezas y el grado de las mismas hagan parte del compuesto.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad, concisión y soporte de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Análisis de las oposiciones (artículo 43 D. 486)

Opositor: Tecnoquímicas S.A.

El opositor establece que la solicitud no cumple los requisitos de patentabilidad referidos en los artículos 14, 16, 18 y 19 de la Decisión 486, al considerar que su oposición se fundamenta en que:

- a. La destilación vía corta con aplicación de vacío es un proceso extensamente aplicado y reconocido como una técnica de separación utilizada con frecuencia en la purificación de compuestos termosensibles y de baja volatilidad, donde las sustancias se exponen a un tiempo más corto y a temperaturas mas bajas, de acuerdo con lo enseñado en por Lanzani y Bondioli (1994, Cvengros (1995), Hernández y Rathbone (1998); Ooi et al (1994), R. Habendorff et al (1969) y la patente US3434935 (1969) (folios 60-1; pág. 2-3 de oposición).

Concluye el opositor que no puede atribuírsele novedad ni nivel inventivo al uso de una técnica de destilación ya reconocida y aplicada con bastante anterioridad, y que de manera obvia resulta útil en caso de purificación de sustancias como la terbinafina (folio 61; pág. 3 de oposición).

- b. Las características asignadas al proceso de síntesis de terbinafina de la solicitud, específicamente lo que se refiere a los materiales de partida, intermediarios y reactivos utilizados y los catalizadores (de cobre y paladio) de la reacción ya son divulgados en EP1236709 donde se revela específicamente un proceso de obtención de terbinafina solo en presencia del catalizador de cobre en ausencia de paladio (folios 63-64; pág. 4-5).

Argumenta el opositor que el proceso descrito en EP1236709 al no utilizar catalizador de paladio no requiere de posterior etapa de purificación, lo que aventaja al proceso de la solicitud que incluye una etapa posterior de purificación mediante una destilación de vía corta (técnica ya conocida en el estado de la arte), lo que permite afirmar que la solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad:

- no es novedosa puesto que utiliza los mismos materiales de partida, intermediarios, reactivos y catalizadores,
- no tiene altura inventiva puesto que el proceso que se sugiere para la purificación de terbinafina es ampliamente conocido y empleado,
- carece de aplicación industrial si se tiene en cuenta que en EP1236709 se evita la purificación de terbinafina al no utilizar el catalizador de paladio.

Concluye el opositor que el proceso de EP1236709 es ventajoso respecto a la solicitud, dado que el problema técnico al que se plantea solución ya se había resuelto en EP1236709 al no utilizar paladio durante el proceso de obtención y la solicitud da una solución menos practica al utilizar un proceso de obtención de terbinafina ya descrito en el estado de la técnica en todas sus características y utilizando un proceso de purificación reconocido y estandarizado e su uso y que resulta obvia su aplicación en el caso (folios 64-65; pág. 8-9).

- c. Un proceso de síntesis de terbinafina utilizando intermediarios ya conocidos en el estado de la técnica y catalizadores de cobre y paladio es divulgado en la publicación "Palladium catalyzed alkynylation, 2002" (folios 107-108; 4-5).

Considera el opositor que el método de síntesis y purificación de terbinafina de la solicitud carece de novedad y nivel inventivo si se tiene en cuenta que los intermediarios empleados y catalizadores (paladio o similares) ya se encuentran descritos en el estado de la técnica y que se utiliza una técnica de purificación (destilación de vía corta) ampliamente utilizada y descrita para procesos químicos; señalando adicionalmente que al conocerse métodos que no requieren de dicha etapa de purificación la solicitud da una solución menos eficiente al problema técnico, que otros procesos del estado de la técnica (folio 108-109; pág. 5-6)

Respuesta del solicitante a la oposición

- En cuanto a los argumentos del opositor arriba señalados en el numeral a., el solicitante acepta que en efecto para una persona versada en la materia la destilación vía corta con aplicación de vacío es un proceso para reducir la temperatura tal como se expone en el estado de la técnica, pero que la invención no significa el simple uso de una técnica de destilación empleada comúnmente sino que suministra un proceso específico no revelado para la purificación de terbinafina realizado mediante destilación a temperatura superior a 100°C y a presión correspondiente a dicha temperatura (folio 152; pág. 3 de respuesta).

Igualmente, señala que el documento US3434935 no afecta la novedad de la solicitud puesto que aunque divulga una disposición de elementos dentro de un sistema para realizar destilación al vacío no revela un proceso de purificación de terbinafina bajo condiciones de alta temperatura y baja presión (folio 153; pág. 4 de respuesta).

- En cuanto a los argumentos del opositor arriba señalados en el numeral b., el solicitante señala que el opositor desconoce la materia que se reivindica, puesto que el documento EP1236709 hace mención al proceso de obtención de terbinafina cruda y no a un proceso de purificación de la misma por un proceso de destilación a altas temperaturas y bajas presiones que es lo que revela y reivindica la solicitud (folio 153-154; pág. 4-5).

Aduce que, por lo tanto no resulta evidente, para la persona medianamente versada en la materia, combinar las enseñanzas de EP1236709 y US3434935, ya que ninguno señala los inconvenientes y dificultades (por ej. su inestabilidad por presencia del doble enlace en su estructura) al purificar la terbinafina, aspectos que son tendidos en cuenta en la solución propuesta por la solicitud (folio 154; pág. 5).

Concluye que por lo tanto los argumentos del solicitante no son relevantes para desvirtuar la novedad y el nivel inventivo de la solicitud (folio 154; pág. 5 de respuesta).

Manifiesta en cuanto a la carencia de aplicación industrial, que existe incorrecta interpretación por el opositor del art. 19, ya que este artículo señala es que la invención se pueda utilizar a escala industrial, lo que es posible con el método reivindicado (folio 153; pág. 4 de respuesta).

Respuesta de la Oficina a la oposición

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se observa que existe confusión en la materia a proteger y se considera necesario aclarar que la solicitud está enfocada en un proceso de purificación de terbinafina como una solución a la necesidad de purificar la terbinafina cruda en base libre, mediante un proceso que permita disminuir el contenido de contaminantes metálicos como cobre y/o paladio respecto a las rutas existentes de purificación (folio 161; pág. 7) y no al proceso de obtención de terbinafina.

La anterior confusión en la materia a proteger está dada por la inadecuada caracterización del proceso de purificación [en reivindicaciones originales 4 y 8 (folio 22-23; pág. 16-17) persistente en las reivindicaciones modificadas 5 y 9 (folios 173-174; pág. 19-20)] por un proceso de obtención de terbinafina cruda, el que corresponde a otra materia diferente y ya conocida (en EP421302) como se reconoce en la descripción (folio 167; pág. 13).

Por tanto, teniendo en cuenta que en la oposición se observa la anterior confusión, ya que los argumentos se enfocan en la falta de novedad y nivel inventivo de la solicitud por el proceso ya conocido de obtención de la terbinafina (EP1236709, "Palladium catalyzed alkynylation, 2002") y por el proceso general de destilación vía corta con aplicación de vacío (US3434935), se considera que la Oposición presentada por TECOQUIMICAS S.A., no se encuentra claramente fundamentada en cuanto a la falta de novedad y nivel inventivo del proceso de purificación de terbinafina solicitado.

Por otra parte, en cuanto a la falta de aplicación industrial señalada por el opositor (porque en EP1236709 ya se evita la purificación de terbinafina al no utilizar el catalizador de paladio), se aclara que la única razón para que una invención no cumpla con este requisito es que la invención no pueda ser producida o utilizada en una industria, pero dado que el proceso de purificación de terbinafina solicitado puede llevarse a cabo en la industria farmacéutica, tal señalamiento es incorrecto.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 29-08-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0421302	Process for producing enyne derivates	10-04-1991
D2	US5436354	Intermediates for producing enyne derivates	25-07-1995

D1 en folios 176-179, D2 en folios 180-184.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Novedad (artículo 16 D486)

Se solicita en las reivindicación 10-11 terbinafina en forma de base libre o sal de adición de ácido.

Al comparar dicha materia con el estado de la técnica se encuentra que D1 ya divulga la terbinafina en forma de base libre o de sal de adición de ácido (folios 177-179; pág. 9-10 y 14), tal como se reconoce en la solitud (folios 160, 167; pág. 5 y 13); por lo que dicha materia no es nueva.

6.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-9 un proceso para la purificación de terbinafina que comprende someter la terbinafina cruda en la forma de base libre a destilación a temperatura elevada desde 100°C y bajo la correspondiente presión reducida y recuperar el producto resultante en la forma de base libre o sal de adición de ácido.

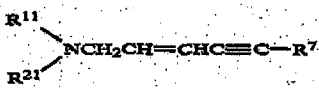
El estado de la técnica más cercano es D2 que divulga en el ejemplo 13 un proceso de preparación de terbinafina usando catalizadores de cobre y paladio y que señala la purificación de terbinafina cruda por medio de cromatografía en silica gel (folio 184; col. 15).

La solicitud se diferencia de D2 en que señala que la purificación de terbinafina se realiza por destilación de terbinafina cruda a temperatura elevada desde 100°C y bajo presión reducida.

El efecto técnico de tal diferencia es que lograr disminuir las impurezas de cobre y paladio en la terbinafina cruda.

Así, el problema técnico objetivo es cómo lograr disminuir las impurezas de cobre y paladio en la terbinafina cruda.

No obstante, D2 también divulga en el ej. 4 la obtención de un derivado enino de

formula VI (folio 182-183; col. 4, 12 ej. 4)  (análogo estructural a la terbinafina) utilizando catalizadores de cobre y paladio, y enseña la purificación de tal compuesto mediante destilación bajo presión reducida (95°C/4mmHg) (folio 183; col. 12, ej. 4).

En consecuencia, para un experto en la materia acorde con las enseñanzas de D2 para la purificación de compuestos derivados enino en ej.13 (purificación de terbinafina por cromatografía en silica gel) y en ej. 4 (purificación de otro compuesto derivado de enino, de formula VI, por destilación bajo presión reducida), el proceso de purificación terbinafina por destilación bajo presión reducida no tiene nivel inventivo.

7. Conclusión

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

193
191

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP0421302	10-11	Novedad
D2	US5436354	1-9	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de 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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

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

El anterior requerimiento fue notificado por filación en lista, de fecha 09 ABR. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 983	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
------------------------------------	--