

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

Organizacion CSA Ltda

DVN
NOR

21. EXPEDIENTE No.

00-39595-A

5. TITULO **"HIDRATO CRISTALINO DE DERIVADOS DE
10,11-METANO BENZOSUBERANO"**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL **A61 31/495**

71. SOLICITANTE **ELI LILLY AND COMPANY**

DOMICILIO **INDIANAPOLIS, ESTADO DE INDIANA,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

29-05-2000

72. BOGOTA, D.C.

05

202038

(FORMA P 10)

~~235~~
1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
	
No. 00-039595-A-00000-0000	
Fecha: 2000-05-29 16:17:08	Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES	Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 188

DIVISIONAL

ELI LILLY AND COMPANY

EXPEDIENTE No. 00-039.595A



00 39595

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ELI LILLY AND COMPANY sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

INDIANA

Dirección

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana, 46285, Estados Unidos de América.

Ciudad

INDIANAPOLIS

Teléfono 009 1 317 276 3425

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio

Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad

BOGOTA

Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Bret Eugene Huff, Michael Edward LeTournau, Thomas Michael Wilson, Julie Kay Bush y Susan Marie Reutzel-Edens

Identificación

2825 Wolverine Way Zionsville, Indiana 46077; 3243 Dowwood Circle, North Drive, Indianapolis, Indiana 46268; 1193 Greenlawn, Speedway, Indiana

Dirección

46224; 10671 Red Berry Court, Fishers, Indiana 46038; 4824 Eagles Watch Lane Indianapolis, Indiana 46254, Todos residentes en E.U.A.

Ciudad

Zionsville, Indianapolis, Speedway y otras Teléfono 009 1 317 276 3425

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

Título de la Invención " PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 10,11-ANOBENZOSUBERANO "

Unidad Reivindicada

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

País

US

(32) Fecha 03-06-99

(31) No. Solicitud 60/137.283

Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses

a partir de la fecha de la presente Solicitud

03 Dic. 2000

Clasificación Internacional

A-61

**FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSION, DIVISIÓN Y FUSION DE
SOLICITUDES
2000-14**

①

SOLICITUD DE RENUNCIA:

☐

Conversión.

☒

División.

☐

Fusión.

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Registro de diseño Industrial.

☐

Esquemas de trazado para Circuitos Integrados.

②

SOLICITANTE

Nombre: **ELI LILLY AND COMPANY**, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América.
Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701

E-mail: jllcc@lloredacamacho.com.co

Domicilio: Indianapolis, Estado de Indiana, Estados Unidos de América.

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3 264270

Fax: 6 069701

E-mail: jllcc@lloredacamacho.com.co

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.690.713 TP 53.215

④

CONVERSION

Expediente No: _____

De: _____

A: _____

⑤

DIVISION

Expediente No: **99-039.595A**

No. de divisionales: Una (1)

⑥

FUSION

Expediente No: _____

Expediente No: _____

⑦

Comprobante de pago No. 05 - 88.680 y 05 - 91.091

Fecha 17-11-05 y 29-11-05

⑧

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso

☐

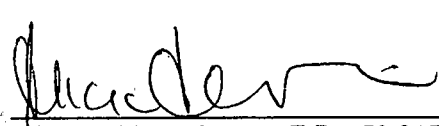
Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒

Copia de la solicitud divisional.

⑨

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

237
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 88,680
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077333	17/11/2005	120.00
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41400621	17/11/2005	32,832,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

278/6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 91,091
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41400623	29/11/2005	566,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	124,000.00
		TOTAL :	\$ 124,000.00

SON: CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2389-
76

**"HIDRATO CRISTALINO DE DERIVADOS DE 10,11-
METANOBENZOSUBERANO"**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención proporciona una novedosa forma hidratada cristalina de derivados de 10,11-metanobenzosuberano y proporciona procesos para la preparación y uso de los mismos"

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 10,11-METANO BENZOSUBERANO

Entre los problemas con los que se encuentran ciertos tipos de terapias con fármacos, incluyendo la quimioterapia del cáncer y la terapia de la malaria con fármacos, está el fenómeno de resistencia a los regímenes de tratamiento. El término resistencia significa, por ejemplo, que los tumores cancerosos que inicialmente respondían bien a un fármaco, o fármacos, particular(es) desarrollan posteriormente una tolerancia al fármaco o fármacos. La resistencia a fármacos es el nombre aplicado a la circunstancia en la que una enfermedad no responde a un fármaco o fármacos de tratamiento. La resistencia al fármaco puede ser intrínseca, lo que significa que la enfermedad nunca ha respondido al fármaco o fármacos, o puede ser adquirida, que significa que la enfermedad ha dejado de responder a un fármaco, o fármacos, al que previamente había respondido. La resistencia a múltiples fármacos es un tipo específico de resistencia a fármacos que se caracteriza por una resistencia cruzada de una enfermedad a varios fármacos no relacionados funcional y/o estructuralmente. La resistencia a múltiples fármacos en el campo del cáncer se discute con gran detalle en Kuzmich y Tew, "Detoxification Mechanisms and Tumor Cell Resistance to Anticancer Drugs," particularmente en la sección VII "The Multidrug-Resistant Phenotype (MDR), "Medical Research

2370
X

249
8/8

Reviews, Vol. 11, No. 2, 185-217, particularmente 208-213 (1991); y en Georges, Sharom y Ling, "Multidrug Resistance and Chemosensitization: Therapeutic Implications for Cancer Chemotherapy," Advances in Pharmacology, Vol. 21, 185-220
5 (1990).

El tratamiento de la resistencia a fármacos y a múltiples fármacos típicamente implica la coadministración de un fármaco adecuado para el tratamiento de la enfermedad y un compuesto que actúa a través de diversos mecanismos
10 haciendo que el fármaco adecuado para el tratamiento de la enfermedad comience a funcionar y/o continúe funcionando como agente terapéutico.

La patente de Estados Unidos 5.654.304 ('304) incorporada en este documento por referencia, describe una
15 serie de derivados de 10,11-metanodibenzosuberano (opcionalmente sustituido) útiles para mejorar la eficacia de agentes quimioterapéuticos existentes contra el cáncer y para el tratamiento de la resistencia a múltiples fármacos. En el documento '304 se describe el triclorhidrato de (2R)-
20 anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina, y actualmente se está desarrollando como agente farmacéutico.

Una forma cristalina de este compuesto, que puede formularse convenientemente para la administración a los
25 pacientes, es muy deseable. Así pues, existe la necesidad de

preparar triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina en forma de un sólido puro y muy cristalino, para satisfacer las especificaciones y los
5 requisitos farmacéuticos rigurosos.

Preferiblemente, tal compuesto cristalino se formará fácilmente y tendrá características volumétricas o farmacéuticas favorables. Son ejemplos de características volumétricas favorables los tiempos de secado, la
10 filtrabilidad, la solubilidad, la disolución intrínseca, la estabilidad térmica y la higroscopicidad. Son ejemplos de características farmacéuticas favorables la pureza y la potencia. Un contenido menor de disolventes orgánicos en la estructura cristalina es favorable debido, en parte, a la
15 toxicidad potencial de los disolventes para el receptor en función del disolvente. Además, también se requiere que el procedimiento para preparar compuestos cristalinos se realice convenientemente a escala comercial.

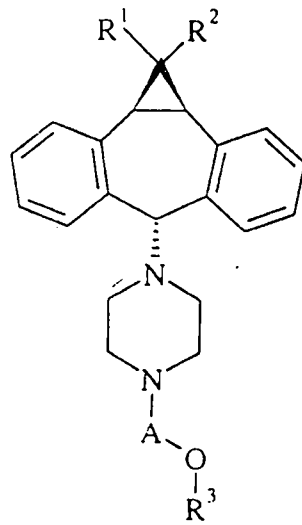
Aunque los 10,11-metanodibenzosuberanos preparados por
20 los procedimientos mostrados en los documentos '909 y '304 podrían usarse como agentes farmacéuticos, "no se puede predecir qué compuestos serán polimórficos" (Florence y Attwood, Physicochemical Principles of Pharmacy, 2ª Ed., Chapman y Hall, New York, N.Y., 1988, páginas 23-24), sería
25 muy deseable y ventajoso encontrar una forma más cristalina

del triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi}quinolina que tuviera las propiedades ventajosas descritas anteriormente. La preparación de la nueva forma cristalina de la presente invención cumple estas características deseables.

Además, existe la necesidad de un procedimiento mejorado que sea más eficaz y adaptable al procesamiento a gran escala que los empleados previamente. Las ventajas de tal procedimiento incluyen, por ejemplo, una estereoselectividad, una pureza y un rendimiento mejorados.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (1)

15



20

en la que A es -CH₂-CH₂-, -CH₂-CHR^a-CH₂-, -CH₂-CHR^a-CH₂-CH₂-, y R^a es OH;

25

R^1 es H, F, Cl o Br;

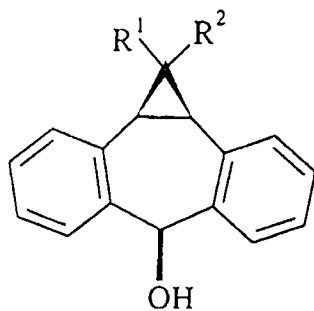
R^2 es H, F, Cl o Br; y

R^3 es heteroarilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 o $OCHF_2$;

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4)

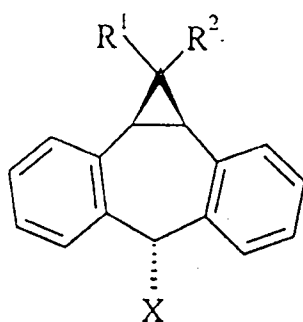
10



(4)

con una fuente de nucleófilos para formar un compuesto de fórmula (5)

20



(5)

en la que X es un grupo saliente;

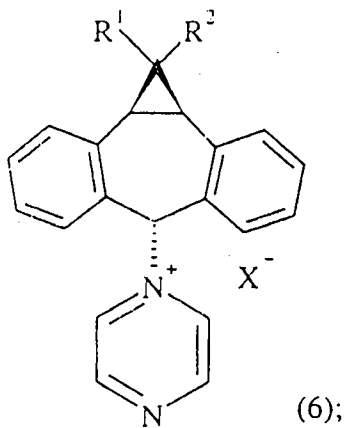
25

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5)

6

con pirazina para proporcionar un compuesto de fórmula (6)

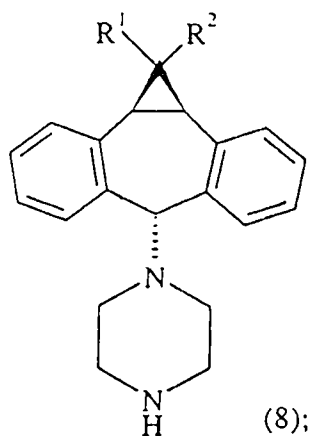
5



10

(c) reducir el compuesto de fórmula (6) proporcionando un compuesto de fórmula (8):

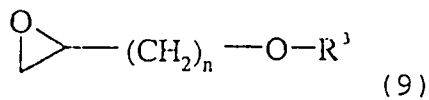
15



20

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (8) con:

(i) un compuesto epoxídico de fórmula (9)

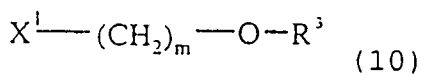


25

7

en la que R^3 es como se ha definido y n es el número entero 1 ó 2; o

(ii) un compuesto halo de fórmula (10)



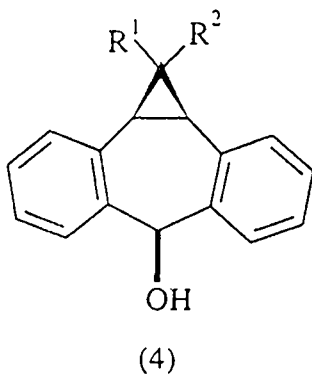
5

en la que R^3 es como se ha definido anteriormente, X^1 es halo y m es 2, 3 ó 4; y

(e) formar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (9) o (10).

La presente invención también proporciona un procedimiento mejorado para preparar un compuesto de fórmula (4):

15

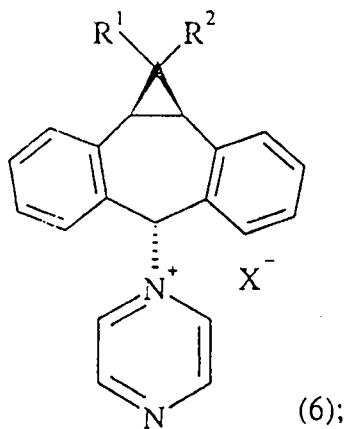


20

que comprende hacer reaccionar dibenzosuberona con un trihaloacetato de álcali para producir un intermedio de 10,11-metanodibenzosuberona (opcionalmente sustituida) y reducir dicho intermedio, realizándose las dos reacciones en un etapa operacional.

Adicionalmente, la presente invención contempla un compuesto de fórmula (6)

5



10

en la que R¹ y R² son independientemente H, F, Cl o Br y X es un grupo saliente seleccionado entre el grupo compuesto por Br, Cl, OMs y OTs.

Además, la presente invención proporciona una nueva forma de cristal hidratado de triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina ("Hidrato I"), que tiene un modelo de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos correspondientes a las distancias interplanares d: 7,95 +/- 0,04 Å, obtenidos a 22 ± 2°C y 31 ±10% de humedad relativa a partir de una fuente de radiación de cobre.

La presente invención además proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad resistente a fármacos que comprende coadministrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad moduladora de la resistencia

de Hidrato I y una cantidad eficaz de un fármaco de tratamiento para dicha enfermedad resistente a fármacos.

La presente invención proporciona además un procedimiento de tratamiento de una enfermedad resistente a múltiples fármacos que comprende coadministrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad moduladora de la resistencia a múltiples fármacos de Hidrato I y una cantidad eficaz de un fármaco de tratamiento para dicha enfermedad resistente a múltiples fármacos.

La presente invención proporciona además un procedimiento para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco en el cerebro, que comprende coadministrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho fármaco y suficiente Hidrato I como para dejar que dicho fármaco atraviese la barrera hematoencefálica y entre en el cerebro.

La presente invención proporciona además un procedimiento para mejorar la biodisponibilidad oral de un fármaco, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho fármaco y suficiente Hidrato I como para permitir que dicho fármaco se transporte a través del tracto gastrointestinal y entre en la corriente sanguínea.

La presente invención además proporciona un solvato del triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-

248
15

18

difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi}quinolina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un espectro de RMN del estado sólido
5 representativo del Hidrato I.

La Figura 2 representa un modelo de difracción de rayos
X (XRD) representativo del Hidrato I.

La Figura 3 representa el modelo de difracción de rayos
X (XRD), mostrando los desplazamientos sistemáticos de las
10 posiciones de los picos en función del contenido variable de
agua en la red del Hidrato I.

La Figura 4 es un espectro de RMN del estado sólido
representativo para los solvatos representativos.

La Figura 5 representa modelos de difracción de rayos
15 X (XRD) representativos para los solvatos representativos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones y Parámetros Generales

Las siguientes definiciones se muestran para ilustrar
y definir el significado y el alcance de los diversos
20 términos usados para describir la presente invención.

En general, el término "farmacéutico", cuando se usa
como adjetivo significa sustancialmente no tóxico para los
organismos vivos. Por ejemplo, la expresión "sal
farmacéutica" como se usa en este documento, se refiere a
25 sales de los compuestos de fórmula I que son sustancialmente

no tóxicas para los organismos vivos. Véase, por ejemplo, Berge, S.M., Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. Las sales farmacéuticas típicas incluyen las sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de fórmula I con un ácido o base inorgánico u orgánico. Tales sales se conocen como sales de adición de ácidos o sales de adición de bases, respectivamente. Estas sales farmacéuticas frecuentemente tienen mejores características de solubilidad que el compuesto del que proceden y, por lo tanto, a menudo son más susceptibles de formulación en forma de líquidos o emulsiones.

La expresión "agente terapéutico para el cáncer" se refiere a compuestos que tienen un efecto terapéutico contra el cáncer. Tales compuestos no son antimetabolitos, tales como antibióticos del grupo de la antraciclina, por ejemplo, la adriamicina, la daunomicina, la doxorubicina o la acrasinomicina A; antibióticos del grupo de la actinomicina, por ejemplo, la actimomicina C o D; antibióticos del grupo de la cromomicina, por ejemplo, la mitramicina o la toyomicina; vincoalcaloides, por ejemplo, la vincristina o la vinblastina; meitansinas; derivados de podofilotoxina, por ejemplo, VP16-213; homoharintonina; angwindina; bruceantina; neocarcinostatina; antromicina; mitomicina C; y cisplatino. Pueden encontrarse más agentes terapéuticos contra el cáncer

en la bibliografía médica, por ejemplo, Sección XIII, "Chemotherapy of Neoplastic Diseases" en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Séptima Edición, páginas 1240-1306 (1985).

5 El término "biodisponibilidad" se refiere al grado y velocidad con los que un fármaco, u otra sustancia, pasa a estar disponible para un tejido diana dentro de un mamífero.

El término "coadministración" significa que se administran a un mamífero un fármaco para tratar una
10 enfermedad y el Hidrato I. El fármaco y el Hidrato I se proporcionan al mamífero simultáneamente o en momentos diferentes.

La expresión "resistencia a fármacos" se refiere a la circunstancia en la que una enfermedad no responde a un
15 fármaco o fármacos de tratamiento. La resistencia a fármacos puede ser intrínseca, lo que significa que la enfermedad nunca había respondido al fármaco o fármacos, o puede ser adquirida, lo que significa que la enfermedad deja de responder a un fármaco o fármacos a los que había respondido
20 previamente.

"Resistencia a múltiples fármacos" se refiere a un tipo específico de resistencia a fármacos caracterizada por una resistencia cruzada de una enfermedad a varios fármacos no relacionados funcional y/o estructuralmente. La resistencia
25 a múltiples fármacos puede ser intrínseca o adquirida.

La expresión "sal de adición de ácidos" se refiere a una sal de un compuesto de fórmula I preparada mediante la reacción de un compuesto de fórmula I con un ácido mineral u orgánico. Si se desean ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticas véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. Ya que los compuestos de esta invención pueden ser de naturaleza básica, pueden reaccionar con cualquiera de varios ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácidos farmacéuticas.

Los ácidos empleados comúnmente para formar sales de adición de ácidos son ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido p-bromofenilsulfónico, el ácido carbónico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido acético, ácidos mono-, di- y tricarboxílicos y similares. Los ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son el sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato monoácido, fosfato diácido, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato,

suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, 5 fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares.

En las fórmulas generales del presente documento, los 10 términos químicos generales tienen sus significados habituales. Por ejemplo, el término "halo" se refiere a halógeno, por ejemplo, fluoro, bromo, cloro y yodo.

El término "alquilo" se refiere a un radical monovalente totalmente saturado que contiene sólo carbono e hidrógeno, 15 y que puede ser un radical de cadena lineal, ramificada o cíclica. Este término se ejemplifica además por radicales tales como metilo, etilo, t-butilo, pentilo, pivalilo, heptilo y adamantilo.

El término "alquilo inferior" se refiere a radicales 20 alquilo monovalentes de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono y, opcionalmente, a un radical alquilo monovalente cíclico de tres a seis átomos de carbono. Este término se ejemplifica adicionalmente por radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t- 25 butilo, i-butilo (o 2-metilpropilo), ciclopropil-metilo, i-

amilo, n-amilo y hexilo.

El término "alquilenos" se refiere a un radical divalente totalmente saturado que contiene sólo carbono e hidrógeno, y que puede ser un radical de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica adicionalmente por radicales tales como metileno, etileno, n-propileno, t-butileno, i-pentileno y n-heptileno.

El término "alquilenos inferiores" se refiere a un radical alquilo divalente de uno a seis átomos de carbono. Este término se ejemplifica adicionalmente por radicales tales como metileno, etileno, n-propileno, i-propileno, n-butileno, t-butileno, i-butileno (o 2-metilpropileno), isoamileno, pentileno y n-hexileno.

El término "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, nitro y difluorometoxi.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente que tiene al menos un heteroátomo, tal como N, O o S, dentro del anillo, tal como quinolinilo, benzofuranilo, piridilo, pirazinilo, carbazolilo, norharmanilo, harmanilo, indazolilo, 5-nitroindazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, antranililo, lutidinilo, colidínilo, acridínilo e

isoquinolinilo. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, nitro y difluorometoxi.

5 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia descrito posteriormente puede producirse o no, y la descripción incluye casos en los que se produce dicho acontecimiento o circunstancia y casos en los que no.

10 La expresión "grupo saliente", como se usa en este documento, se refiere a un grupo escindible de la molécula de sustrato durante una etapa de reacción y comprende un grupo halo, sulfonatos (por ejemplo, mesilato (OMs) o tosilato (OTs)) y similares, conocidos en la técnica como
15 grupos salientes.

La expresión "fuente de nucleófilos", como se usa en este documento, describe un grupo capaz de realizar una sustitución nucleófila en un alcohol. Tales grupos incluyen hidrácidos tales como HCl, HBr o HI y ácidos sulfónicos,
20 anhídridos sulfónicos o haluros de ácidos sulfónicos, por ejemplo, el cloruro de ácido metanosulfónico.

El término "hidrato", como se usa en este documento, describe la red cristalina que puede contener cantidades variables de agua dependiendo de la humedad relativa en las
25 condiciones de almacenamiento. Preferiblemente, el Hidrato

256
23

I contiene de aproximadamente un 9% a aproximadamente un 13% de agua y menos de aproximadamente un 1% de disolventes orgánicos.

Como se usan en este documento, los términos "5H-
5 dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona" y "dibenzosuberona" son sinónimos.

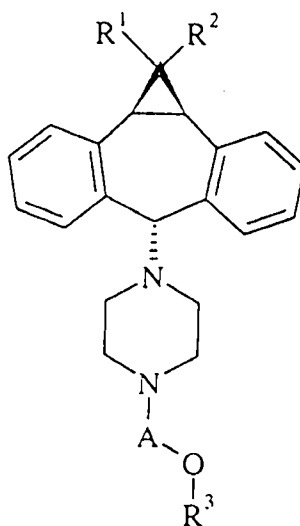
Los términos y abreviaturas usados en este documento tienen sus significados normales a menos que se indique otra cosa, por ejemplo, "°C" se refiere a grados Centígrados; "N" se refiere a normal o normalidad; "mmol" se refiere a milimol o milimoles, "g" se refiere a gramo o gramos; "d" se refiere a densidad, "min" se refiere a minutos, "ml" significa mililitro o mililitros; "M" se refiere a molar o molaridad; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; 15 "mm" se refiere a milímetros; "cm" se refiere a centímetros; "nm" se refiere a nanómetros; y "t_r" se refiere a tiempo de retención.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (1)

20

25

18

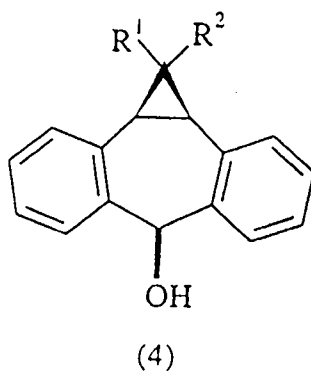


5

10 en la que A es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHR}^3-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHR}^3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 y R^3 es OH;
 R^1 es H, F, Cl o Br;
 R^2 es H, F, Cl o Br; y
 R^3 es heteroarilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido
 15 con F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 o OCHF_2 ;
 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
 que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (4)

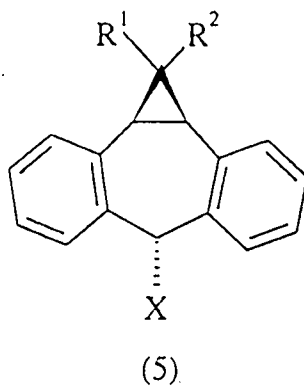
20



25

con una fuente de nucleófilos para formar un compuesto de fórmula (5)

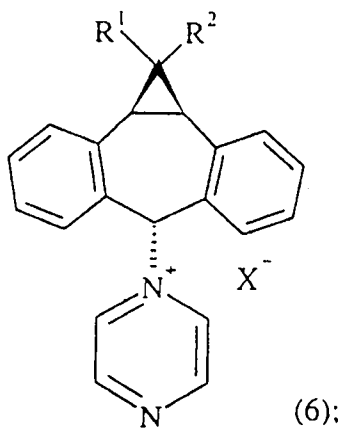
5



10 en la que X es un grupo saliente;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5) con pirazina para proporcionar un compuesto de fórmula (6)

15

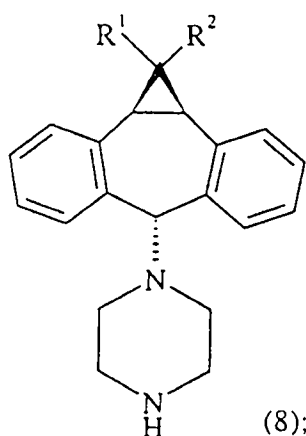


20

(c) reducir el compuesto de fórmula (6) para proporcionar un compuesto de fórmula (8):

25

20



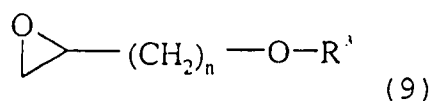
5

(8);

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (8)

10 con:

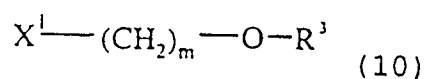
(i) un compuesto epoxídico de fórmula (9)



15

en la que R^3 es como se ha definido y n es el número entero 1 ó 2; o

(ii) un compuesto halo de fórmula (10)



20

en la que R^3 es como se ha definido anteriormente, X^1 es halo y m es 2, 3 ó 4; y

(e) formar opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (9) o (10).

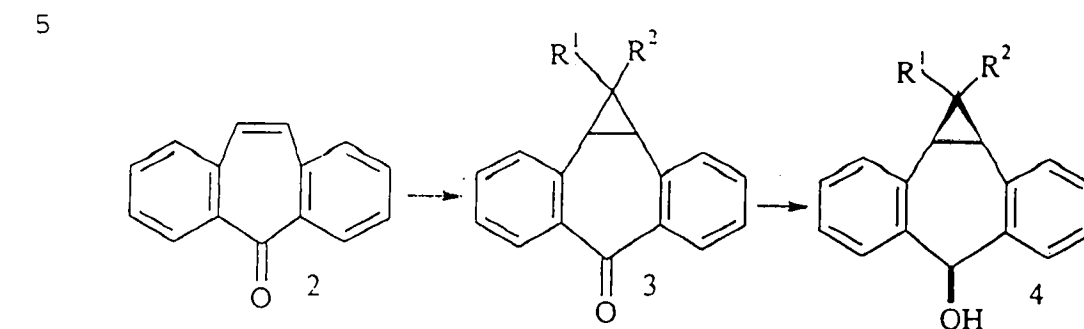
25

Un aspecto preferido de la invención es un procedimiento

260
27

como el mostrado en el esquema 1 para producir 10,11-metanodibenzosuberol (opcionalmente sustituido) en una sola etapa operacional a partir de dibenzosubererenona.

Esquema 1

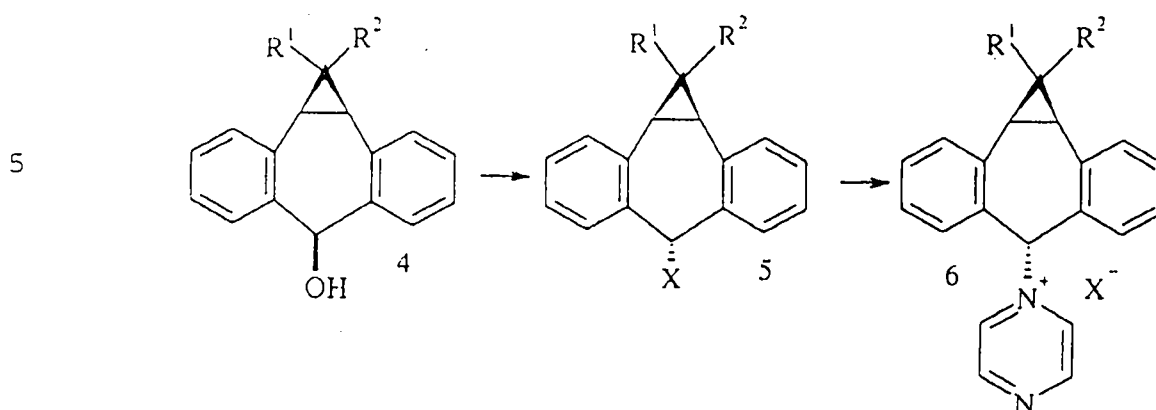


Esta realización de la invención permite la preparación del compuesto 10,11-metanodibenzosuberol (opcionalmente sustituido) de fórmula (4) en una etapa operacional (preparación combinada). La Patente de Estados Unidos 15 5.654.304 describe una preparación en etapas del 10,11-metanodibenzosuberol (opcionalmente sustituido), que comienza con la preparación y aislamiento de 10,11-metanodibenzosuberona (opcionalmente sustituida) a partir de dibenzosubererenona (2) en diglime y trihaloacetato sódico (por 20 ejemplo, clorodifluoroacetato sódico) en diglime, a una temperatura de 160°C a 165°C, seguido de la reducción del intermedio 10,11-metanodibenzosuberona (opcionalmente sustituida) (3) para producir el correspondiente 10,11-metanodibenzosuberol (opcionalmente sustituido). La presente 25 invención proporciona la ventaja de la eficacia, facilidad

de procesamiento, reducción del coste de fabricación y
reducción de problemas ambientales con respecto a las
enseñanzas de la Patente de Estados Unidos 5.654.304. Estas
ventajas se posibilitan mediante el uso y la mayor
5 solubilidad de la sal tihaloacetato de litio. La mayor
concentración de reacción, inherente al aumento de la
solubilidad de la sal de litio y a la reducción de los
volúmenes de disolvente en comparación con la técnica
anterior, proporciona un aumento del rendimiento y de la
10 velocidad de reacción. Estas ventajas también se posibilitan
por la mayor temperatura de reacción debida al uso de
triglime, que también mejora la velocidad de reacción.

Preferiblemente se combinan 1-(ariloxi o heteroariloxi)-
2,3-epoxipropano, 1-(ariloxi o heteroariloxi)-3,4-epoxibutano
15 o haluro de ariloxi- o heteroariloxialquilo, y una 1-[10,11-
metano-dibenzosuber-5-il]piperazina (opcionalmente
sustituida), para dar el correspondiente derivado de 10,11-
metanodibenzosuberano de Fórmula (1).

Una segunda realización de esta invención proporciona
20 un procedimiento para preparar el isómero anti del nuevo
compuesto de sal de 10,11-metanodibenzosuberilpirazinio
(opcionalmente sustituido) de fórmula (6). Esta realización
de la invención se ilustra en el esquema 2, mostrado a
continuación:

Esquema 2

10 En esta realización, el compuesto 10,11-metanodibenzosuberol (opcionalmente sustituido) de fórmula (4) se hace reaccionar con una fuente de nucleófilos tal como un ácido fuerte, por ejemplo, bromuro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno o ácido metanosulfónico. El ion hidronio

15 incipiente es desplazado *in situ* por la base nucleófila conjugada del ácido, tal como el ion bromuro, el ion cloruro o el ion metanosulfato, formando el compuesto de fórmula (5) en la que X es bromuro, cloruro o metanosulfato. Los análogos de éster de sulfonato de (5) pueden obtenerse preferiblemente

20 mediante el uso del correspondiente anhídrido de ácido sulfónico o haluro de ácido sulfónico. El compuesto de fórmula (5) se hace reaccionar con pirazina para formar el compuesto de fórmula (6). El compuesto de fórmula (6) es nuevo y es una realización adicional de esta invención.

25 Se ha descubierto que los derivados de

dibenzo[5.1.0]biciclooctadieno, así como los derivados de los sistemas de anillo relacionados, forman carbocationes estables. Se ha informado de que el tratamiento de 2,3,5,6-dibenzo-4-hidroxi[5.1.0]bicicloocta-2,5-dieno con ácido fluorosulfúrico a -78°C o con ácido sulfúrico a temperatura ambiente proporcionaba soluciones del correspondiente ion dibenzohomotropilio, que se caracterizó por RMN (véase Childs, R. F.; Brown, M. A.; Anet, F. A. L.; Winstein, S. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 2175. Véase también: Berti, G. J. Org. Chem. 1957, 22, 230. Looker, J. J. J. Org. Chem. 1968, 33, 1304.). Típicamente, las reacciones nucleófilas en la posición bencílica de estos sistemas se producirá principalmente por un mecanismo de tipo S_N1 , dando lugar a mezclas de productos sin y anti por medio de un intermedio de carbocatión. Sin embargo, la presente invención proporciona el análogo bromuro anti de (5), que se obtiene como el producto exclusivo con un buen rendimiento a partir del precursor del alcohol sin (4). El correspondiente alcohol anti también da lugar al análogo de bromuro anti de (5) exclusivamente en las mismas condiciones de bromación. Se proporcionan una exposición general sobre la halogenación o sulfonación de los alcoholes en textos de referencia tales como March, J., Advanced Organic Chemistry, 3ª Edición, 1985, John Wiley and Sons, New York, New York; y Larock R. C., Comprehensive Organic Transformations, 1989 VCH Publishers,

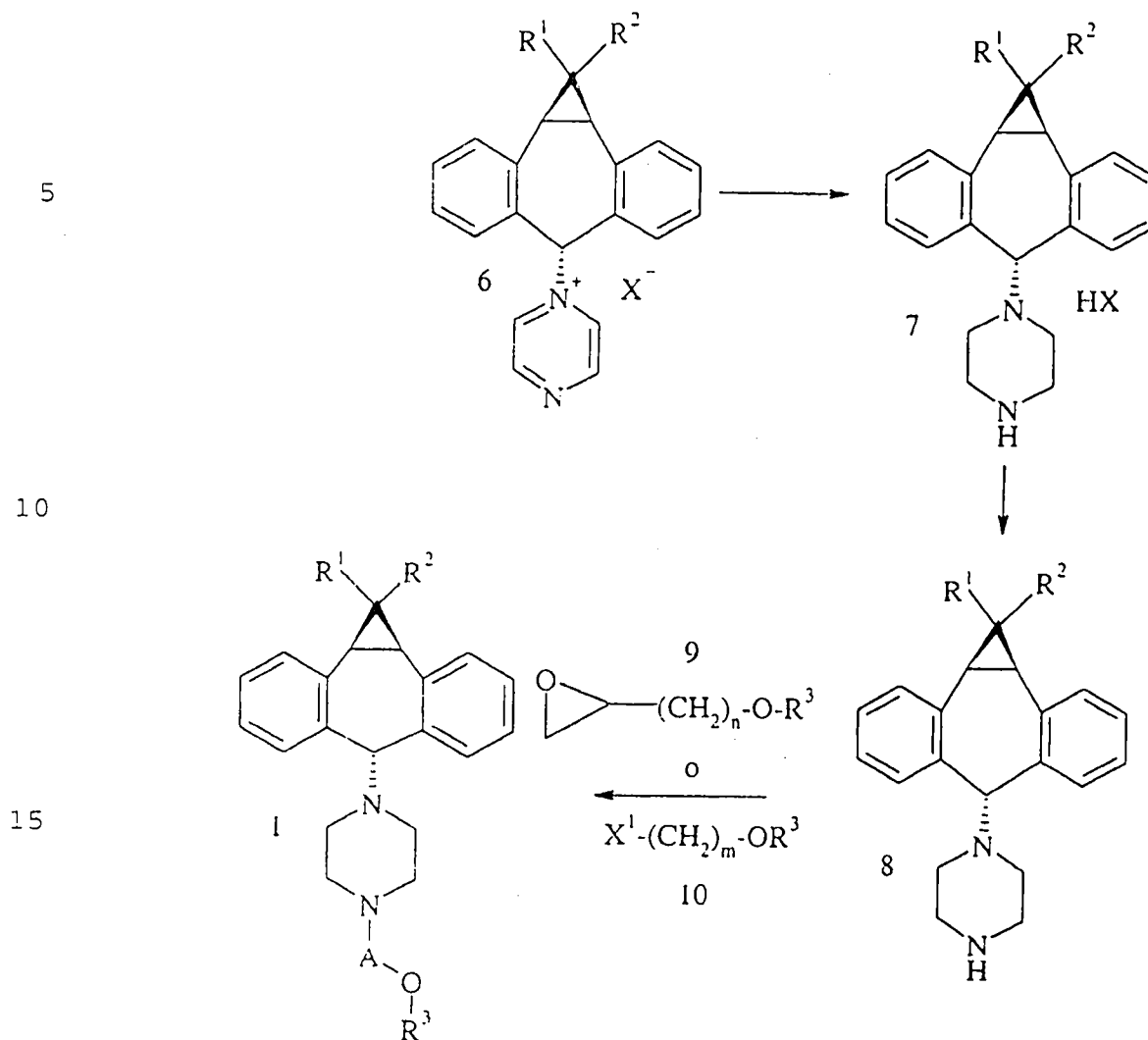
New York, New York.

El haluro o sulfonato de 10,11-dibenzosuberilo (opcionalmente sustituido) (5) obtenido como se ha descrito anteriormente, después se hace reaccionar con pirazina en un
5 disolvente adecuado, tal como diclorometano, para formar el compuesto sal de pirazinio de fórmula (6). Las reacciones nucleófilas de heterociclos aromáticos que contienen nitrógeno, particularmente pirazina, con un análogo de bromo de (5), ocasionan la formación exclusiva de sales
10 cuaternarias anti, por ejemplo, el compuesto sal de pirazinio de fórmula (6).

Una tercera realización de esta invención se representa en el esquema 3 mostrado a continuación;

26

Esquema 3



Esta realización de la invención utiliza el compuesto sal de pirazinio de 10,11-metanodibenzosuberilo (opcionalmente sustituido) de fórmula (6) obtenido a partir de los procedimientos de la invención que se han descrito anteriormente. En esta realización, el compuesto sal de pirazinio de 10,11-metanodibenzosuberilo (opcionalmente

sustituido) de fórmula (6) se reduce usando condiciones capaces de reducir el anillo de pirazina para producir el compuesto de piperazina de fórmula (8). La reducción del compuesto sal de pirazinio de fórmula (6) puede realizarse
5 mediante hidrogenación o reducciones con hidruros metálicos, por ejemplo, hidruros de tetrahidroaluminio de litio, borohidruro sódico y otros agentes reductores similares conocidos para un especialista en la técnica. Los agentes reductores preferidos para el fin de esta invención incluyen
10 borohidruro de litio y borohidruro sódico. La reducción usando borohidruro de litio o de sodio, típicamente se favorece por la adición de ácido trifluoroacético. El producto de reducción típicamente se aísla en forma de la sal ácida mediante el tratamiento de la solución del producto con
15 ácido acuoso o anhidro concentrado, por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado. En la bibliografía se han presentado las reducciones de las sales de pirazinio y de las sales de piridinio. Véase, por ejemplo, Dykstra, S. J.; Minielli, J. L., Lawson, J. E. J. Med. Chem. 1973, 16, 1015. Bugle, R. C.;
20 Osteryoung, R. A. J. Org. Chem. 1979, 44, 1719. Ashcroft, W. R.; Joule, J. A. Heterocycles 1981, 16, 1883.

La sal ácida de 10,11-metano-dibenzosuberilpiperazina (opcionalmente sustituida) (7) se neutraliza para producir el compuesto de base libre de fórmula (8) empleando una base
25 inorgánica tal como hidróxido sódico, carbonato sódico,

bicarbonato, carbonato potásico y similares. Lo más preferido es el uso de carbonato potásico en polvo en disolventes próticos tales como etanol. Un especialista en la técnica sabe que también pueden emplearse bases inorgánicas acuosas.

5 Además, un especialista en la técnica puede apreciar que también pueden emplearse bases orgánicas débiles, tales como trietilamina, para realizar esta neutralización.

El compuesto de fórmula (8) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (9) o con el compuesto de fórmula (10) para producir el compuesto de fórmula (1). La preparación de los compuestos de fórmula (8) y (9) se describe en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.643.909 y 5.654.304, que se incorporan en este documento como referencia. Se prefiere el uso de los compuestos de fórmula (8) en la que R^3 es el grupo quinolinilo. Lo más preferido es el uso de los compuestos de fórmula (8) en la que el grupo R^3 es el grupo quinolin-5-ilo. Más adelante se describen procedimientos mejorados para preparar la realización preferida del compuesto (8) en la que R^3 es el grupo quinolin-5-ilo en esta solicitud. El compuesto de fórmula (1) puede hacerse reaccionar opcionalmente con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar la sal ácida. Los ácidos preferidos incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido canforsulfónico y similares.

Esquema 4



10

15

20

35

esta invención. Por ejemplo, en el esquema 4 las etapas (a) y (b) constituyen una primera realización, las etapas (a) a (d) constituyen una segunda realización y las etapas (a) a (g) constituyen una tercera realización de esta invención en la que todas las realizaciones se han descrito anteriormente. El material de partida para el objetivo de esta invención es 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (dibenzosuberona), que está disponible en el mercado, por ejemplo, en Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wis. Análogamente, otros reactivos están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente por un especialista en la técnica.

Etapas (a): Una solución de un trihaloacetato de álcali se añade durante un período de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas, preferiblemente de aproximadamente 6 horas, a una solución de dibenzosuberona con agitación y en atmósfera de nitrógeno, mientras se mantiene la temperatura de reacción preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 160°C a aproximadamente 165°C. La mezcla de reacción se lleva a la temperatura ambiente y después se vierte en agua y se extrae preferiblemente con éter. La 10,11-metanodibenzosuberona (opcionalmente sustituida) deseada se aísla y purifica por medios convencionales. Por ejemplo, la fase orgánica se lava con agua, se seca, preferiblemente sobre Na_2SO_4 , se evapora y el residuo se 25 recristaliza.

220
37

Son ejemplos de trihaloacetatos de álcali para uso en la etapa (a) el clorodifluoroacetato sódico, el tricloroacetato de metilo y el trifluoroacetato de etilo. El trihaloacetato de álcali preferido depende de los
5 sustituyentes deseados para R^1 y R^2 .

Los disolventes preferidos son diglime, benceno y éter de petróleo.

Los especialistas en la técnica apreciarán que pueden emplearse otras temperaturas de reacción dependiendo de los
10 reactivos usados. Por ejemplo, véase Coyne y Cusic, "Aminoalkyldibenzo[a,e]cyclopropa[c]cycloheptene Derivatives. A Series of Potent Antidepressants" J. Med. Chem., 1974, Vol. 17, No. 1, 72-75.

Como alternativa, los compuestos de 10,11-
15 metanodibenzosuberona en los que R^1 y R^2 no son idénticos, tal como cuando R^1 es H y R^2 es Cl, pueden prepararse como se describe por Coyne y col., supra. El compuesto de fórmula (2) en la que tanto R^1 como R^2 son hidrógeno pueden prepararse como se describe en Coyne y Cusic, y col., supra.

20 Etapa (b): Se enfría una solución de la 10,11-metanodibenzosuberona (opcionalmente sustituida) de la etapa (a), en un disolvente, preferiblemente tetrahidrofurano en metanol, y se añade en porciones un agente reductor, preferiblemente borohidruro de litio o borohidruro sódico,
25 en una cantidad suficiente como para efectuar la reducción.

Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente, se agita durante aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2 horas, y después se vierte en agua. El
5 producto se aísla y purifica por medios convencionales dando el correspondiente 10,11-metanodibenzosuberol (opcionalmente sustituido) de fórmula 3.

Los especialistas en la técnica apreciarán que esta reducción podría realizarse mediante otros agentes reductores
10 de hidruro, incluyendo agentes reductores quirales y no quirales, y mediante hidrogenaciones controladas.

Procedimiento con las Etapas (a) y (b) Combinadas: A una solución de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (dibenzosuberona) en trietilenglicol dimetil éter calentado
15 a una temperatura de aproximadamente 180°C a aproximadamente 210°C, se añade lentamente ácido clorodifluoroacético, sal de litio, en etilenglicol dimetil éter. El etilenglicol dimetil éter se destila de la reacción según avanza la adición de sal. Después de haberse consumido la
20 dibenzosuberona como se determina por procedimientos analíticos conocidos para un especialista en la técnica, la reacción se enfría a aproximadamente la temperatura ambiente y después se combina con una mezcla de acetato de etilo y tierra de diatomeas. Los sólidos se retiran por filtración
25 y se lavan con acetato de etilo. Los líquidos de lavado y el

filtrado se combinan y el acetato de etilo se retira por concentración al vacío. El concentrado se enfría a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C, seguido de la adición de solución de borohidruro sódico o de
5 borohidruro de litio. Después de agitar durante aproximadamente 2 h, la reacción se inactiva mediante la adición cuidadosa de una solución de HCl conc. en metanol-agua (aproximadamente 5-20%). La suspensión se agita durante aproximadamente 30 minutos y el producto bruto se recoge por
10 filtración. La torta de filtro se lava con una mezcla 1:1 de metanol:agua y se seca dando un sólido pardo oscuro. El producto bruto después se suspende en cloruro de metileno, se filtra y se seca produciendo *sin*-10,11-metanodibenzosuberol (opcionalmente sustituido).

15 Etapa (c): Se enfría una solución del 10,11-metanodibenzosuberol (opcionalmente sustituido) de la etapa (b), en un disolvente, preferiblemente heptano, y se añade una fuente de un grupo saliente, tal como un haluro de hidrógeno, cloruro de ácido metanosulfónico o similares. La
20 bromación se realiza, por ejemplo, mediante la adición de bromuro de hidrógeno mientras se mantiene una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 horas, preferiblemente de aproximadamente 4 horas. La mezcla de
25 reacción después se evapora a sequedad produciendo el

correspondiente 5-bromo-10,11-metanodibenzosuberano (opcionalmente sustituido).

Se prefiere el uso de bromuro de hidrógeno sobre otros agentes halogenantes tales como cloruro de hidrógeno o
5 cloruro de tionilo, produciendo el estereoisómero anti
p r e f e r e n t e m e n t e . El 5 - h a l o - 1 0 , 1 1 -
difluorometanodibenzosuberano, sin purificación adicional,
puede hacerse reaccionar con pirazina. Como alternativa, el
isómero anti del correspondiente 5-halo-10,11-
10 metanodibenzosuberano (opcionalmente sustituido) puede
purificarse y aislarse antes de someterlo al tratamiento con
pirazina. El uso del cloruro de ácido
trifluorometanosulfónico, del cloruro de ácido p-tolueno-
sulfónico o del anhídrido correspondiente produce el
15 compuesto correspondiente de fórmula (5) en la que X es
trifluorometilo o éster de p-tolueno-sulfonato.

Etapa (d): La reacción del compuesto anti-5-halo-10,11-
metanodibenzosuberano (opcionalmente sustituido) de fórmula
(5) o su análogo de sulfonato, con pirazina, se realiza con
20 o sin disolvente. Los disolventes preferidos incluyen
dimetilsulfóxido, dimetilsulfóxido/cloruro de metileno,
cloruro de metileno, acetato de etilo y tetrahidrofurano. La
mezcla de reacción se evapora a sequedad y el compuesto sal
anti-1-[10,11-metanodibenzosuber-5-il]-pirazinio
25 (opcionalmente sustituido) deseado de fórmula (6) puede

274

aislarse y purificarse.

Etapas (c) y (d) Combinadas: Las etapas de formación del 5-halo-10,11-metanodibenzosuberano (opcionalmente sustituido) o sus análogos de sulfonato de fórmula (5) y posteriormente de formación de la sal 1-[10,11-metanodibenzosuber-5-il]pirazinio (opcionalmente sustituido) (fórmula 6), pueden combinarse en una etapa operacional mediante intercambio del disolvente de destilación después de la formación del 5-halo-10,11-metanodibenzosuberano (opcionalmente sustituido) o sus análogos de sulfonato, seguido de la adición de pirazina.

Etapas (e): Preferiblemente, la sal anti-1-[10,11-metanodibenzosuber-5-il]pirazinio (opcionalmente sustituido) de fórmula (6) se reduce al compuesto de piperazina deseado de fórmula (8) con, por ejemplo, un agente reductor de hidruro. Preferiblemente, el agente reductor es borohidruro sódico o borohidruro de litio. Sin embargo, el especialista en la técnica apreciará que otros agentes reductores son capaces de realizar la reducción deseada.

La mezcla de reacción puede tratarse, por ejemplo, con cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno para formar el compuesto de sal correspondiente de fórmula (7) para facilitar el aislamiento en forma de sal cristalina. Debe apreciarse que un especialista en la técnica puede realizar una hidrogenación controlada o utilizar otros agentes reductores tales como agentes reductores quirales,

reducciones biocatalíticas u otros procedimientos conocidos en la técnica para realizar la reducción de la sal de pirazinio al compuesto de piperazina de fórmula (8).

Etapa (f): Una solución de la sal ácida de anti-1-
5 [10,11-metanodibenzosuber-5-il]piperazina (opcionalmente
sustituida) del compuesto (7) e hidróxido potásico en un
disolvente (por ejemplo, etanol acuoso, propanol acuoso o
isopropanol) se calienta a reflujo durante aproximadamente
0,5 a aproximadamente 2 horas, preferiblemente durante
10 aproximadamente 1 hora, y después se enfría. La mezcla de
reacción enfriada se concentra, se diluye con agua, se
extrae, se seca (preferiblemente sobre K_2CO_3) y la fase
orgánica se evapora dando el correspondiente compuesto anti-
1-[10,11-metanodibenzosuber-5-il]piperazina (opcionalmente
15 sustituida) de fórmula (8).

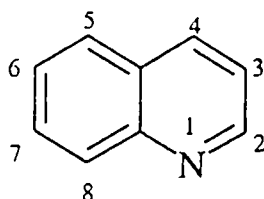
Etapas (f) y (g) Combinadas: El compuesto deseado de
fórmula (1) puede prepararse realizando los procedimientos
de las etapas (f) y (g) del esquema (4) secuencialmente en
una etapa operacional de acuerdo con los procedimientos de
20 esta invención. Como alternativa, el producto del compuesto
(7) de esta invención puede utilizarse para preparar
compuestos de fórmula (1) de acuerdo con los ejemplos y
procedimientos conocidos en la técnica, (por ejemplo, los
procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos
25 5.654.304).

Por ejemplo, una suspensión de la sal ácida de anti-1-[10,11-metanodibenzosuber-5-il]piperazina (opcionalmente sustituida) del compuesto de fórmula (7) y carbonato sódico en polvo en N,N-dimetilformamida o hidróxido sódico acuoso
5 o similares se agita a temperatura ambiente durante 1 a 3 horas, preferiblemente durante 1 hora. Se añade el compuesto (2R)-1-(5-quinoliniloxi)-2,3-epoxipropano de fórmula (9) y la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente
10 de aproximadamente 65°C, durante aproximadamente 10 a aproximadamente 30 horas, preferiblemente durante aproximadamente 19 horas. La temperatura y el tiempo pueden variar dependiendo de los reactivos utilizados. Se utiliza un análisis de HPLC para indicar el consumo total del
15 compuesto de piperazinilo de fórmula (8). La mezcla se deja enfriar a aproximadamente la temperatura ambiente, se filtra a través de un lecho de gel de sílice y se eluye con etanol. El filtrado se concentra y se calienta a aproximadamente 65°C con agitación. Se añade gota a gota durante aproximadamente
20 10 minutos una solución de HCl en etanol y la solución de producto resultante se siembra, ocasionando la precipitación de la sal triclorhidrato. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 2 horas. El precipitado se filtra, se lava con etanol y se seca al vacío
25 a aproximadamente 50°C dando la sal triclorhidrato bruta, que

277
144

puede purificarse adicionalmente mediante recristalización en metanol/acetato de etilo proporcionando, en el caso en el que cada uno de R^1 y R^2 sean átomos de flúor, el compuesto triclorhidrato de (2R)-anti-1-[4-(10,11-difluorometano-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-piperazin-1-il]-3-quinolin-5-iloxi)-propan-2-ol. Debe entenderse que un especialista en la técnica puede hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8) directamente con el compuesto de fórmula (9) o el de fórmula (10) para obtener el compuesto de fórmula (1).

Una realización preferida de esta invención es aquella en la que el grupo R^3 es el grupo "quinolin-5-ilo", que se representa por la estructura:



con un punto de unión en la posición 5 contando desde el átomo de nitrógeno, y usada como sinónimo del término "5-quinolilo."

Se prefieren los procedimientos de acuerdo con la invención para preparar compuestos de fórmula (1) en la que R^1 y R^2 son fluoro. También se prefieren los procedimientos de acuerdo con la invención para preparar compuestos de fórmula (1) en la que A es 2-hidroxipropileno y R^3 es

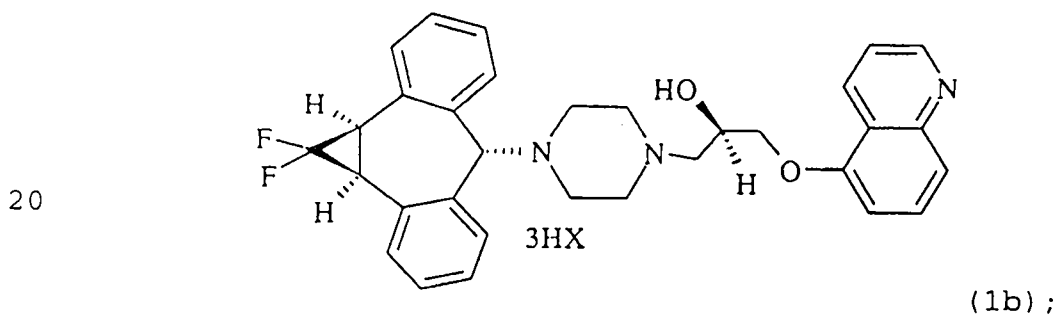
44

quinolin-5-ilo. También son preferidos los procedimientos que combinan las características mencionadas anteriormente.

Otro aspecto preferido de la invención proporciona un procedimiento que combina las etapas (c) y (d) del esquema 4 para producir la sal de 1-[10,11-metanodibenzosuber-5-il]pirazinio (opcionalmente sustituido) (fórmula (6)) en una sola etapa operacional a partir del 1-[10,11-metanodibenzosuberol (opcionalmente sustituido) (4).

Se prefiere el procedimiento de acuerdo con la invención para preparar el compuesto (2R)-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina.

La realización de mejor preferencia de esta invención comprende la preparación de la sal ácida de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina (1b),



en la que HX es un ácido seleccionado entre el grupo compuesto por cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido p-

25

toluenosulfónico y ácido sulfúrico.

Preparación Opcional de las Sales de Fórmula (1)

Los compuestos de fórmula (1) pueden convertirse en las correspondientes sales de adición de ácidos. La conversión
5 se realiza mediante el tratamiento con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como el ácido clorhídrico (por ejemplo, 3 equivalentes molares para formar la sal triclorhidrato).

Típicamente, la base libre se disuelve en un disolvente
10 orgánico polar, tal como metanol o etanol, y el ácido se añade en agua, metanol o etanol. La temperatura se mantiene en un intervalo de 0°C a 50°C. La sal correspondiente precipita espontáneamente o puede extraerse de la solución con un disolvente menos polar.

15 Las sales de adición de ácidos de los compuestos de fórmula (1) pueden descomponerse proporcionando la base libre correspondiente mediante tratamiento con un exceso de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, amoníaco y bicarbonato sódico, típicamente en presencia de
20 un disolvente acuoso y a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C. La base libre se aísla por medios convencionales tales como extracción con un disolvente orgánico.

Ejemplos

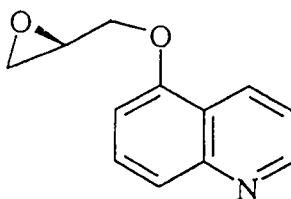
Las siguientes preparaciones y ejemplos son sólo
25 ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la

invención en forma alguna.

Preparación 1

(R)-1-(5-Quinoliniloxi)-2,3-epoxipropano

5



Una mezcla de 5-hidroxiquinolina (5,60 g, 38,6 mmoles),
nosilato de (R)-glicidilo (10,0 g, 38,6 mmoles), carbonato
10 potásico en polvo (11,7 g, 84,9 mmoles) y N,N-
dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente
hasta que el análisis de HPLC (40% de acetonitrilo/60% de una
solución acuosa de acetato amónico al 0,5%, 1 ml/min, $\lambda = 230$
nm, columna Zorbax RX-C8 25 cm x 4,6 mm) indicó que había
15 desaparecido completamente el nosilato de glicidilo
(aproximadamente 6 horas). La mezcla de reacción se filtró
a través de papel y la torta de filtro se lavó con 200 ml de
una mezcla 3:1 de MTBE y cloruro de metileno. El filtrado se
lavó con 200 ml de agua y la capa acuosa se extrajo cuatro
20 veces con 100 ml de una mezcla 3:1 de MTBE/cloruro de
metileno. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre 30
gramos de sulfato de magnesio y la solución seca después se
agitó con 50 gramos de alúmina básica durante 30 minutos. La
alúmina se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó
25 con 200 ml de una mezcla 3:1 de MTBE/cloruro de metileno. El

281
48

filtrado se concentró hasta un volumen de 100 ml. Se añadieron 300 ml de MTBE y la solución se concentró de nuevo hasta 80 ml. Después de calentar a 50°C, la solución se trató gota a gota durante 15 minutos con 160 ml de heptano, se dejó
5 enfriar a 40°C y se sembró, provocando la formación de un precipitado cristalino. La mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y después a 0-5°C durante 2 horas más. Los cristales se filtraron, se lavaron con heptano frío y se secaron proporcionando 5,68 g (73,2%) de (2R)-1-(5-
10 quinoliniloxi)-2,3-epoxipropano en forma de agujas blancas.
p.f. 79-81°C

$[\alpha]^{25}_D -36,4^\circ$ (c 2,1, EtOH)

^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,83 (dd, $J = 4,8, 2,7$ Hz, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,10 (dd, $J = 11,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,43
15 (dd, $J = 11,0, 2,7$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,5$ Hz, 4,1 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,90 (m, 1H).

Preparación 2

1-(4-Benzofurazaniloxi)-2,3-epoxipropano

20 Se añadió hidruro sódico (620 mg; dispersión al 60% en aceite) en porciones a benzofurazan-4-ol (1,74 g) en dimetilformamida (30 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 30 minutos. Se añadió epibromohidrina (1,6 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se
25 vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase

48

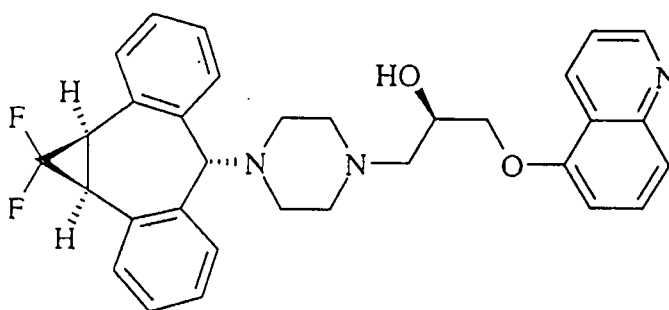
orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano) dando el compuesto 1-(4-benzofurazaniiloxy)-2,3-epoxipropano (1,6 g), p.f. 75°C.

5

Ejemplo 1

Triclorhidrato de (2R)-anti-1-[4-(10,11-difluorometano-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-piperazin-1-il]-3-quinolin-5-iloxi)-propan-2-ol

10



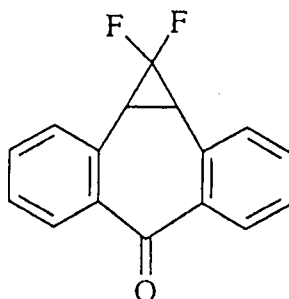
15

La preparación del compuesto anterior se ejemplifica en las siguientes etapas preparativas.

Etapas a

10,11-Difluorometanodibenzosuberona

20



25

Una solución de clorodifluoroacetato sódico (350 g) en

283
50

diglime (1400 ml) se añadió gota a gota durante 4 a 8 horas, preferiblemente durante 6 horas, a una solución de dibenzosuberona (25 g) en diglime (500 ml), con agitación superior y en atmósfera de nitrógeno, manteniendo la
5 temperatura de reacción a 160-165°C. El calentamiento se continuó hasta que la dibenzosuberona se consumió satisfactoriamente (90-100%) como se determina por técnicas analíticas tales como Cromatografía de Gases o Cromatografía de Capa Fina, técnicas conocidas por los especialistas en la
10 técnica. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (1,8 l) y se extrajo con éter (1,8 l). La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se recrystalizó en etanol y después en una mezcla de acetona/hexano dando 14 g
15 de 10,11-difluorometanodibenzosuberona, p.f. 149,6°C. La cromatografía ultrarrápida de las aguas madre reunidas sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetona al 20%/hexano, dio 6,5 g más del material deseado.

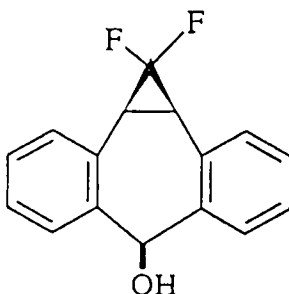
Condiciones de la Cromatografía de Gases (CG): Columna
20 JW Scientific DB-1, Temperatura Inicial: 150°C durante 5 minutos, gradiente: 10°C/min, Temperatura final 250°C durante 5 minutos t_R del producto deseado, 11,5 minutos; t_R del material de partida: 12,3 minutos.

Etapas b

25 10,11-Difluorometanodibenzosuberol

SP

45



5

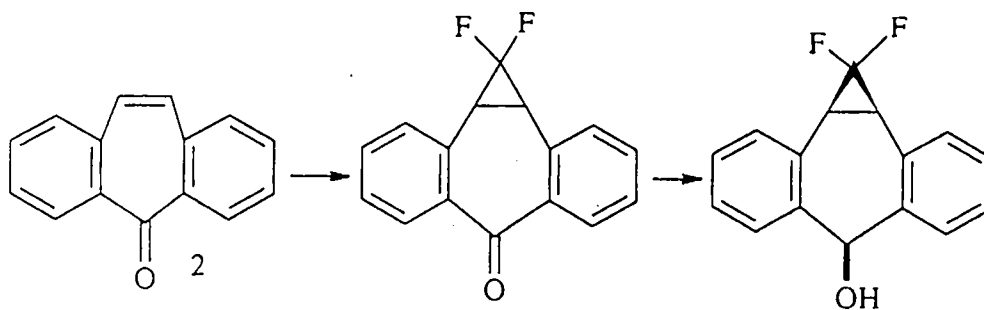
Una solución de 10,11-difluorometanodibenzosuberona (20,4 g) en THF/MeOH (1:2, 900 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió borohidruro sódico (12 g) en porciones. El
10 baño de refrigeración se retiró, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en agua. El producto se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó dando 20 g de sin 10,11-difluorometanodibenzosuberol.

15 p.f. 230,1-230,6°C.

Etapas (a) y (b) Opcionales Combinadas

(10,11-Difluorometanodibenzosuberol)

20



A una solución de 103,1 g (0,500 moles) de
25 dibenzosuberona (2) en 515 ml de trietilenglicol dimetil

~~285~~
52

éter calentado a 180°C, se añadieron, durante 7 horas, 293,3 g (2,15 moles) de sal de litio del ácido clorodifluoroacético (en forma de una solución al 53% en peso en etilenglicol dimetil éter). Se dejó que el etilenglicol dimetil éter se
5 destilara de la reacción según procedía la adición de la sal. El análisis de CG de una alícuota indicó que se había consumido toda la dibenzosuberona. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se combinó con 400 ml de acetato de etilo y 75 g de tierra de diatomeas. Los sólidos
10 se retiraron por filtración y se lavaron con 300 ml de acetato de etilo. Los líquidos de lavado y el filtrado se reunieron y el acetato de etilo se retiró por concentración al vacío dejando 635 g de un líquido oscuro. El líquido oscuro se enfrió a 18°C y se le añadió, durante 15 minutos,
15 6,62 g (0,175 moles) de borohidruro sódico (en forma de una solución al 12% en peso en NaOH 14 M). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de 900 ml de una solución 1:3,5:4,5 de HCl concentrado-metanol-agua. La suspensión se agitó durante 30
20 minutos y el producto bruto se recogió por filtración, se lavó con 600 ml de una mezcla 1:1 de metanol-agua y se secó dando 126,4 g de un sólido pardo oscuro. El producto bruto se suspendió con 600 ml de cloruro de metileno, se lavó dos veces con porciones de 150 ml cloruro de metileno y se secó
25 dando 91,6 g (71%) de 10,11-difluorometanodibenzosuberol en

52

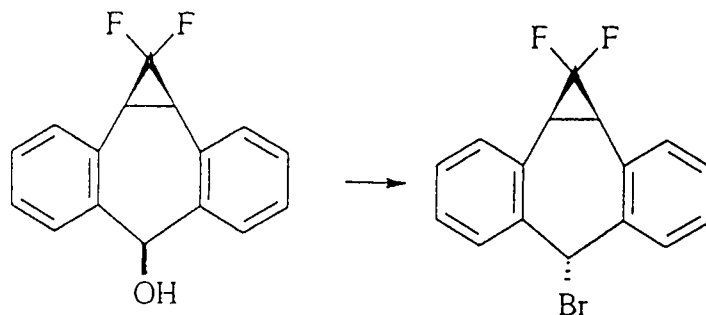
forma de un sólido.

Condiciones de la Cromatografía de Gases (CG): Columna JW Scientific DB-1, Temperatura Inicial: 150°C durante 5 minutos, gradiente: 10°C/min., Temperatura final: 250°C durante 5 minutos t_R del intermedio: 11,5 minutos; t_R del producto deseado (alcohol): 11,9 minutos; t_R del material de partida, 12,3 minutos.

Etapas

5-bromo-10,11-difluorometanodibenzosuberano

10



15

Una suspensión del 10,11-difluorometanodibenzosuberol (3,0 g, 11,6 mmoles, 1,0 equiv.) en heptano (24 ml) se trató con HBr al 48% (1,58 ml, 14,0 mmoles, 1,2 equiv.) y la reacción se calentó a reflujo con agitación vigorosa durante 2,5 horas. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión atmosférica (p.e. 95-98°C) hasta que se recogieron aproximadamente 9 ml de destilado. La reacción se enfrió y se trató con EtOAc (15 ml), Na_2SO_4 (1,5 g) y carbón activado (750 mg). La mezcla se agitó a t.a. (temperatura ambiente) durante 15 minutos y se filtró a través de Hyflo. La torta

287
54

de filtro se lavó con una mezcla 50:50 de EtOAc:heptano (3 x 3 ml) y el filtrado se concentró al vacío proporcionando el producto en forma de un sólido cristalino. p.f. 119°C (3,46 g corr., 93%).

5 ^1H RMN (500 MHz CDCl_3) δ 7,20-7,41 (8H, m), 5,81 (1H, s), 3,41 (2H, d, $J = 12,5$ Hz).

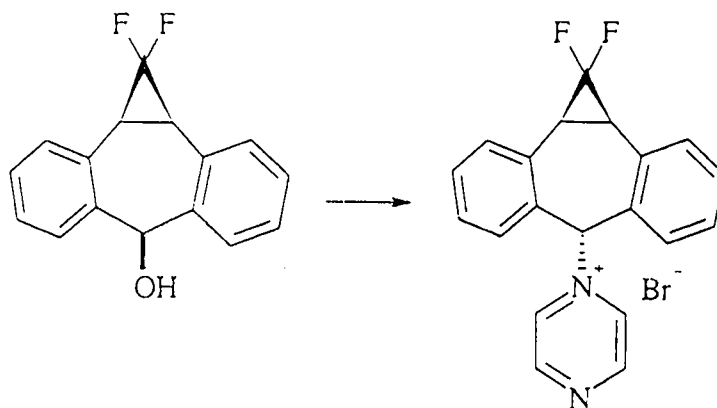
^{13}C RMN (126 MHz CDCl_3) δ 141,3, 141,2, 133,5, 130,1, 129,8, 128,3, 128,2, 112,9, 110,6, 110,5, 108,3, 53,6, 30,2, 30,1, 30,0.

10 Análisis Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrF}_2$: C, 59,84; H, 3,45. Encontrado: C, 60,13; H, 3,50.

Etapas (c) y (d) Combinadas

Sal bromhidrato de anti-1-[10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il]-pirazinio

15



20

Una suspensión agitada del 10,11-difluorodibenzometanosuberol (56,2 g de 91,8% en peso, o 51,6 g corr., 0,2 moles) en heptano (420 ml) se trató con HBr al 48% (27,2 ml, 0,24 moles, 1,2 equiv.) y la suspensión espesa

84

208
55

se calentó a reflujo con agitación vigorosa. Después de 1,5 h a reflujo, el disolvente se retiró mediante destilación a presión atmosférica proporcionando una concentración de aproximadamente el 50%. La reacción se enfrió y se diluyó con 5 EtOAc. Se añadieron carbón activado y Na_2SO_4 . Después de agitar a t.a. (temperatura ambiente) durante 1 hora, la mezcla se filtró a través de una capa de Hyflo y la torta de filtro se lavó con una mezcla 50:50 de EtOAc:heptano. El filtrado se concentró mediante destilación al vacío. El 10 residuo se diluyó con EtOAc (200 ml) y se concentró al vacío hasta que se recogieron ~200 ml de destilado. El residuo se diluyó hasta 100 ml con EtOAc y se trató con pirazina (48,0 g, 0,6 moles, 3,0 equiv.) y DMSO (50 ml), dando como resultado una endotermia hasta 6°C. La solución se calentó 15 a 30-32°C y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metil t-butil éter (MTBE) (500 ml) y se agitó durante 15 min. El sólido de color amarillo claro se filtró, se lavó con MTBE (200 ml) y se secó proporcionando el análogo de la sal de pirazinio, bromhidrato de anti-1-[10,11- 20 difluorometanodibenzosuber-5-il]-pirazinio.
p.f. 165°C (68,2 g, 85%).

^1H RMN (500 MHz DMSO- d_6) δ 9,46 (2H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,77 (2H, t, $J = 2,7$ Hz), 7,74 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,42-7,55 (6H, m), 7,27 (1H, s), 3,19 (2H, d, $J = 12,6$ Hz).
25 ^{13}C RMN (126 MHz DMSO- d_6) δ 152,5, 135,8, 135,4, 134,4, 133,2,

85

132,1, 129,9, 129,6, 112,9, 110,6, 108,3, 77,4, 28,7, 28,6;
FD EM (Espectrometría de masas por desorción en campo
eléctrico): m/e 321 (M - Br).

Análisis Calculado para $C_{20}H_{13}BrF_2N_2$: C, 59,87; H, 3,77; N,
5 6,98. Encontrado: C, 59,84; H, 3,66; N, 6,83.

Como alternativa, el isómero anti del producto de
halogenación 5-halo-10,11-metanodibenzosuberano
(opcionalmente sustituido) podría prepararse y aislarse
mediante el procedimiento de la preparación 3, antes de
10 someterlo al tratamiento con pirazina.

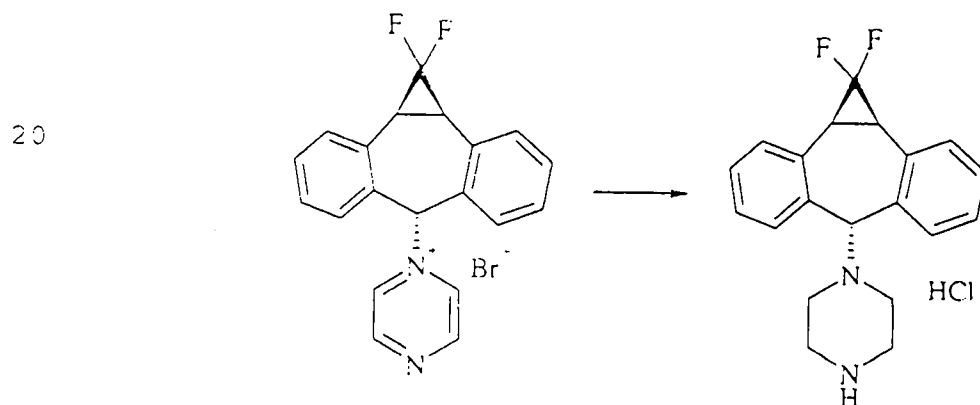
Etapas e

Clorhidrato de 1,1-difluoro-6-[1-piperazinil]-

1,1aa,6a,10ba-tetrahidrodibenzo

[a,e]ciclopropa[c]ciclohepteno (o)

15 Clorhidrato de ((6S,1aS,10bR)-1,1-difluoro-1,6,10b,1a-
tetrahidrodibenzo[b,e]ciclopropa[1,2-f][7]anulen-6-
il)piperazina



25 Una suspensión agitada de la sal de pirazinio anterior

290.
57

(10,0 g, 24,9 mmoles) en EtOAc (50 ml) se trató directamente con NaBH_4 (2,07 g, 54,8 mmoles, 2,2 equiv.) y la suspensión se enfrió hasta 15°C (baño de agua fría). Se añadió gota a gota, durante un período de 15 minutos, ácido trifluoroacético (6,34 ml, 82,3 mmoles, 3,30 equiv.), manteniendo la temperatura de reacción entre 22°C y 25°C durante la adición con refrigeración periódica (baño de agua fría). Tras completar la adición, la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. En este momento, la reacción se enfrió a 10°C y se inactivó mediante la adición cuidadosa de NaOH 2,5 M (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con NaOH 2,5 M (2 x 50 ml) y solución de NaCl saturada al 50% (50 ml) y se secó (Na_2SO_4 - 6,0 g). A la fase orgánica procedente de diversas transferencias y lavados del tratamiento anterior se añadió EtOAc (50 ml), proporcionando un volumen de EtOAc total de 80-100 ml al final del tratamiento. Esta solución se trató con HCl concentrado (2,08 ml de una solución 12 M, 24,9 mmoles, 1,0 equiv.) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 0-5°C durante 15 minutos. El sólido blanco se filtró, se lavó con EtOAc frío (10 ml) y se secó proporcionando el producto en forma de un polvo, p.f. 274-278°C (desc.) (7,67 g con una potencia de 85,6%, o 6,56 g corregido para la base libre, 81%).

ST

291
68

¹H RMN (500 MHz DMSO-d₆) δ 9,41 (2H, s a), 7,17-7,31 (8H, m), 4,17 (1H, s), 3,52 (2H, d, J = 12,4 Hz), 3,11 (4H, s a), 2,48-2,51 (4H, m).

¹³C RMN (126 MHz DMSO-d₆) δ 142,3, 133,4, 130,5, 129,6, 129,0, 128,4, 115,9, 113,6, 111,3, 76,2, 49,0, 43,6, 29,2, 29,1, 29,0. FD EM: m/e 326 (M +).

Análisis Calculado para C₂₀H₂₁ClF₂N₂: C, 66,20; H, 5,83; N, 7,72. Encontrado: C, 66,08; H, 5,90; N, 7,72.

Etapas (f) y (g) Combinadas

10 Triclorhidrato de (2R)-anti-1-[4-(10,11-difluorometano-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-piperazin-1-il]-3-quinolin-5-iloxi)-propan-2-ol

Una suspensión de clorhidrato de 1,1-difluoro-6[1-piperazinil]-1,1aa,6a,10ba-tetrahidrodibenzo[a,e]-ciclopropa[c]-ciclohepteno (5,41 g, 14,9 mmoles) y carbonato
15 sódico en polvo (3,16 g, 29,8 mmoles) en 54 ml de etanol 3A se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió (2R)-1-(5-quinoliniloxi)-2,3-epoxipropano (3,00 g, 14,9 mmoles) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a
20 65°C durante 19 horas. El análisis de HPLC (sistema de gradiente con disolvente A (acetonitrilo) y disolvente B (tampón monofosfato sódico 0,02 M que contenía trietilamina al 0,1% ajustado a pH 3,5 con ácido fosfórico) como se indica a continuación: 0-12 min, 30% de disolvente A/70% de
25 disolvente B; 12-30 min, gradiente lineal de 30% a 55% de

58

282
59

disolvente A/70% a 45% de disolvente B; 30-35 min, 55% de disolvente A/45% de disolvente B, 1 ml/min, $\lambda = 240$ nm, columna Synchropak SCD-100 25 cm x 4,6 mm) indicó el consumo total del material de partida. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de 14 g pre-humedecido (EtOH) de gel de sílice y se eluyó con 90 ml más de etanol. El filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 60 ml y se calentó a 65°C con agitación. Se añadió gota a gota durante 10 minutos una solución de HCl en etanol (16,1 g a 0,135 g/g de solución, 59,6 mmoles) y la solución de producto resultante se sembró provocando la precipitación de la sal triclorhidrato. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó lentamente durante 2 horas. El precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó al vacío a 50°C dando la sal triclorhidrato bruta que se purificó adicionalmente mediante recristalización en metanol/acetato de etilo proporcionando 7,45 g (78,4%) del triclorhidrato de (2R)-anti-1-[4-(10,11-difluorometano-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-piperazin-1-il]-3-quinolín-5-iloxi)-propan-2-ol en forma de un sólido.

Aunque se ha descrito y ejemplificado anteriormente el uso del sin-10,11-difluorodibenzometanosuberol y del anti-5-bromo-10,11-difluorometanodibenzosuberano, los especialistas en la técnica apreciarán que la formación del compuesto sal anti-pirazinio de fórmula (6) puede realizarse eficazmente

59

293
60

con el isómero sin o el isómero trans del compuesto 5-halo-10,11-metanodibenzosuberano (opcionalmente sustituido) de fórmula (5). Esto es posible en virtud de la intermediación de un ion de 10,11-metanodibenzosuberano-tropilio
5 (opcionalmente sustituido) en la formación del compuesto sal de anti-pirazinio de fórmula (6).

De forma similar, un especialista en la técnica sabe que el uso del isómero sin de 10,11-metanodibenzosuberol (opcionalmente sustituido) (4) no es crítico para la práctica
10 de esta invención. El isómero anti de 10,11-metanodibenzosuberol (opcionalmente sustituido) sería igualmente eficaz. Esto se debe a que la formación del 5-halo-10,11-metanodibenzosuberano (opcionalmente sustituido) (5) procede a través del correspondiente intermedio de ión
15 tropilio que, en el caso del bromuro, proporciona el isómero anti del compuesto de fórmula (5) preferentemente, mediante el procedimiento de esta invención.

Además, la presente invención proporciona una nueva forma de cristal hidratado del triclorhidrato de (2R)-anti-5-
20 [3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina ("Hidrato I"). Se dispone de varios procedimientos para caracterizar las formas cristalinas de los compuestos orgánicos. Entre estos procedimientos se encuentran la calorimetría diferencial de
25 barrido, espectrometría de RMN en estado sólido,

60

espectroscopía infrarroja y difracción de rayos X de polvo. El modelo de difracción de rayos x de polvo es muy útil para distinguir entre las diferentes formas cristalinas de un compuesto.

5 El análisis de difracción de rayos x de polvo puede realizarse fácilmente como se indica a continuación. Después de triturar ligeramente la muestra en un almirez de ágata, la muestra se pone en un soporte de muestra para realizar la medición de la difracción de rayos x de polvo. Los modelos
10 de difracción de rayos x de polvo se miden usando un difractómetro de rayos x de polvo Siemens D5000 equipado con una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056\text{\AA}$).

Se usó un higrómetro digital fácil de encontrar NIST (modelo 11-661-16) para medir la humedad relativa (H.R.) real
15 en la cámara de muestra. Los modelos de XRD (difracción de rayos X) de 0% de H.R. se obtuvieron mediante el secado previo de las muestras sobre P_2O_5 durante al menos una semana. Las distancias interplanares y las intensidades de pico para las figuras más destacadas se midieron usando un
20 procedimiento de selección de picos de derivada doble. El Hidrato I tiene un modelo de XRD típico con las siguientes distancias interplanares (d) en Angstroms, teniendo las distancias interplanares las siguientes intensidades relativas típicas (I/I_0). El error de medición es $\pm 0,04 \text{\AA}$.
25 Los picos de rayos X con I/I_0 del 5% o mayor se presentaron

255
62

en la Tabla 1 mostrada a continuación. El límite se eligió arbitrariamente.

TABLA I

5

10

15

Valor d Angstroms	I/I ₀ (%)
29,89	6,6
9,93	14,8
7,95	100
7,69	6,9
7,40	15,8
7,22	7,9
6,61	8,4
5,95	6,7
5,08	5,5
4,45	9,1
3,99	5,4
3,96	11,2
3,83	6,6
3,68	6,3

52

296
63

3,96	11
3,55	5,6
3,36	10,4

5 Es bien conocido en la técnica de la cristalografía que,
para cualquier forma cristalina dada, las intensidades
relativas de los picos de difracción pueden variar debido a
varios factores, incluyendo los efectos de la orientación
preferida que resulta de una morfología de cristal
10 particular, y el tamaño de las partículas. Cuando están
presentes los efectos de la orientación preferida y/o el
tamaño de las partículas, se alteran las intensidades de los
picos (es decir, el valor I/I_0), pero permanecen invariables
las posiciones características de los picos del polimorfo.
15 Véase, por ejemplo, la Farmacopea de los Estados Unidos No.
23, Formulario Nacional No. 18, páginas 1843-1844, 1995.

Los efectos de la orientación preferida pueden reducirse
en gran medida usando una muestra que se prepara de una forma
que minimiza estos efectos, tal como el uso de una muestra
20 bien triturada. El Hidrato I puede caracterizarse como un
compuesto que tiene un modelo de difracción de rayos X que
comprende los picos correspondientes a las siguientes
distancias d : $7,95 \pm 0,04 \text{ \AA}$, obtenidos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y $31 \pm$
10% de humedad relativa a partir de una fuente de radiación

53

297
64

de cobre. Preferiblemente, una muestra preparada apropiadamente de Hidrato I puede caracterizarse como un compuesto que tiene un modelo de difracción de rayos X que comprende los picos correspondientes a las siguientes
5 distancias d : 9,93, 7,95, 4,45 y 3,36 $\pm$ 0,04 Å, obtenidos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y $31 \pm 10\%$ de humedad relativa a partir de una fuente de radiación de cobre.

Además, como apreciaría un especialista en la técnica, el Hidrato I también puede caracterizarse por espectroscopía
10 de RMN en estado sólido. El análisis de RMN (^{13}C) en estado sólido se realizó usando un espectrómetro Varian Unity de 400 MHz que funciona a una frecuencia de carbono de 100,580 MHz, equipado con un accesorio completo de sólidos y una sonda Varian 7 mm VT CP/MAS. Los parámetros de adquisición fueron
15 los siguientes: anchura del pulso de r.f. de protón de 90° 4,0 μs , tiempo de contacto 1,0 ms, tiempo de repetición del pulso 5 s, frecuencia MAS 7,0 kHz, anchura espectral 50 kHz y tiempo de adquisición 50 ms. Los desplazamientos químicos se basaron en el grupo metilo del hexametilbenceno ($\delta = 17,3$
20 ppm) mediante el reemplazo de la muestra. Los desplazamientos químicos de ^{13}C en estado sólido reflejan no sólo la estructura molecular del Hidrato I, sino también el entorno electrónico de la molécula en el cristal. Las resonancias de ^{13}C de diagnóstico del Hidrato I, que aparecen en el intervalo
25 de desplazamientos químicos de 100-160 ppm, son 105,7, 106,5,

SA

208
65

111,0, 113,0, 118,8, 119,5, 130,0, 132,3, 133,7, 134,7,
136,4, 136,7, 141,3, 142,6, 145,8, 148,1, 152,6 y 153,6 ppm.

Las condiciones precisas en las cuales se forma el Hidrato I pueden determinarse empíricamente y sólo es posible
5 proporcionar algunos procedimientos que se han considerado adecuados en la práctica. Así pues, por ejemplo, el Hidrato I puede prepararse mediante cristalización en condiciones controladas. Se entiende que el presente procedimiento puede utilizar triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-
10 difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxi-
propoxi}quinolina independientemente de su estado de hidratación o de su estado cristalino. En particular, puede prepararse a partir de triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-
110,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-
15 hidroxi-
propoxi}quinolina o mediante recrystalización del triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-
difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-
hidroxi-
propoxi}quinolina aislado previamente. Para la
cristalización del Hidrato I se usan mezclas de agua y
20 disolventes miscibles con agua. En general, se prefiere el uso de disolventes miscibles con agua tales como alquilcetonas, por ejemplo, acetona, butanona y similares; alquinitrilos, por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo y similares; y alcoholes alquílicos, por ejemplo, metanol,
25 etanol, isopropanol y similares. Para disolver el material

C5

299
66

de partida, puede ser útil calentar el sistema disolvente.

Puede ser ventajoso añadir "cristales de siembre" de Hidrato I a la solución para inducir la cristalización. El Hidrato I es muy soluble y puede retirarse de la solución de
5 cristalización mediante filtración, si se desea después de la refrigeración, y posteriormente lavarse y secarse. Si se desea, el Hidrato I preparado como se ha indicado anteriormente puede cristalizarse adicionalmente usando condiciones para la cristalización similares a las descritas
10 anteriormente.

La presente invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos y preparaciones. Estos ejemplos y preparaciones son solamente ilustrativos y no pretenden limitar la invención en forma alguna.

15 El Hidrato I se preparó recristalizando un compuesto del Ejemplo 1 obtenido por el procedimiento definido previamente, como una torta humedecida con etanol, secada al vacío y después humidificada para reemplazar el etanol. Por lo tanto, la presente invención incluye además un procedimiento para
20 preparar el Hidrato I que comprende: a) formar una torta humedecida con etanol de triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il-2-hidroxipropoxi}quinolina, b) secar la torta humedecida con etanol al vacío para obtener triclorhidrato de (2R)-anti-5-
25 {3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]}-

66

300
67

2-hidroxipropoxi}quinolina y c) humidificar el triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-11)piperazin-1-11]-2-hidroxipropoxi}quinolina seco para obtener el Hidrato I.

5 Los siguientes solvatos pueden convertirse en el Hidrato I mediante humidificación para reemplazar los disolventes orgánicos. Esta lista de solvatos solamente tiene fines ilustrativos. Los especialistas en la técnica apreciarán que los disolventes orgánicos usados para la recristalización no
10 son específicos y pueden usarse en una multitud de combinaciones.

Se preparó el solvato de metanol/H₂O mediante la disolución de un compuesto del Ejemplo 1 en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente con agitación. A la solución agitada se
15 añadió EtOAc (20 ml). La torta húmeda del producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (15 ml) y se secó en una estufa al vacío a temperatura ambiente durante ~16 horas.

Rendimiento = 579 mg.

20 Se preparó el solvato de etanol/H₂O mediante la suspensión de un compuesto del Ejemplo 1 en EtOH 3A (20 ml). La suspensión agitada se calentó a reflujo y se añadió más EtOH 3A (10 ml) para disolver los sólidos. La solución se dejó a reflujo (78,5°C) durante ~20 minutos, después de lo
25 cual se desconectó la fuente de calor y la solución se dejó

67

201
68

enfriar lentamente hasta temperatura ambiente. La solución se volvió turbia a -36°C . El producto microcristalino se aisló mediante filtración al vacío, se lavó con EtOH 3A (2-3 ml) y se secó al aire. Rendimiento = 141 mg (transferencia
5 de las partículas altamente electrostáticas acompañada por una pérdida significativa del producto).

Se preparó el solvato de IPA/ H_2O mediante la disolución de un compuesto del Ejemplo 1 en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente con agitación. A la solución agitada se añadió gota
10 a gota IPA (10 ml) para inducir la cristalización. El producto sólido se aisló por filtración al vacío, se lavó con IPA (20 ml) y se secó en un embudo Büchner sobre una corriente de aire. Rendimiento = 509 mg.

Se preparó el solvato de n-propanol/ H_2O mediante
15 disolución de un compuesto del Ejemplo 1 en H_2O (1 ml) y n-PrOH (1 ml). A la solución agitada se añadió n-PrOH (68 ml). Después, la solución se sometió a evaporación rotatoria a sequedad produciendo un sólido pegajoso. Se añadió n-PrOH (20
ml) y el producto sólido se aisló por filtración al vacío,
20 se lavó con n-PrOH (5 ml) y se secó al aire. Rendimiento = 293 mg.

Se preparó el solvato de THF/ H_2O mediante la disolución de un compuesto del Ejemplo 1 en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente con agitación. A la solución agitada se añadió gota
25 a gota THF (20 ml) para inducir la cristalización. El

68

382
69

producto sólido se aisló mediante filtración al vacío, se lavó con THF (20 ml) y se secó en un embudo Büchner sobre una corriente de aire. Rendimiento = 520 mg.

Se preparó el solvato de acetona/H₂O mediante la
5 disolución de un compuesto del Ejemplo 1 en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente con agitación. A la solución agitada se añadió gota a gota acetona (20 ml) para inducir la cristalización. El producto sólido se aisló mediante
filtración al vacío, se lavó con acetona (15 ml) y se secó
10 en un embudo Büchner sobre una corriente de aire. Rendimiento = 472 mg.

Se preparó el solvato de acetonitrilo/H₂O mediante la suspensión de un compuesto del Ejemplo 1 en ACN (25 ml). La suspensión agitada después se calentó y se añadió H₂O (3 ml)
15 para disolver los sólidos. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, momento en el que se añadió gota a gota EtOAc (50 ml). El producto sólido se aisló por filtración al vacío, se lavó con EtOAc (5 ml) y se secó al aire.
Rendimiento = 555 mg.

20 Se preparó el solvato de DMAC/acetona/H₂O mediante la disolución de un compuesto del Ejemplo 1 en DMAC (5 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se retiró una pequeña cantidad de sólido gomoso sin disolver mediante filtración por gravedad. Después se añadió acetona (20 ml) gota a gota
25 a la solución agitada y se dejó que se formara una suspensión

del sólido resultante durante una noche. El sólido amarillo se aisló por filtración al vacío sobre papel de filtro de acetato de celulosa y se lavó con acetona. Rendimiento = 389 mg.

5 Se preparó el solvato de DMF/H₂O mediante la suspensión de un compuesto del Ejemplo 1 en DMF (13 ml) y se añadió gota a gota agua (~0,2 ml) a la suspensión agitada, efectuándose la rápida disolución de los sólidos. La cristalización se indujo mediante la adición gota a gota de 'PrOAc (15 ml)
10 seguida de la suspensión continuada durante 24 horas. El producto sólido se aisló mediante filtración al vacío y se lavó con 'PrOAc. El sólido amarillo pegajoso se caracterizó como una torta húmeda.

15 Solvato de DMSO/ACN/H₂O: Un compuesto del Ejemplo 1 se disolvió en DMSO (3 ml) con agitación a temperatura ambiente. Después se añadió gota a gota ACN (20 ml) a la solución agitada. El producto sólido se aisló mediante filtración sobre papel de filtro de acetato de celulosa y se lavó con varios ml de ACN. La torta húmeda resultante se secó a 50°C
20 durante 20 minutos dando 284 mg de polvo amarillo brillante.

La presente invención proporciona además un procedimiento de tratamiento de una enfermedad resistente a fármacos, que comprende coadministrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad de Hidrato I moduladora de
25 la resistencia y una cantidad eficaz de un fármaco de

304
71

tratamiento para dicha enfermedad resistente a fármacos. Preferiblemente, la enfermedad es cáncer. Preferiblemente, el fármaco de tratamiento es un agente quimioterapéutico para el cáncer.

5 La presente invención proporciona además un procedimiento de tratamiento para una enfermedad resistente a múltiples fármacos, que comprende coadministrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad de Hidrato I moduladora de la resistencia a múltiples fármacos y una
10 cantidad eficaz de un fármaco de tratamiento para dicha enfermedad de resistencia a múltiples fármacos. Preferiblemente, el fármaco de tratamiento es un agente quimioterapéutico para el cáncer.

La presente invención además proporciona un
15 procedimiento para mejorar la biodisponibilidad de un agente farmacéuticamente activo en el cerebro, que comprende coadministrar a un mamífero en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho fármaco y de Hidrato I suficiente como para permitir que dicho fármaco
20 atraviese la barrera hematoencefálica y entre en el cerebro. Preferiblemente, el agente activo es un inhibidor de la proteasa de VIH. Son ejemplos de tales inhibidores de proteasa contemplados por la presente invención NELFINAVIR, que se administra preferiblemente en forma de sal mesilato
25 a razón de 750 mg tres veces al día (Patente de Estados

71

305
72

Unidos No. 5.484.926, incorporada en este documento como referencia); RITONAVIR, que se administra preferiblemente a razón de 600 mg dos veces al día (Patente de Estados Unidos No. 5.484.801, incorporada en este documento como referencia); SAQUINAVIR, que se administra preferiblemente en forma de sal mesilato a razón de 1.200 mg tres veces al día (Patente de Estados Unidos No. 5.196.438, incorporada en este documento como referencia); INDINAVIR, que preferiblemente se administra en forma de sal sulfato a razón de 800 mg tres veces al día (Patente de Estados Unidos No. 5.413.999, incorporada en este documento como referencia); y AMPRENAVIR, que preferiblemente se administra a 1.200 mg dos veces al día (Patente de Estados Unidos No. 5.585.397, incorporada en este documento por referencia). El especialista en la técnica reconocerá que esta lista no es exhaustiva. Además, el especialista en la técnica reconocerá que la administración de inhibidores de proteasa a un paciente puede variar con respecto a lo preferido.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende Hidrato I; uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticos; y, opcionalmente, un fármaco de tratamiento.

Cuando se emplea como un agente farmacéutico, el Hidrato I se administra habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden administrarse

mediante una diversidad de vías incluyendo la oral, rectal, transdérmica e intranasal. Tales composiciones se preparan de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden el Hidrato I.

5 La expresión "sustancialmente puro" se refiere a la pureza de la fase de cristal del Hidrato I. En la práctica, se ha descubierto que pequeñas cantidades de otras formas cristalinas no afectan adversamente a las propiedades ventajosas del Hidrato I. De acuerdo con la presente
10 invención, sustancialmente puro significa que el Hidrato I constituye más del 90%, preferiblemente más del 95% del material cristalino total.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen Hidrato I (denominado más
15 adelante en este documento "ingrediente activo") asociado con vehículos farmacéuticamente aceptables. Cuando se fabrican las composiciones de esta invención, el ingrediente activo habitualmente se mezcla con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de dicho
20 vehículo, que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un sólido o semi-sólido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Así pues, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos,
25 píldoras, polvos, grageas, bolsitas, sellos, emulsiones,

aerosoles o pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, comprimidos, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios y polvos envasados estériles.

5 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe e
10 metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como benzoatos de hidroximetilo y de hidroxipropilo; agentes edulcorantes;
15 y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de forma que proporcionen la liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de su administración al paciente, mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

20 Las composiciones preferiblemente se formulan en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg del ingrediente activo. El término "formas de dosificación
25 unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas

308
75

adecuadas como dosis unitarias para los seres humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Preferiblemente, el Hidrato I se emplea en no más de aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente en no más de aproximadamente el 15 por ciento en peso, siendo el resto uno o más vehículos farmacéuticamente inertes.

10 El Hidrato I es eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrada realmente será determinada por un médico a la luz de las circunstancias aplicables, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para la preparación de composiciones tales como comprimidos, el ingrediente activo se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de pre-formulación como composiciones homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa

75

308
76

uniformemente en toda la composición, de forma que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias de igual eficacia tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida
5 después se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención
10 puedan recubrirse o componerse de otra forma para proporcionar una forma de dosificación que produzca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando este
15 último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por capas entéricas que sirven para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o puede retardar su liberación. Para tales capas o recubrimientos
20 entéricos, puede usarse una diversidad de materiales que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen
25 líquidos, suspensiones y polvos. Las composiciones líquidas

76

o sólidas pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables como se ha descrito anteriormente. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para conseguir un efecto local o sistémico. Las composiciones en los disolventes farmacéuticamente aceptables preferidos pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede unirse a una cámara de máscaras faciales, o a una máquina de respiración intermitente de presión positiva. La solución, la suspensión o las composiciones en polvo pueden administrarse preferiblemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que liberan la formulación de una forma apropiada.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden el Hidrato I como ingrediente activo.

Ejemplo de Formulación 1

Se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

Ingrediente	(mg/cápsula)
Ingrediente activo	30,0
Almidón	305,0
Estearato de magnesio	5,0

34
78

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 340 mg.

Ejemplo de fórmula 2

Se prepara una fórmula de comprimido usando los
5 ingredientes mostrados a continuación:

Ingrediente	(mg/comprimido)
Ingrediente Activo	25,0
Celulosa microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
10 Ácido esteárico	5,0

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos, cada uno con un peso de 240 mg.

Ejemplo de Formulación 3

Se prepara una formulación de inhalador de polvo seco
15 que contiene los siguientes componentes:

Ingrediente	% en peso
Ingrediente activo	5
Lactosa	95

El ingrediente activo se mezcla con la lactosa y la
20 mezcla se añade a un dispositivo inhalador de polvo seco.

Ejemplo de Formulación 4

Se preparan comprimidos, cada uno con 30 mg de ingrediente activo, como se indica a continuación:

Ingrediente	(mg/comprimido)
25 Ingrediente Activo	30,0 mg

78

312
79

73

Almidón	45,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (en forma de una solución al 10% en agua estéril)	4,0 mg
5 Carboximetilalmidón sódico	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan
10 a través de un tamiz de malla U.S. No. 20 y se mezclan
minuciosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla
con los polvos resultantes, y la mezcla después se pasa a
través de un tamiz de malla U.S. No. 16. Los gránulos
producidos de esta forma se secan a una temperatura de 50°
15 a 60°C y se pasan a través de un tamiz de malla U.S. No. 16.
Posteriormente se añaden el carboximetilalmidón sódico, el
estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a
través de un tamiz de malla U.S. No. 30, a los gránulos que,
después de la mezcla, se comprimen en una máquina de fabricar
20 comprimidos, produciendo comprimidos con un peso individual
de 150 mg.

Ejemplo de Formulación 5

Se preparan cápsulas, conteniendo cada una 40 mg de
medicamento, como se indica a continuación:

25 Ingrediente (mg/cápsula)

79

313
80

Ingrediente Activo	40,0 mg
Almidón	109,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Total	150,0 mg

- 5 El ingrediente activo, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla U.S. No. 20 y se introducen en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 150 mg.

Ejemplo de Formulación 6

- 10 Se fabrican supositorios, conteniendo cada uno 25 mg de ingrediente activo, como se indica a continuación:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados hasta	2.000 mg

- 15 El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de malla U.S. No. 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados fundidos previamente usando el calor mínimo necesario. La mezcla después se vierte en un molde de supositorios de capacidad nominal de 2,0 g y se deja enfriar.

- 20 Ejemplo de Fórmula 7

Ingrediente	(mg/cápsula)
Ingrediente activo	15,0 mg
Almidón	407,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
25 Total	425,0 mg

344
81

El ingrediente activo, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla U.S. No. 20 y se introducen en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 560 mg.

5 Ejemplo de Formulación 9

Puede prepararse una formulación subcutánea como se indica a continuación:

Ingrediente		Cantidad
Ingrediente activo		1,0 mg
10 Aceite de maíz		1 ml

Ejemplo de Formulación 10

Puede prepararse una formulación tópica como se indica a continuación:

Ingrediente		Cantidad
15 Ingrediente Activo		1-10 g
Cera emulsionante		30 g
Parafina líquida		20 g
Parafina blanda blanca	hasta	100 g

La parafina blanda blanca se calienta hasta que se funde. Se incorporan la parafina líquida y la cera emulsionante y se agitan hasta que se disuelven. Se añade el ingrediente activo y se continúa la agitación hasta que se dispersa. La mezcla después se enfría hasta formar un sólido.

Otra formulación preferida empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos

315
82

de liberación transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar la infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso
5 de parches transdérmicos para la liberación de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 5.023.252, expedida el 11 de junio de 1991, incorporada en este documento como referencia. Tales parches pueden construirse para la
10 liberación continua, pulsátil o a petición de los agentes farmacéuticos.

A menudo es deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el cerebro, bien directa o bien indirectamente. Las técnicas directas normalmente implican
15 la colocación de un catéter de liberación del fármaco en el sistema ventricular del hospedador para evitar la barrera hematoencefálica. En la Patente de Estados Unidos 5.011.472, que se incorpora en el presente documento como referencia, se describe uno de tales sistemas de liberación implantables
20 usados para el transporte de factores biológicos a regiones anatómicas específicas.

Las técnicas indirectas, que generalmente son las preferidas, normalmente implican la formulación de las composiciones para proporcionar la latencia del fármaco
25 mediante la conversión de fármacos hidrófilos en fármacos

solubles en lípidos. La latencia generalmente se consigue mediante el bloqueo de los grupos hidroxilo, carbonilo, sulfato y amina primaria presentes en el fármaco para hacer al fármaco más soluble en lípidos y susceptible de ser transportado a través de la barrera hematoencefálica. Como alternativa, la liberación de fármacos hidrófilos puede mejorarse mediante la infusión intra-arterial de soluciones hipertónicas que pueden abrir transitoriamente la barrera hematoencefálica.

10 Pueden encontrarse otras formulaciones adecuadas para uso en la presente invención en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17ª ed. (1985).

15 Como se ha indicado anteriormente, el Hidrato I es adecuado para uso en una diversidad de sistemas de liberación de fármacos descritos anteriormente. Además, para mejorar la semivida in vivo en suero del presente compuesto, puede encapsularse, introducirse en el lumen de liposomas, prepararse como un coloide, o pueden emplearse otras técnicas
20 convencionales que proporcionen una semivida en suero prolongada de los compuestos. Se dispone de una diversidad de procedimientos para preparar liposomas, como se describe en, por ejemplo, Szoka, y col., Patentes de Estados Unidos Nos. 4.235.871, 4.501.728 y 4.837.028, cada una de las cuales
25 se incorpora como referencia en este documento.

La cantidad de Hidrato I administrada al paciente variará dependiendo del objetivo de la administración, tal como profilaxis o terapia, del estado del paciente, de la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que sufre la enfermedad de Alzheimer en una cantidad suficiente como para detener al menos parcialmente el inicio de los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para conseguir estos objetivos se define como "dosis terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para este uso dependerán del criterio del médico correspondiente, dependiendo de factores tales como el grado o gravedad del estado de enfermedad en el paciente, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares. Preferiblemente, para uso como agente terapéutico, el Hidrato I se administra en dosificaciones que varían de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg/kg/día.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar el Hidrato I que comprende cristalizar triclórhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina en una solución de agua y un disolvente miscible con agua, en condiciones que producen el Hidrato I.

318
8/5
45

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. El triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina hidrato cristalino, Hidrato I, que tiene un modelo de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos correspondientes a las siguientes distancias d: $7,95 \pm 0,04 \text{ \AA}$, obtenidos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y $31 \pm 10\%$ de humedad relativa a partir de una fuente de radiación de cobre.

2. El triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina hidrato cristalino de la reivindicación 1, que comprende además los siguientes picos: 9,93, 4,45 y $3,36 \pm 0,04 \text{ \AA}$, obtenidos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y $31 \pm 10\%$ de humedad relativa a partir de una fuente de radiación de cobre.

3. Una formulación farmacéutica que comprende el compuesto cristalino de la reivindicación 1 ó 2; uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticos; y opcionalmente un fármaco de tratamiento.

85

349
8/08

4. Un solvato del triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina como el de la reivindicación 1.

FIG. 1

Espectro de RMN ^{13}C CP/MAS del Hidrato I (los asteriscos indican bandas laterales giratorias).

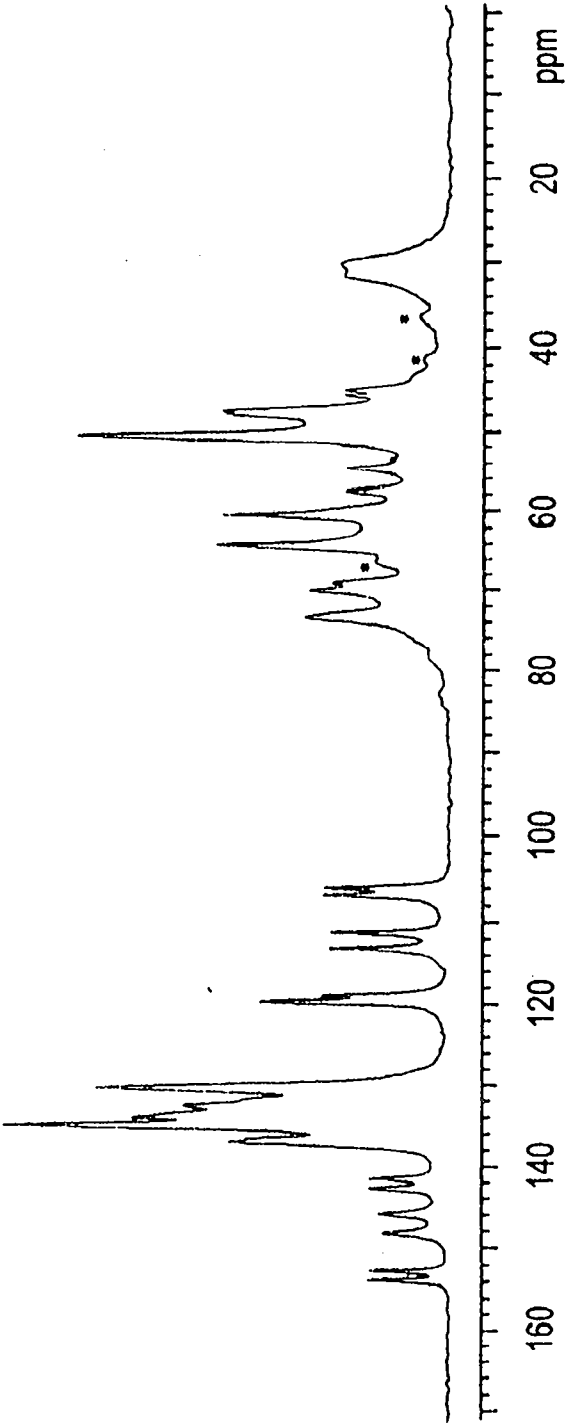
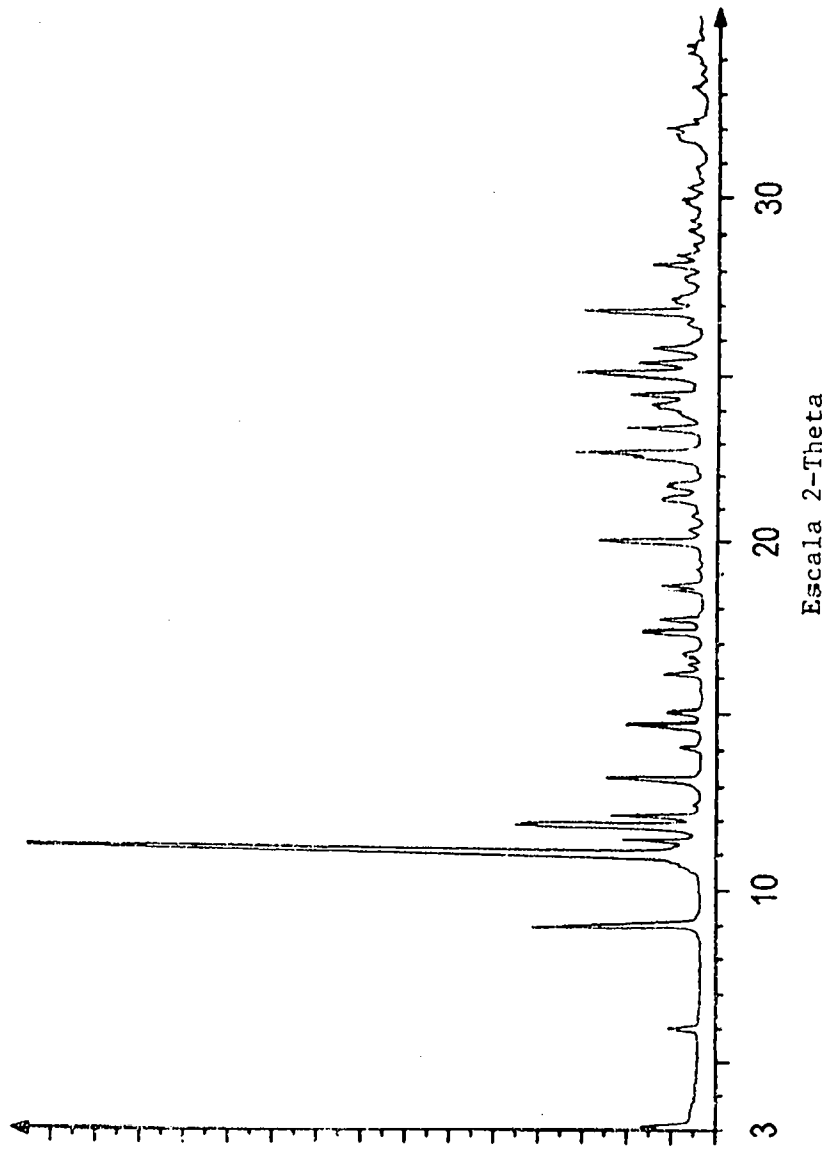


FIG. 2

Modelo de difracción de rayos X de polvo del Hidrato I



Escala 2-Theta

321

FIG. 3A

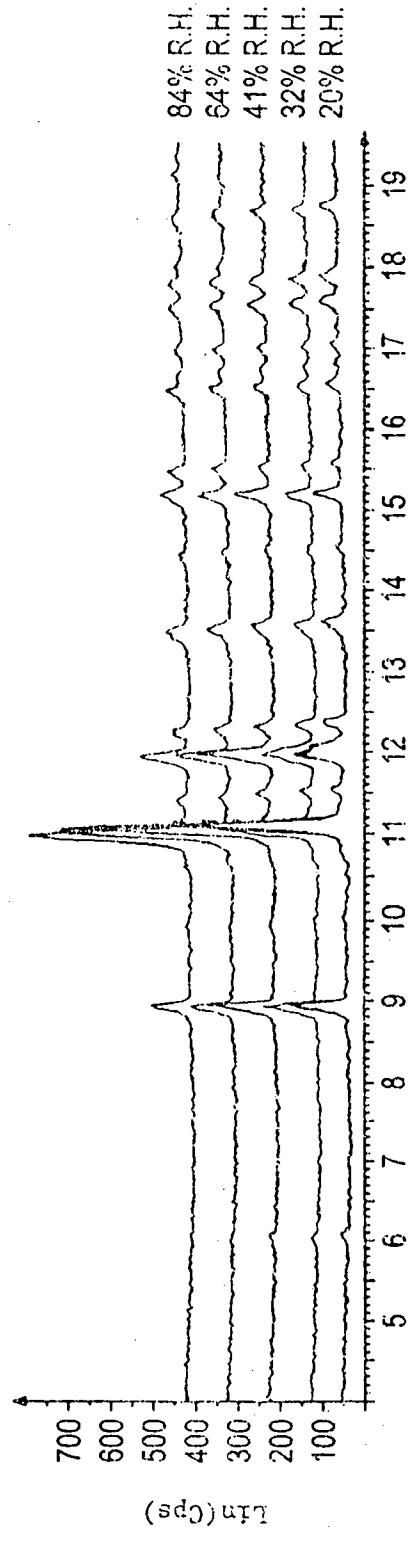
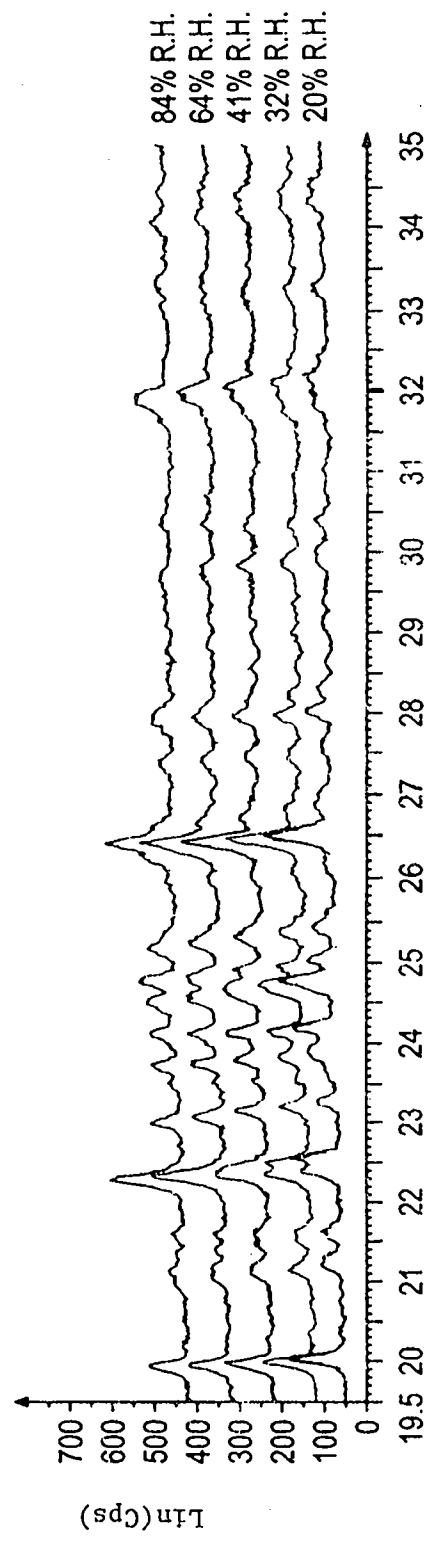


FIG. 3B



Modelos XRD del hidrato I recogido a diferentes humedades relativas
Escala 2-theta

373
90

FIG. 4A

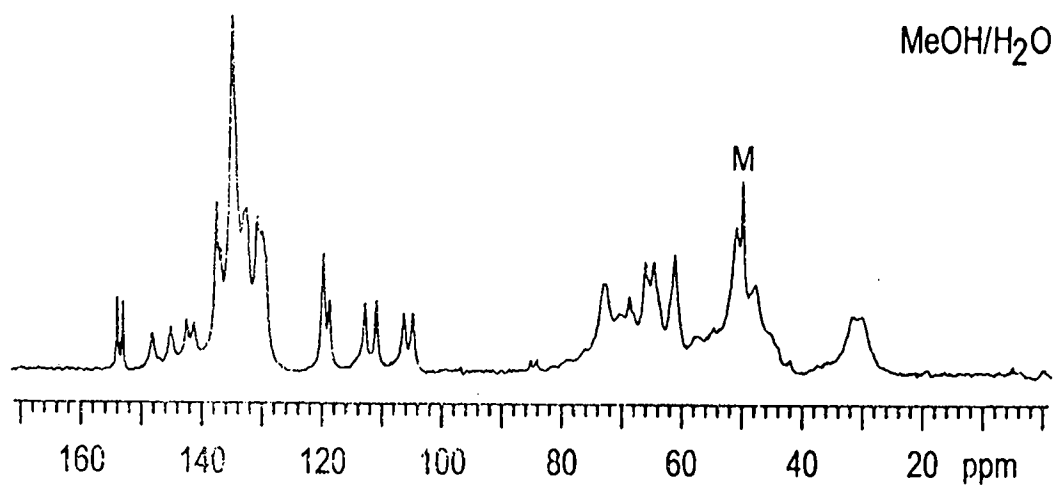
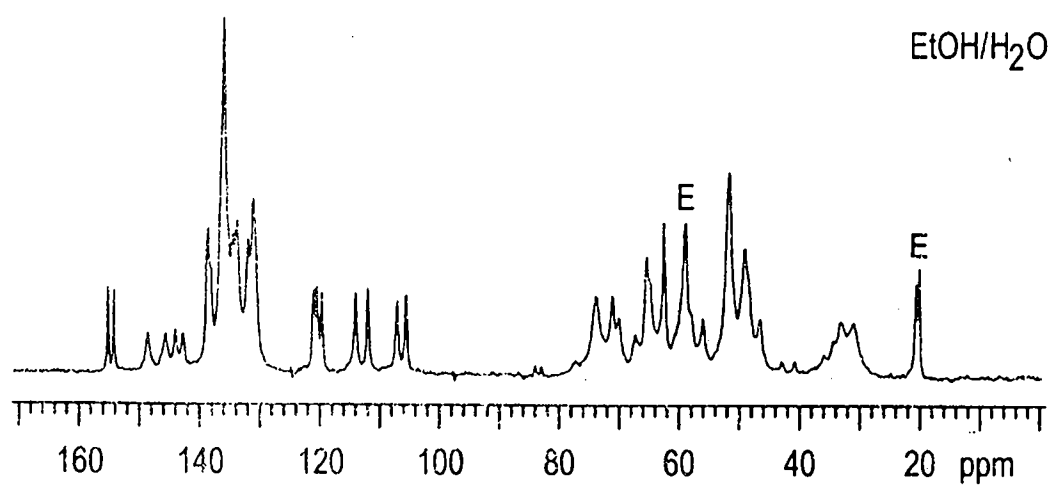


FIG. 4B



Espectros de RMN ¹³C CP/MAS de solvatos representativos.

90

FIG. 4C

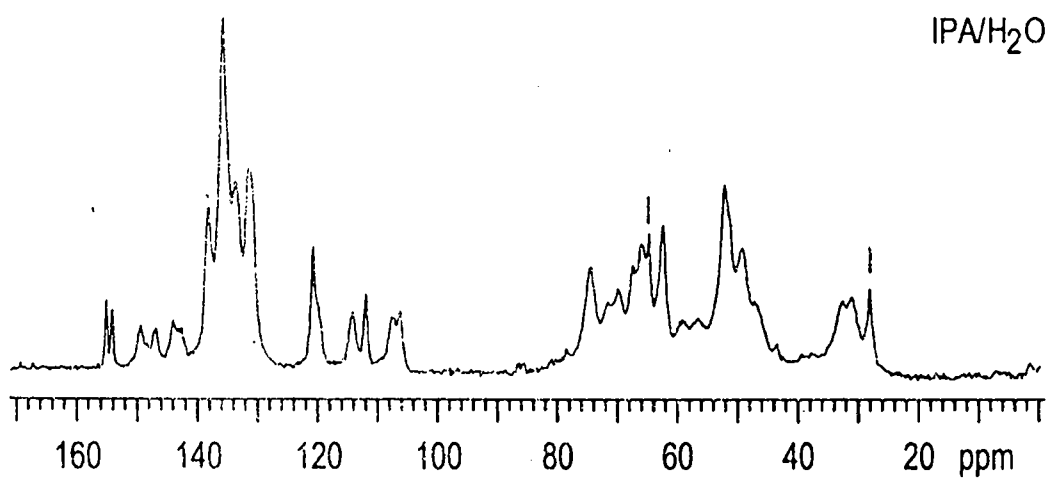
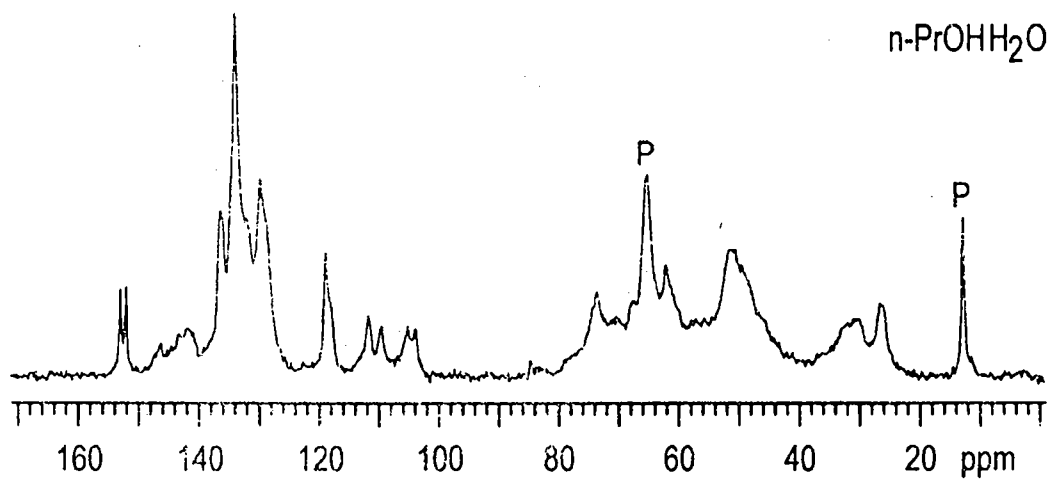


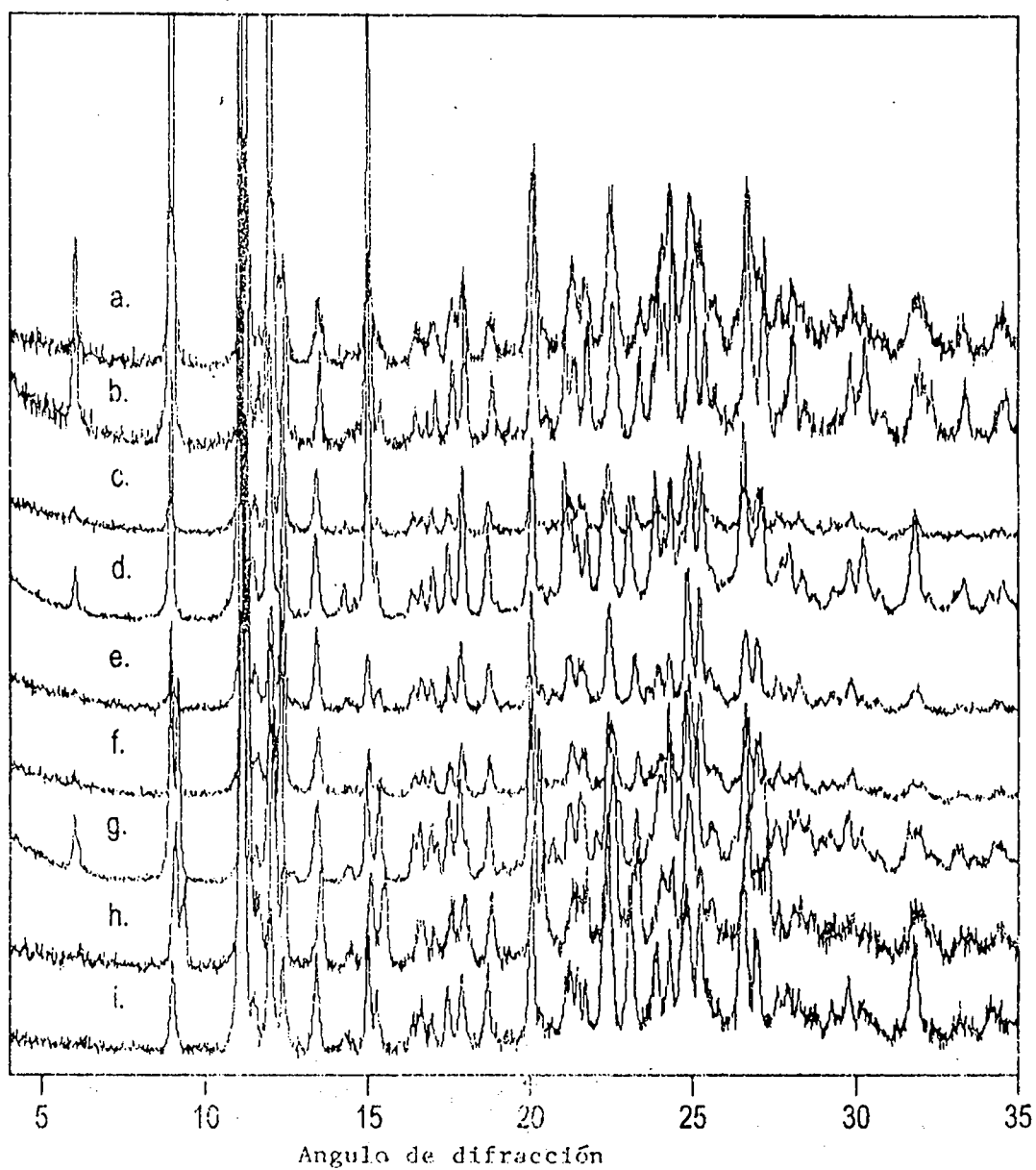
FIG. 4D



Espectros de RMN ¹³C CP/MAS de solvatos representativos.

325
92

FIG. 5



Modelos XRD experimentales de los solvatos: a) solvato de metanol, b) solvato de etanol, c) solvato de IPA, d) solvato de n-propanol, e) solvato de THF, f) solvato de acetona, g) solvato de acetonitrilo, h) solvato de DMAC-acetona, i) solvato de DMF.

92



EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: 00-039.595A

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 29-05-00

(71) SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 60/137.283

(72) INVENTOR/ES: Bret Eugene Huff; Michael Edward LeTourneau; Thomas Michael Wilson Julie Kay Bush y Susan Marie Reutzel-Edens

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 03-06-99

(33) PAÍS: US

(74) REPRESENTANTE LEGAL: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(54) TÍTULO:

"HIDRATO CRISTALINO DE DERIVADOS DE 10,11-METANOBENZOSUBERANO"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

El triclorhidrato de (2R)-*anti*-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina hidrato cristalino, Hidrato I, que tiene un modelo de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos correspondientes a las siguientes distancias d: $7,95 \pm 0,04 \text{ \AA}$, obtenidos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y $31 \pm 10\%$ de humedad relativa a partir de una fuente de radiación de cobre.

PATENTE



MODELO DE UTILIDAD



DISEÑO INDUSTRIAL



327
9A

SOLICITANTES, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO INDIANAPOLIS, ESTADO DE INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Representante Legal ALICIA LLOREDA RICAURTE

TITULO "HIDRATO CRISTALINO DE DERIVADOS DE 10,11-METANO BENZOSUBERANO"

CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. 00-039.595 A FECHA DE SOLICITUD 29-05-00 ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTORES Bret Eugene Huff; Michael Edward LeTourneau; Thomas Michael Wilson Julie Kay Bush y Susan Marie Reutzel-Edens

OTROS

9A

378
95

(FORMA P-104)	
EXTRACTO	
21	00-039.595A
22	29-05-00
31	60/137.283
32	03-06-99
33	US
51	
74	ALICIA LLOREDA RICAURTE
72	Bret Eugene Huff; Michael Edward LeTourneau; Thomas Michael Wilson Julie Kay Bush y Susan Marie Reutzel-Edens

Dibujo Característico se puede
pegar aquí
6 cms. X 6 cms.

Título No.

Fecha

57) Reivindicación número 1.-

El triclorhidrato de (2R)-*anti*-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi}quinolina hidrato cristalino, Hidrato I, que tiene un modelo de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos correspondientes a las siguientes distancias d: $7,95 \pm 0,04 \text{ \AA}$, obtenidos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y $31 \pm 10\%$ de humedad relativa a partir de una fuente de radiación de cobre.

Continúa al respaldo

7	ELI LILLY AND COMPANY
INDIANAPOLIS , ESTADO DE INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
54	TITULO: "HIDRATO CRISTALINO DE DERIVADOS DE 10,11-METANO BENZOSUBERANO"

95

Mayo 12, 2000
REF: ELI LILLY AND COMPANY
Patente No. 60/137,283

Eli Lilly and Co.
Caso : X-11302

329
96

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES

Abril 27, 2000

Por medio del presente documento se certifica que adjunta se encuentra una fiel copia de los registros de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos, correspondientes a los documentos para la solicitud tal como se presentaron, con el fin de asignarle una fecha de registro bajo la norma del código 35 USC 111.

Número de Solicitud: 60/137,283

Fecha de Registro: Junio 03, 1999

Autorizado por:

COMISIONADO DE MARCAS Y PATENTES

Firma: N. WILLIAMS

Funcionario Encargado de Certificaciones

Hay sello de la Oficina de Marcas y Patentes de color dorado.

Eduardo Calado

96

HOJA DE SOLICITUD PROVISIONAL

Esta es una petición para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo el código 37 CFR 1.53(c)

Número de Caso:P-11302

INVENTORES / SOLICITANTES

Apellidos: HUFF

Nombre : BRET

Segundo Nombre: EUGENE

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero):INDIANAPOLIS, INDIANA

Apellidos: LETOURNEAU

Nombre :MICHAEL

Segundo Nombre:EDWARD

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero):INDIANAPOLIS, INDIANA

Apellidos: WILSON

Nombre :THOMAS

Segundo Nombre:MICHAEL

Eduardo Calado

331
98

Domicilio (ciudad y Estado o país extranjero): SPEEDWAY, INDIANA

TITULO DE LA INVENCION (Máximo 200 caracteres)

PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 10, 11-
METANODIBENZOSUBERANO

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Eli Lilly and company

Patent Division/D.C. 1104

Lilly Corporate Center

Indianapolis, Indiana 46285

Estado, Indiana Código Postal-46285 País, Estados Unidos

1. PARTES DE LA SOLICITUD INCLUIDAS (Verificar de que
todas apliquen)

☒ ESPECIFICACIONES

[43] Número de Páginas

(el número de especificaciones no es legible)

☐ GRAFICA (S)

☐ Número de Páginas

☐ DECLARACION DE PEQUEÑA EMPRESA ☐ Número de Páginas

Edwards Calzado

332
99

☐ Otros (especificar)

☐ Número de Páginas

FORMA DE PAGO DE HONORARIOS DE SOLICITUD PROVISIONAL

☐ Se encuentra un cheque adjunto para el pago Provisional de honorarios de registro.

☒ Por medio de la presente el Asistente Comisionado autoriza el cobro de los honorarios de registro al Número de Cuenta Corriente: 05-0840

SUMA DE HONORARIOS PROVISIONALES DE REGISTRO: \$150.00

La invencion fué realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

☒ No

☐ Si, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el número de contrato son:

Atentamente,

Eduardo Calzadilla

FIRMA: Robert D. Titus

Fecha: 05/28 /99

333
100

No de Registro:40,206

[] se adjuntan hojas con los nombres de inventores adicionales

SOLICITUD PROVISIONAL SOLO PARA REGISTRO PATENTE

No. de Envio Correo Postal :EL 342589983 US

Fecha de depósito: 6/3/ 1999

Yo, por medio del presente documento certifico que ha sido enviado por Correo Certificado bajo el Código 37 de Regulaciones Federales § 1.10 como Correo Postal al Destinatario y al Comisionado Asistente para Patentes, Box Patent Application, Washington, DC., 20231.

Firma: Dana Smith

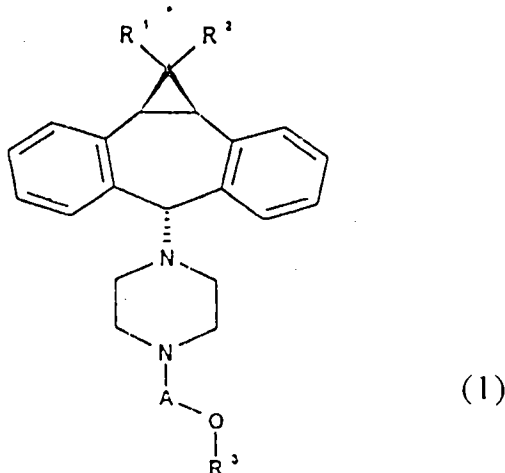
Nombre Impreso:Dana Smith

Edwards Caladoh

100

REIVINDICACIONES:

1. Un proceso para preparar un compuesto de la formula (1)



en el cual A es -CH₂-CH₂-, -CH₂-CHRa-CH₂-, -CH₂-CHRa-CH₂-CH₂- y Ra es OH;

R₁ es H, F, Cl, o Br;

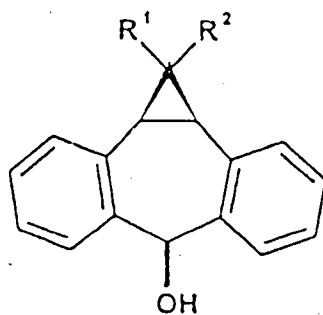
R₂ es H, F, Cl, o Br; y

R₃ es heteroarilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂ o OCHF₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que consta de los siguientes pasos:

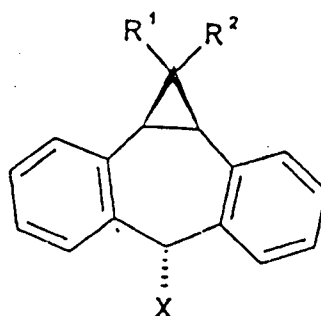
- (a) reaccionar el compuesto de la formula (4)

Eduardo Calasak



(4)

con una fuente de nucleofilos para formar el compuesto de la formula (5)

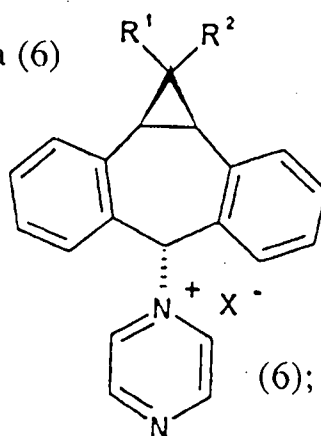


(5)

en el cual X es un grupo de residuos;

(b) reaccionar el compuesto de la formula (5)

en el cual X es un grupo de residuos; con pirazina para suministrar el compuesto de la formula (6)

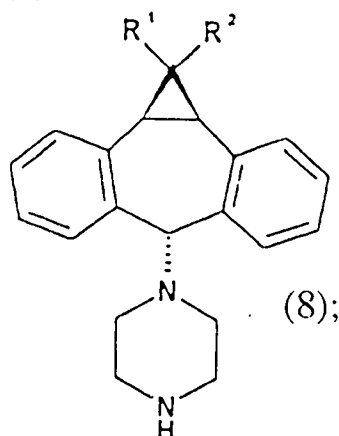


(6);

Edardo Calado

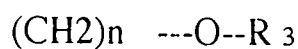
336
103

(c) reducir el compuesto de la formula (6) para suministrar el compuesto de la formula (8)



(d) Reaccionar el compuesto de la formula (8) con cualquiera de:

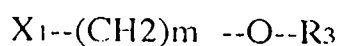
(di) O



(9)

en el cual R₃ es tal como fue definido y n es un número entero 1 o 2; o

(dii) un compuesto de halo de la formula (10)



(10)

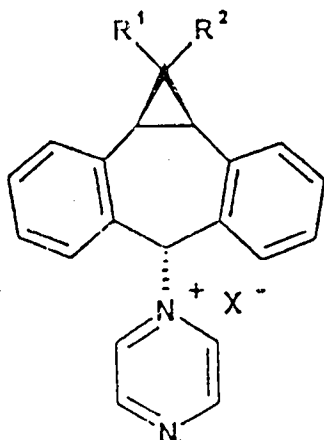
en el cual R₃ es tal como anteriormente se definió, X₁ es halo y m es 2, 3 o 4; y opcionalmente

Eduardo Calado

103

(e) puede formar una sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en la cual, el grupo de residuos es seleccionado de un grupo que consiste de Br, Cl, OMs y OTs.
3. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1 en el cual R1 y R2 son cada uno F y X es Br.
4. El proceso de acuerdo a la reivindicación 1, o 2, o 3 en el cual R3 es 5-quinolinilo.
5. El proceso de las reivindicaciones 4, en el cual la sal del compuesto de la formula (1) es una sal de trihidrocloruro.
6. Un proceso para preparar el compuesto de la formula (6)



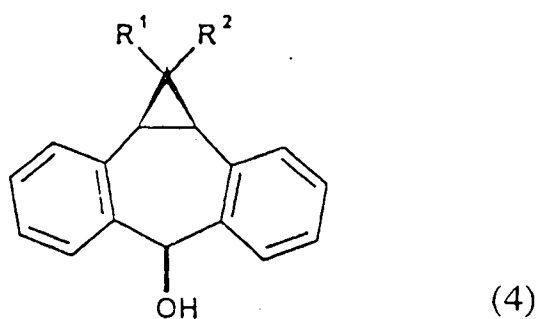
(6)

Edwards Caluso

330
105

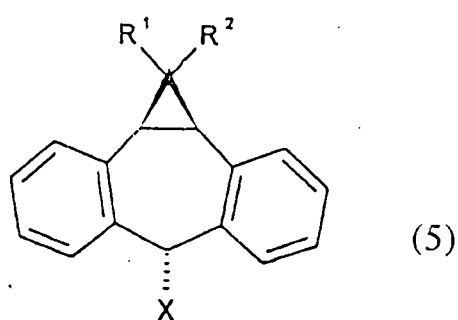
que consta de los siguientes pasos:

(a) reaccionar el compuesto de la formula (4)



con una fuente de nucleofilos para formar el compuesto de la formula (5)

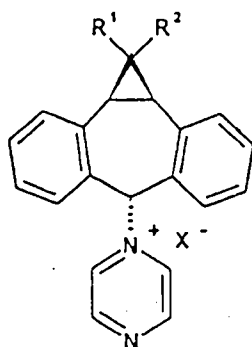
(b) reaccionar el compuesto de la formula (5)



en el cual X es un grupo residuo; con pirazina para formar el compuesto e la formula (6)

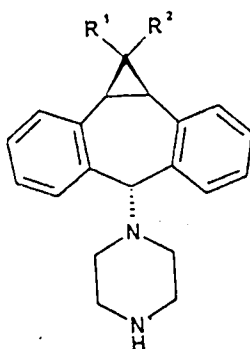
Eduardo Calzadilla

105



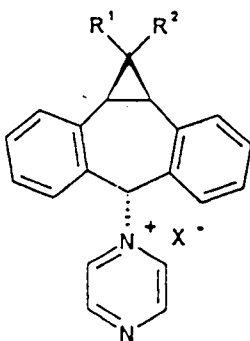
(6);

7. Un proceso de acuerdo a la Reivindicación 6 el cual a continuación consta de: reducir el compuesto de la formula (6) para suministrar un compuesto de la formula (8)



(8) ;

8. Un compuesto de la formula (6):



(6) ;

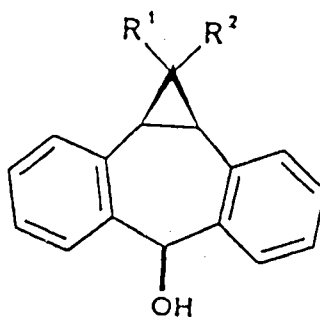
en el cual R1 y R2 son independientemente H, F, Cl, o Br y X es seleccionado de un grupo que consiste de I, Br, Cl, OMs, y OTs.

Edardo Calado

340
109

9. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 8 en el cual R1 y R2 son ambos F y X es Br.

10. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (4) :



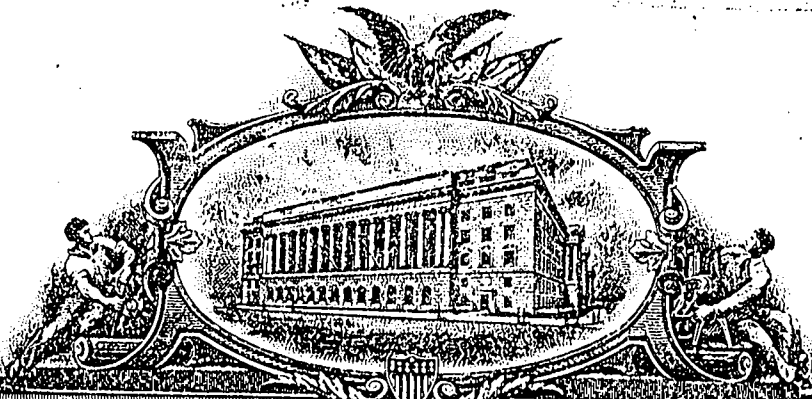
(4)

en un paso operacional el cual consiste en: reaccionar el dibenzosuberone en éter tri glicol dimetilo con litio trihaloacetato para producir un producto intermedio de 10, 11- (sustituido de manera opcional) metanodibenzosuberone y reducir dicho producto intermedio, en el cual ambas reacciones se realizan en un paso operacional.

Edwardo Calado

107

PA 239607



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

April 27, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/137,283

FILING DATE: June 03, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

FLORIAN SAMACHO & CO.

N. Williams
N. WILLIAMS

Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c)

Docket Number	P-11302	Type a plus sign (+) inside this box →	+
---------------	---------	---	---

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE NAME	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Huff	Bret	Eugene	Indianapolis, Indiana
LeTourneau	Michael	Edward	Indianapolis, Indiana
Wilson	Thomas	Michael	Speedway, Indiana

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

**PROCESS FOR PREPARING 10, 11-METHANO BENZOSUBERANE
DERIVATIVES**

CORRESPONDENCE ADDRESS

Eli Lilly and Company
Patent Division/D.C. 1104
Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285

STATE	IN	ZIP CODE	46285	COUNTRY	USA
-------	----	----------	-------	---------	-----

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒ Specification	Number of pages	43	☐ Small Entity Statement
☐ Drawing(s)	Number of Sheets		☐ Other (Specify)

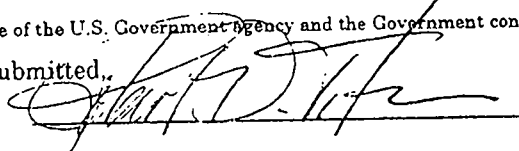
METHOD OF PAYMENT (check one)

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT (\$)	\$150.00
☒ The Assistant Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 05-0840		

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,
SIGNATURE 

Date 05/28/99

TYPED or PRINTED NAME ROBERT D. TITUS

REGISTRATION NO.
(if appropriate)

40,206

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT FILING ONLY

"Express Mail" mailing label number EL342589983US Date of Deposit 6-3-99
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C., 20231.

DANA Smith
Printed Name

Dana Smith
Signature

122 110
343

PROCESS FOR PREPARING
10,11-METHANOBENZOSUBERANE DERIVATIVES

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to the art of synthetic organic chemistry. The invention provides a process to prepare 10,11-methanodibenzosuberane derivatives. More specifically there is provided a process to prepare (2R)-anti-5-(3-[4-(10,11-difluoromethanodibenzosuber-5-yl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxypropoxy)quinoline trihydrochloride salt or other pharmaceutically acceptable salts. The invention also provides a novel intermediate in this same process.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Among the problems in cancer chemotherapy is the development of resistance to treatment regimens. Tumors that respond well to a particular drug or drugs initially, often develop a tolerance to the drug(s). This disease state, called multi-drug resistance, is

"Express Mail" mailing label number	EL342589983US
Date of Deposit	6-3-99
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.	
<u>Dana Smith</u> Printed Name	<u>Dana Smith</u> Signature

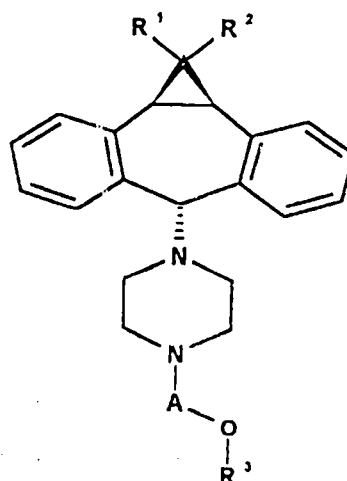
110

discussed in greater detail in Kuzmich and Tew, "Detoxification Mechanisms and Tumor Cell Resistance to Anticancer Drugs," particularly section VII "The Multidrug-Resistant Phenotype (MDR)," Medical Research Reviews, Vol. 11, No. 2, 185-217, particularly 208-213 (1991); and in Georges, Sharom and Ling, "Multidrug Resistance and Chemosensitization: Therapeutic Implications for Cancer Chemotherapy," Advances in Pharmacology, Vol. 21, 185-220 (1990).

U.S. patents 5,643,909 and 5,654,304, incorporated by reference herein, disclose a series of 10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberane derivatives useful in enhancing the efficacy of existing cancer chemotherapeutics and for treating multidrug resistance. (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluoromethanodibenzosuber-5-yl)piperazin-1-yl]-2-hydroxypropoxy}quinoline trihydrochloride is disclosed therein and is currently under development as a pharmaceutical agent. The present invention provides an improved process to prepare 10,11-methanodibenzosuberane derivatives, for example, (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluoromethanodibenzosuber-5-yl)piperazin-1-yl]-2-hydroxypropoxy}quinoline trihydrochloride. The process of the present invention is more efficient and adaptable to large scale processing than those previously employed. Advantages of the present process include, for example, improved stereoselectivity, purity and yield.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a process for preparing a compound of formula (1)



wherein A is $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHR}^a-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHR}^a-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ and R^a is OH;

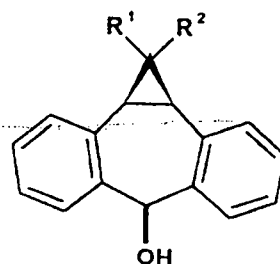
R^1 is H, F, Cl, or Br;

10 R^2 is H, F, Cl, or Br; and

R^3 is heteroaryl or phenyl, each optionally substituted with F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , or OCHF_2 ;

or the pharmaceutically acceptable salts thereof, comprising the steps of:

15 (a) reacting a compound of formula (4)

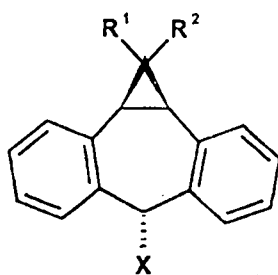


(4)

with a nucleophile source to form a compound of formula

20 (5)

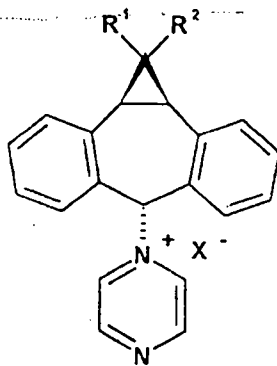
125
346
113



(5);

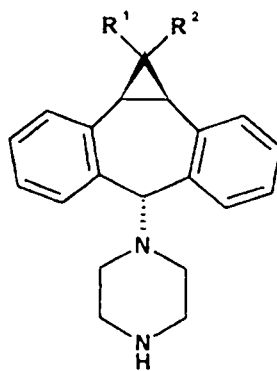
Wherein X is a leaving group;

(b) reacting a compound of formula (5) wherein X is a leaving group; with pyrazine to provide a compound of formula (6)



(6);

(c) reducing the compound of formula (6) to provide a compound of formula (8)



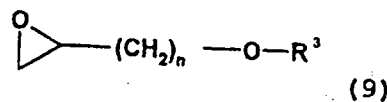
(8);

113

347
114

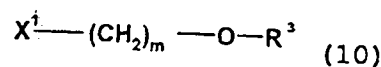
(d) reacting a compound of formula (8) with either:

(di) an epoxy compound of formula (9)



wherein R^3 is as defined, and n is an integer 1 or 2; or

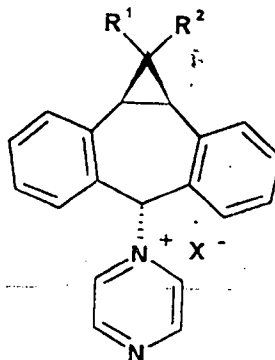
(dii) a halo compound of formula (10)



wherein R^3 is as defined above, X^1 is halo, and m is 2, 3 or 4; and optionally

(e) forming a pharmaceutically acceptable salt.

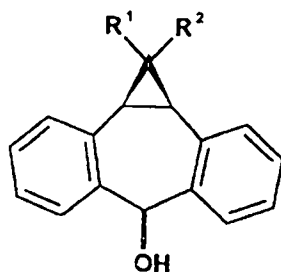
The present invention further provides a process for preparing the compound of formula (6)



comprising the steps of:

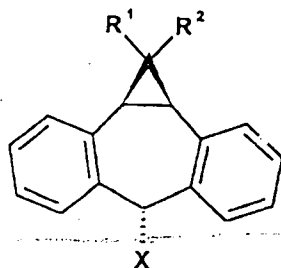
(a) reacting a compound of formula (4)

11A

126
348
115

(4)

with a nucleophile source to form a compound of formula (5)

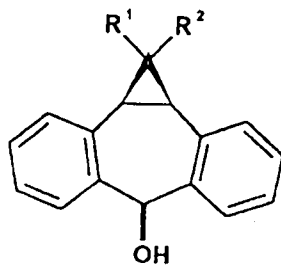


(5)

(b) reacting a compound of formula (5)

wherein X is a leaving group; with pyrazine.

The present invention also provides an improved process for preparing a compound of formula (4):



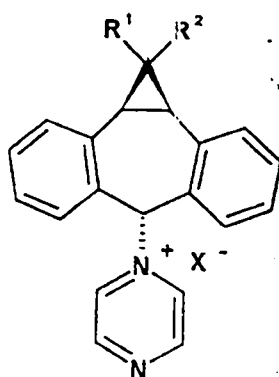
(4)

comprising: reacting dibenzosuberone with an alkali trihaloacetate to produce an intermediate 10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberone and reducing said intermediate, wherein both reactions are performed in one operational step.

115

116 ~~227~~
349

The present invention is also a compound of formula (6)



(6)

wherein R¹ and R² are independently H, F, Cl or Br and X is leaving group selected from the group consisting of Br, Cl, OMs, and OTs.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The terms and abbreviations used herein have their normal meanings unless otherwise designated. For example "°C" refers to degrees Celsius; "N" refers to normal or normality; "mmol" refers to millimole or millimoles; "g" refers to gram or grams; "d" refers to density, "min." refers to minutes, "mL" means milliliter or milliliters; "M" refers to molar or molarity; "HPLC" refers to high performance liquid chromatography; "mm" refers to millimeters; "cm" refers to centimeters; "nm" refers to nanometers; and "t_r" refers to retention time.

The term "halo" refers to halogen, for example, fluoro, bromo, chloro and iodo.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salt" refers to all non-toxic organic or inorganic salts. Illustrative inorganic acids which form suitable salts include hydrochloric, hydrobromic,

128
350
117

5 sulphuric, and phosphoric acid and acid metal salts such
10 as sodium monohydrogen orthophosphate, and potassium
hydrogen sulfate. Illustrative organic acids which form
salts include the mono-, di- and tricarboxylic acids.
15 Illustrative of such acids are for example, acetic,
glycolic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, glutaric,
fumaric, malic, tartaric, citric, ascorbic, maleic,
hydroxymaleic, benzoic, hydroxybenzoic, phenylacetic,
cinnamic, salicylic, 2-phenoxy-benzoic, and sulfonic
acids such as p-toluenesulfonic acid, methane sulfonic
acid and 2-hydroxyethane sulfonic acid. Such salts can
exist in either hydrated or substantially anhydrous form.

20 The term "alkyl" refers to a fully saturated
monovalent radical containing only carbon and hydrogen,
and which may be a cyclic, branched or straight chain
radical. This term is further exemplified by radicals
such as methyl, ethyl, t-butyl, pentyl, pivalyl, heptyl
and adamantyl.

25 The term "lower alkyl" refers to branched or
straight chain monovalent alkyl radical of one to six
carbon atoms, and optionally to a cyclic monovalent alkyl
radical of three to six carbon atoms. This term is
further exemplified by such radicals as methyl, ethyl, n-
propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, i-butyl (or 2-
methylpropyl), cyclopropyl-methyl, i-amyl, n-amyl, and
hexyl.

35 The term "alkylene" refers to a fully saturated
divalent radical containing only carbon and hydrogen, and
which may be a branched or straight chain radical. This
term is further exemplified by radicals such as
methylene, ethylene, n-propylene, t-butylene,

117

12/9
35
118

5 i-pentylene, and n-heptylene.

The term "lower alkylene" refers to a divalent alkyl radical of one to six carbon atoms. This term is further exemplified by such radicals as methylene, ethylene, n-propylene, i-propylene, n-butylene, t-butylene, i-butylene (or 2-methylpropylene), isoamylene, pentylene, and n-hexylene.

15 The term "aryl" refers to a phenyl or naphthyl group which may be optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of the group fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, nitro and difluoromethoxy.

20 The term "heteroaryl" refers to a monovalent aromatic carbocyclic radical having at least one hetero atom, such as N, O or S, within the ring, comprising such groups as quinolinyl, benzofuranyl, pyridyl, pyrazinyl, carbazolyl, norharmanyl, harmanyl, indazolyl, 5-nitroindazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, anthranilyl, lutidinyl, collidinyl, acridinyl and isoquinolinyl. The heteroaryl group may optionally be substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, cyano, nitro and difluoromethoxy.

35 "Optional" or "optionally" means that the subsequently described event or circumstance may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not.

118

130
382
119

5 The term "leaving group" as used herein refers to a group cleavable from the substrate molecule during a reaction step and comprises a halo group, sulfonates (e.g., mesylate (OMs) or tosylate (OTs)) and the like known in the art as leaving groups.

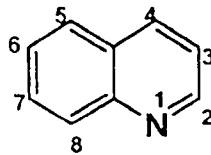
10 The term "nucleophile source" as used herein describes a group capable of effecting a nucleophilic substitution on an alcohol. Such groups include halogenic acids such as HCl, HBr or HI and sulfonic acids, sulfonic anhydrides or sulfonic acid halides e.g., methanesulfonic acid chloride.

15 As used herein the terms "5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-one," and "dibenzosuberone" are synonymous.

Preferred embodiments of the invention:

25 A 1-(aryloxy or heteroaryloxy)-2,3-epoxypropane or a 1-(aryloxy or heteroaryloxy)-3,4-epoxybutane, or an aryloxy- or heteroaryloxyalkyl halide, and a 1-[10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuber-5-yl] piperazine are combined to give the corresponding 10,11-methanodibenzosuberane derivative of Formula (1).

30 A preferred embodiment of this invention is one where the R³ group is the "5-quinolinyl" group, and is represented by the structure:



388
120 137

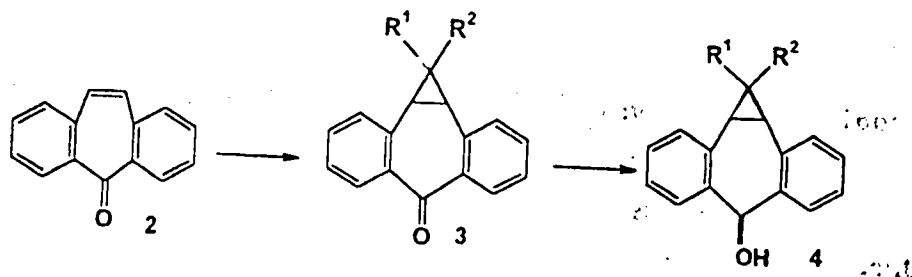
5 with a point of attachment at the 5-position counting from the nitrogen atom and used synonymously with the term "5-quinolyl."

10 Preferred are the processes according to the invention for preparing compounds of Formula (1) where R^1 and R^2 are fluoro. Also preferred are the processes according to the invention for preparing compounds of formula (1) where A is 2-hydroxypropylene and R^3 is 5-quinolyl. Further preferred are those processes which
15 combine the above-mentioned features.

Most preferred is the process according to the invention for preparing the compound (2R)-5-[3-[4-(10,11-difluoromethanodibenzosuber-5-yl)piperazin-1-yl]-2-hydroxypropoxy}quinoline.
20

A preferred aspect of the invention is a procedure as shown in scheme 1, to afford 10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuberol in a
25 single operational step from dibenzosuberone.

scheme 1



30 This embodiment of the invention allows preparation of the 10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuberol compound of formula (4) in one operational step (combined preparation). U.S.

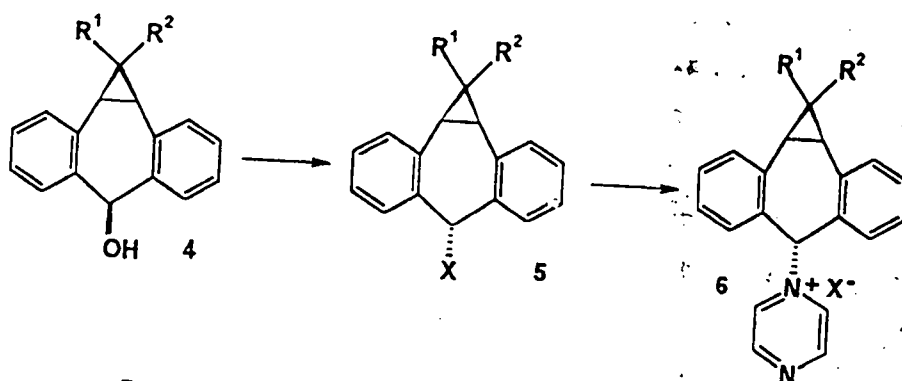
132
384
121

patent 5,654,304 teaches a step-wise preparation of the 10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberol, beginning with preparation and isolation of 10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberone from dibenzosuberone (2) in diglyme and sodium trihaloacetate (e.g., sodium chlorodifluoroacetate) in diglyme at a temperature of 160°C to 165°C followed by reduction of the intermediate 10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberone (3) to afford the corresponding 10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberol. The present invention provides the advantage of efficiency, ease of processing, reduced cost of manufacture and a more environment-friendly process over the teaching of U.S. patent 5,654,304. These advantages are made possible by the use of, and increased solubility of lithium trihaloacetate salt. The higher reaction concentration incident to increased solubility of the lithium salt and reduction in solvent volumes compared to prior art provide increased throughput and reaction rate. These advantages are also made possible by the higher reaction temperature made possible by the use of triglyme, which also enhances the rate of reaction.

A second embodiment of this invention provides a process for preparing the anti isomer of the novel 10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberol pyrazinium salt compound of formula (6). This embodiment of the invention is illustrated in scheme 2 below:

121

scheme 2



In this embodiment the 10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberol compound of formula (4) is reacted with a nucleophile source such as a strong acid, for example hydrogen bromide, hydrogen chloride or methanesulfonic acid. The incipient hydronium ion is displaced *in-situ* with the nucleophilic conjugate base of the acid such as the bromide ion or chloride ion or methanesulfonate ion to form the compound of formula (5) where X is bromide, chloride, or methanesulfonate. The sulfonate ester analogs of (5) may be preferably accessed by the use of the corresponding sulfonic acid anhydride or sulfonic acid halide. The compound of formula (5) is reacted with pyrazine to form the compound of formula (6). The compound of formula (6) is novel and is a further embodiment of this invention.

Dibenzo[5.1.0]bicyclooctadiene derivatives, as well as derivatives of related ring systems have been found to form stable carbocations. It has been reported that treatment of 2,3,5,6-dibenzo-4-hydroxy[5.1.0]bicycloocta-2,5-diene with fluorosulfuric acid at -78°C or sulfuric acid at room temperature provided solutions of the corresponding dibenzohomotropylium ion, which was characterized by NMR (see Childs, R.F.; Brown, M.A.; Anet, F.A.L.; Winstein,

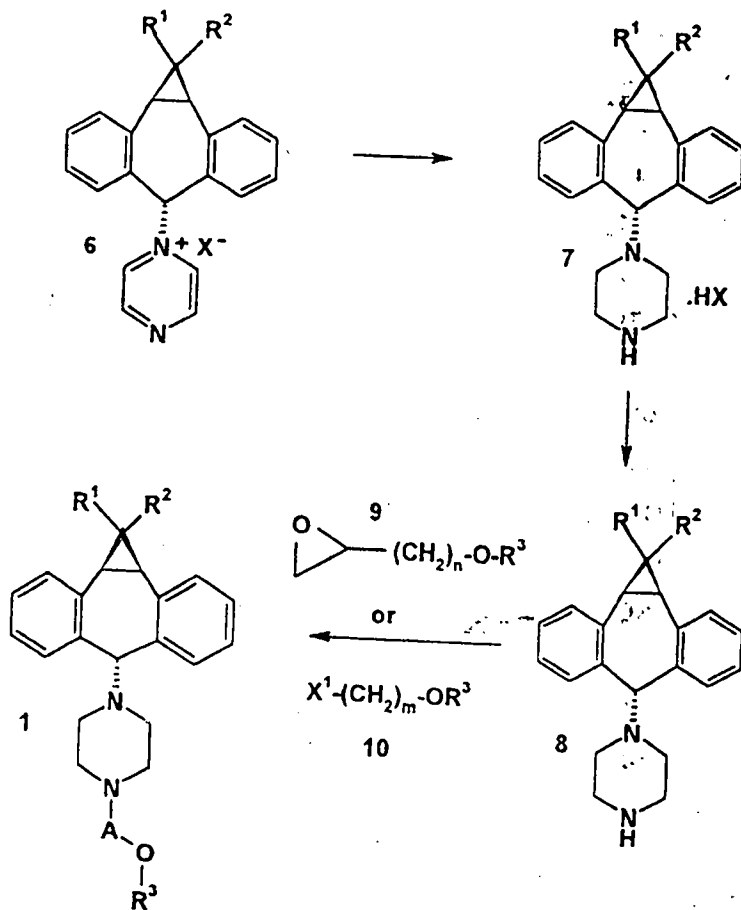
123 133
356

- 5 S. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 2175. See also: Berti,
G. J. Org. Chem. 1957, 22, 230. Looker, J.J. J. Org.
Chem. 1968, 33, 1304.) Typically, nucleophilic reactions
at the benzylic position in these systems will proceed
primarily by a S_N1 -type mechanism, giving rise to mixtures
10 of *syn* and *anti* products via a carbocation intermediate.
The present invention, however, provides the *anti* bromide
analog of (5) which is obtained as the exclusive product
in good yield from *syn* alcohol precursor (4). The
corresponding *anti* alcohol also gave rise to the *anti*
15 bromide analog of (5) exclusively under the same
bromination conditions. General teachings on
halogenation or sulfonation of alcohols are given in
reference texts such as March, J., Advanced Organic
Chemistry, 3rd edition, 1985, John Wiley and Sons, New
20 York, New York, and Larock R. C., Comprehensive Organic
Transformations, 1989 VCH Publishers, New York, New York.

The 10,11-(optionally substituted)
dibenzosuberylhalide or sulfonate (5) obtained as
25 described above is then reacted with pyrazine in a
suitable solvent, such as dichloromethane, to form the
pyrazinium salt compound of formula (6). Nucleophilic
reactions of nitrogen-containing aromatic heterocycles,
particularly pyrazine, with bromide analog of (5), result
30 in exclusive formation of *anti* quaternary salts, for
example the pyrazinium salt compound of formula (6).

A third embodiment of this invention is
35 represented by scheme 3 below;

Scheme 3



This embodiment of the invention, utilizes the 10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberyl pyrazinium salt compound of formula (6) obtained from the processes of the invention as described above. In this embodiment the 10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberyl pyrazinium salt compound of formula (6), is reduced using conditions capable of reducing the pyrazine ring to afford the piperazine compound of formula (8). Reduction of the pyrazinium salt compound of formula (6) can be accomplished by hydrogenation or metal hydride reductions, for example lithium tetrahydroaluminum hydrides, sodium borohydride and other similar reducing

135-25
350

5 agents known to one skilled in the art. Preferred
reducing agents for the purpose of this invention include
lithium borohydride and sodium borohydride. The
reduction using lithium or sodium borohydride is
typically aided by the addition of trifluoroacetic acid.
10 The reduction product is typically isolated as the acid
salt by treatment of the product solution with
concentrated aqueous or anhydrous acid, for example
concentrated hydrochloric acid. Reductions of pyrazinium
salts and pyridinium salts have been reported in the
15 literature. See for example, Dykstra, S.J.; Minielli,
J.L.; Lawson, J.E. J. Med. Chem. 1973, 16, 1015. Bugle,
R.C.; Osteryoung, R.A. J. Org. Chem. 1979, 44, 1719.
Ashcroft, W.R.; Joule, J.A. Heterocycles 1981, 16, 1883.

20 The 10,11-(optionally substituted)methano
dibenzosuberylpiperazine acid salt (7) is neutralized to
afford the free base compound of formula (8) employing an
inorganic base such as sodium hydroxide, sodium
carbonate, bicarbonate, potassium carbonate and the like.
25 Most preferred is the use of powdered potassium carbonate
in protic solvents such as ethanol. One skilled in the
art is aware that aqueous inorganic bases may also be
employed. Furthermore, one skilled in the art can
appreciate that mild organic bases, such as
30 triethylamine, may also be employed to effect this
neutralization.

The compound of formula (8) is reacted with
either the compound of formula (9) or the compound of
35 formula (10) to afford the compound of formula (1).
Preparation of compounds of formula (8) and (9) are
described in U.S. patents Nos. 5,643,909 and 5,654,304,
incorporated herein by reference. The use of the

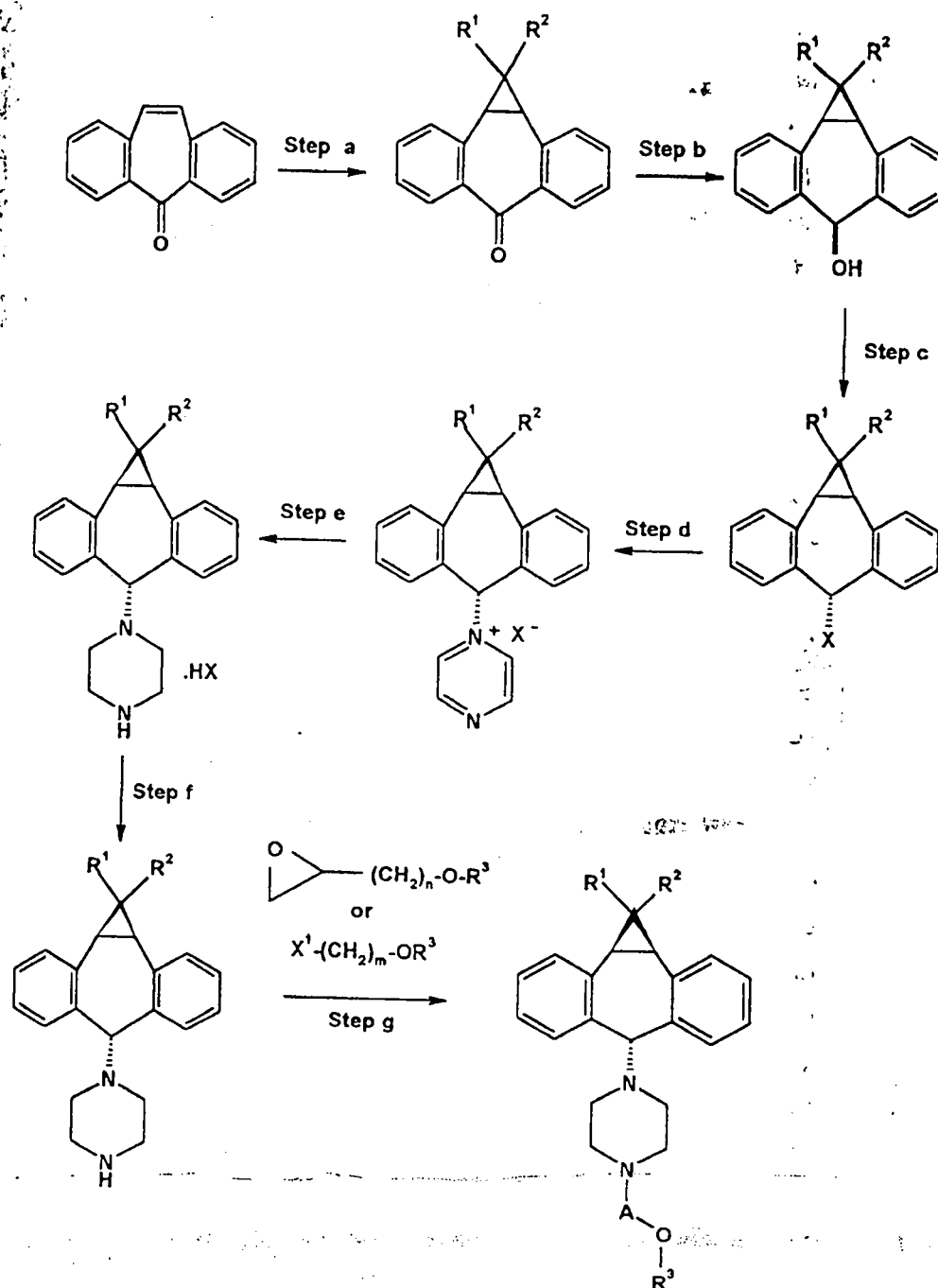
125

136
126
358

5 compounds of formula (8) wherein R³ is the quinolinyl group is preferred. Most preferred is the use of compounds of formula (8) wherein the group R³ is the 5-quinolinyl group. Improved procedures for preparing the preferred embodiment of compound (8) wherein R³ is the 5-quinolinyl group are disclosed *infra* in this application. The compound of formula (1) may be optionally reacted with a pharmaceutically acceptable acid to form the acid salt. Preferred acids include hydrogen chloride, hydrogen bromide, sulfuric acid, camphorsulphonic acid and the like.

20 Another preferred aspect of the invention provides a procedure that combines steps (c) and (d) of scheme 4 to afford 1-[10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuber-5-yl]-pyrazinium salt (formula (6)) in a single operational step from the 1-[10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuberol (4).

Scheme 4



The compounds of formula (1) may be prepared according to the following steps as illustrated in Scheme 4 above, which incorporates the various embodiments of

138
128
369

5 this invention. For example, in scheme 4, steps (a) and
(b) encompass a first embodiment, steps (a) through (d)
encompass a second embodiment and steps (a) through (g)
encompass a third embodiment of this invention wherein
all embodiments have been described supra. The starting
10 material for the purpose of this invention is 5H-
dibenzo[a,d]cyclohepten-5-one (dibenzosuberone), which
is commercially available, e.g., from Aldrich Chemical
Company, Milwaukee, Wis. Other reactants are likewise
commercially available or may be readily prepared by
15 those skilled in the art.

Step (a): A solution of an alkali
trihaloacetate (such as sodium chlorodifluoroacetate,
methyl trichloroacetate, ethyl trifluoroacetate;
20 depending upon the desired substituents for R¹ and R²) in
a solvent (such as diglyme, benzene, or petroleum ether)
is added over a period of 4 to 8 hours (preferably 6
hours) to a solution of dibenzosuberone (for example in
diglyme) with stirring and under nitrogen while
25 maintaining the reaction temperature at 160-165 °C.
(Other reaction temperatures may be employed depending
upon the reactants used, as described in Coyne and Cusic,
"Aminoalkyldibenzo[a,e] cyclopropa[c]cycloheptene
Derivatives. A Series of Potent Antidepressants," J.
30 Med. Chem., 1974, Vol. 17, No. 1, 72-75). The reaction
mixture is brought to room temperature, then poured into
water and extracted (e.g., with ether). The desired
10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberone is
isolated and purified by conventional means, for example,
35 the organic (e.g., diethyl ether or pentane) phase is
washed with water, dried (e.g., over Na₂SO₄), evaporated,
and the residue is recrystallized (e.g., from ethanol,
and optionally again, e.g., from acetone/hexane).

129 139
362

Alternatively, 10,11-methanodibenzosuberone compounds where R^1 and R^2 are not identical, such as H and Cl, respectively, can be prepared as described by Coyne et al., *supra*. The compound of formula (2) where R^1 and R^2 are both hydrogen can be prepared as described in Coyne and Cusic, et al., *supra*.

Step (b): A solution of the 10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberone in a solvent (e.g., THF/methanol) is cooled (e.g., in an ice bath) and a reducing agent, preferably lithium borohydride or sodium borohydride, sufficient to effect reduction is added in portions. The reaction mixture is allowed to come to room temperature and stirred for 1 to 5 hours (preferably 2 hours), then poured into water. The product is isolated (e.g., by filtration) and purified by conventional means (e.g., washed with water and dried) to give the corresponding 10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuberol of formula 3. Other hydride reducing agents, including chiral and achiral reducing agents and controlled hydrogenations should effect this reduction.

Combined Steps (a) and (b) Procedure: To a solution of 5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-one (dibenzosuberone) in triethylene glycol dimethyl ether heated to 180 °C to 210 °C is slowly added chlorodifluoroacetic acid, lithium salt in ethylene glycol dimethyl ether. The ethylene glycol dimethyl ether is distilled from the reaction as the salt addition proceeded. After the dibenzosuberone has been consumed as determined by analytical methods known to one skilled in the-art, the reaction is cooled to ambient temperature

129

140130
263

5 and then combined with a mixture of ethyl acetate and
diatomaceous earth. The solids are removed by filtration
and washed with ethyl acetate. The washes and filtrate
are combined and the ethyl acetate removed by
concentration under vacuum. The concentrate is cooled to
10 15-30 °C, followed by addition of sodium borohydride or
lithium borohydride solution. After stirring for 2 h the
reaction is quenched by careful addition of a solution of
conc. HCl in methanol-water (approximately 5-20%). The
suspension is stirred for 30 min and the crude product
15 is collected by filtration. The filter cake is washed
with 1:1 methanol-water and dried to a dark brown solid.
The crude product is then slurried in methylene chloride,
filtered and dried to afford syn-10,11-(optionally
substituted)methanodibenzosuberol.

20 Step (c): A solution of the 10,11-(optionally
substituted) methanodibenzosuberol in a solvent (e.g.,
heptane) is cooled (e.g., in an ice bath) followed by
addition of a source of a leaving group, such as a
25 hydrogen halide or, methanesulfonic acid chloride or the
like. Bromination, for example, is effected by the
addition of hydrogen bromide while maintaining a
temperature of 30 °C to 100 °C, for 2 to 5 hours,
preferably 4 hours. The reaction mixture is evaporated
30 to dryness, affording the corresponding 5-bromo-10,11-
(optionally substituted) methanodibenzosuberane. The use
of hydrogen bromide is preferred over other halogenating
agents such as hydrogen chloride or thionyl chloride to
afford the anti-stereoisomer preferentially. The 5-halo-
35 10,11-difluoromethanodibenzosuberane may, without further
purification, be reacted with pyrazine. Alternatively
the anti-isomer of the corresponding 5-halo-10,11-
(optionally substituted)methanodibenzosuberane may be

130

5 purified and isolated before being subjected to treatment
with pyrazine. The use of trifluoromethanesulfonic acid
chloride or p-toluene sulfonic acid chloride or
corresponding anhydride affords the corresponding
compound of formula (5) where X is trifluoromethane or p-
10 toluene sulfonate ester.

Step (d): The reaction of the anti 5-halo-
10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberane
compound of formula (5) or its sulfonate analog, with
15 pyrazine is with or without solvent. Preferred solvents
include dimethyl sulfoxide, dimethyl sulfoxide/methylene
chloride, methylene chloride, ethyl acetate,
tetrahydrofuran. The reaction mixture is evaporated to
dryness and the desired anti-1-[10,11-(optionally
20 substituted)methanodibenzosuber-5-yl]-pyrazinium salt
compound of formula (6) may be isolated and purified.

Combined Steps (c) and (d): The steps of
forming the 5-halo-10,11-(optionally substituted)
25 methanodibenzosuberane or its sulfonate analogs of
formula (5) and subsequently forming the 1-[10,11-
(optionally substituted)methanodibenzosuber-5-
yl]pyrazinium salt (formula 6), can be combined into one
operational step by distillative solvent exchange
30 following formation of the 5-halo-10,11-(optionally
substituted)methanodibenzosuberane or its sulfonate
analog, and followed by addition of pyrazine.

Step (e): Preferably the anti-1-[10,11-
35 (optionally substituted) methanodibenzosuber-5-
yl]pyrazinium salt of formula (6) is reduced to the desired
piperazine compound of formula (8) with, for example, a
hydride reducing agent (sodium borohydride, lithium

142
365
132

5 borohydride or the like capable of effecting the desired reduction). The reaction mixture may be treated with, for example, hydrogen chloride or hydrogen bromide to form the corresponding salt compound of formula (7) for ease of isolation as the crystalline salt. It should be noted that
10 one skilled in the art may perform a controlled hydrogenation or utilize other reducing agents such as chiral reducing agents, biocatalytic reductions or other methods known in the art to effect reduction of the pyrazinium salt to the piperazine compound of formula (8).

15 Step (f): A solution of the anti-1-[10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuber-5-yl]piperazine acid salt of compound (7) and potassium hydroxide in a solvent (e.g., aqueous ethanol, or aqueous
20 propanol, or isopropanol) is refluxed for 0.5 to 2 hours (preferably 1 hour), then cooled. The cooled reaction mixture is concentrated, diluted with water, extracted (e.g., with ethyl acetate), dried (e.g., over K_2CO_3), and the organic phase is evaporated to give the corresponding
25 anti-1-[10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuber-5-yl]piperazine compound of formula (8).

3 Combined Steps (f) and (g): The desired compound of formula (1) can be prepared by performing the processes of steps (f) and (g) of scheme (4) sequentially or in one operational step according to the methods of this invention. Alternatively the compound (7) product of this invention can be utilized to prepare compounds of
35 formula (1) according to the examples and methods known in the art, (e.g. the methods described in U.S. patent 5,654,304).

132

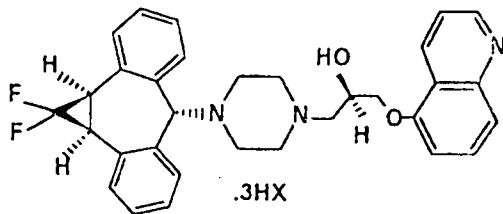
368
133

5 For example, a suspension of anti-1-[10,11-
(optionally substituted)methanodibenzosuber-5-
yl]piperazine acid salt of compound of formula (7) and
powdered sodium carbonate in N,N-dimethylformamide or
aqueous sodium hydroxide or the like is stirred at
10 ambient temperature for 1 to 3 hours, preferably 1 hour.
(2R)-1-(5-quinolinyloxy)-2,3-epoxypropane compound of
formula (9) is added and the reaction mixture is heated
to 40 °C to 100 °C, preferably 65 °C for 10 to 30 hours,
preferably 19 hours. Temperature and time may vary
15 depending on reagents utilized. HPLC analysis is
utilized to indicate total consumption of the piperazinyl
compound of formula (8). The mixture is allowed to cool
to room temperature, filtered through a plug of silica
gel, and eluted with ethanol. The filtrate is
20 concentrated and heated to 65 °C with stirring. A
solution of HCl in ethanol is added drop-wise over 10
minutes and the resultant product solution is seeded,
causing the trihydrochloride salt to precipitate. The
mixture is cooled to ambient temperature and stirred for
25 2 hours. The precipitate is filtered, washed with
ethanol, and dried *in vacuo* at 50 °C to give the crude
trihydrochloride salt which can be further purified by
recrystallization from methanol/ethyl acetate to provide
in the case where R¹ and R² are each fluorine, the
30 compound (2R)-anti-1-[4-(10,11-difluoromethano-10,11-
dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-
3-quinolin-5-yloxy)-propan-2-ol trihydrochloride.
It should be understood that one of skill in the art may
react the compound of formula 8 directly with the
35 compound of formula 9 or formula (10) to obtain the
compound of formula 1.

133

144
134
369

A most preferred embodiment of this invention comprises the preparation of (2R)-anti-5-(3-[4-(10,11-difluoromethanodibenzosuber-5-yl)piperazin-1-yl]-2-hydroxypropoxy)quinoline acid salt (1b),



(1b);

where HX is an acid selected from the group comprising of hydrogen chloride, hydrogen bromide, methane sulfonic acid, camphorsulfonic acid, p-toluene sulfonic acid, and sulfuric acid.

Optional Preparation of Salts of Formula (1)

The compounds of formula (1) can be converted to the corresponding acid addition salts. The conversion is accomplished by treatment with a stoichiometric amount of an appropriate acid, such as hydrochloric acid (e.g., 3 molar equivalents to form the trihydrochloride salt). Typically, the free base is dissolved in a polar organic solvent, such as methanol or ethanol, and the acid is added in water, methanol or ethanol. The temperature is maintained at 0 °C to 50 °C. The corresponding salt precipitates spontaneously or can be brought out of solution with a less polar solvent.

The acid addition salts of the compounds of formula (1) can be decomposed to the corresponding free base by treatment with an excess of a suitable base. Suitable bases include for example, ammonia and sodium

139

135
368

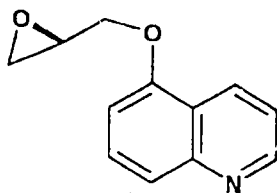
5 bicarbonate, typically in the presence of an aqueous solvent, and at a temperature between 0 °C and 50 °C. The free base is isolated by conventional means, such as extraction with an organic solvent.

10 Examples

The following preparations and example(s) are illustrative only and are not intended to limit the scope of the invention in any way.

15 Preparation 1

(R)-1-(5-Quinolinyloxy)-2,3-epoxypropane



A mixture of 5-hydroxyquinoline (5.60 g, 38.6 mmol), (R)-glycidyl nosylate (10.0 g, 38.6 mmol), powdered potassium carbonate (11.7 g, 84.9 mmol), and N,N-dimethylformamide (100 mL) was stirred at ambient temperature until HPLC analysis (40% acetonitrile/60% of a 0.5% aqueous ammonium acetate solution, 1 mL/min, 1 = 230 nm, Zorbax RX-C8 25 cm x 4.6 mm column) indicated complete disappearance of glycidyl nosylate (approximately 6 hours). The reaction mixture was filtered through paper and the filter cake was washed with 200 mL of a 3:1 mixture of MTBE and methylene chloride. The filtrate was washed with 200 mL of water and the aqueous layer was extracted four times with 100 mL of 3:1 MTBE/ methylene chloride. The combined organic layers were dried over 30 grams of magnesium sulfate and the dried solution was then stirred with 50 grams of basic alumina for 30 minutes. The alumina was removed by filtration and the filter cake was washed with 200 mL of

135

136
365

3:1 MTBE/methylene chloride. The filtrate was concentrated to a volume of 100 mL. 300 mL of MTBE was added, and the solution was again concentrated to 80 mL. After heating to 50 °C, the solution was treated with 160 mL of heptane drop-wise over 15 minutes, allowed to cool to 40 °C, and seeded, causing the formation of a crystalline precipitate. The mixture was stirred for two hours at ambient temperature and then at 0-5 °C for an additional 2 hours. The crystals were filtered, washed with cold heptane, and dried to provide 5.68 g (73.2%) of (2R)-1-(5-quinolinyloxy)-2,3-epoxypropane as white needles, mp 79-81 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -36.4° (c 2.1, EtOH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.83 (dd, $J = 4.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 4.10 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.5$ Hz, 4.1 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.90 (m, 1H).

Preparation 2

1-(4-Benzofurazanyloxy)-2,3-epoxypropane

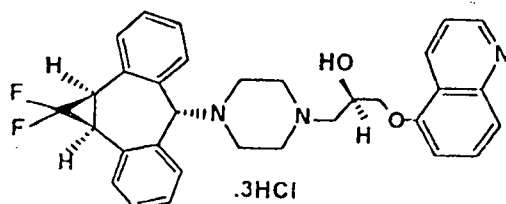
Sodium hydride (620 mg; 60% oil dispersion) was added in portions to benzofurazan-4-ol (1.74g) in dimethylformamide (30 mL). The mixture was heated at 50 °C. for 30 min. Epibromohydrin (1.6 mL) was added and the mixture was heated at 60 °C for 2 hours. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel (50% ethyl acetate/hexane) to give 1-(4-benzofurazanyloxy)-2,3-epoxypropane (1.6 g), mp 75 °C.

136

137

Example 1

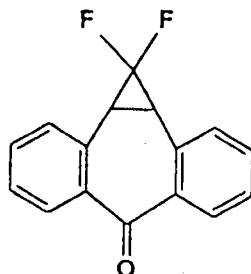
Preparation of (2R)-anti-1-[4-(10,11-difluoromethano-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-3-quinolin-5-yloxy)-propan-2-ol trihydrochloride



Preparation of the above compound is exemplified in the following preparative steps.

Step a

10,11-Difluoromethanodibenzosuberone



A solution of sodium chlorodifluoroacetate (350 g) in diglyme (1400 mL) was added dropwise over 4 to 8 hours, preferably over 6 hours, to a solution of dibenzosuberone (25 g) in diglyme (500 mL), with overhead stirring and under nitrogen, maintaining the reaction temperature at 160-165 °C. Heating was continued until the dibenzosuberone was satisfactorily consumed (90-100%) as determined by analytical techniques such as Gas Chromatography or Thin Layer Chromatography known to one skilled in the art. The reaction mixture was then

137

1498
371
138

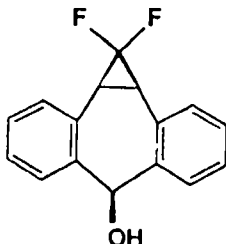
5 cooled to room temperature, poured into water (1.8 L) and extracted with ether (1.8 L). The organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , and evaporated. The residue was recrystallized from ethanol, then from acetone/hexane to give 14 g of 10,11-

10 difluoromethanodibenzosuberone, mp 149.6 °C. Flash chromatography of the combined mother liquors on silica gel, eluting with 20% acetone/hexane, gave an additional 6.5 g of the desired material.

15 Gas Chromatography (GC) Conditions: Column JW Scientific DB-1, Initial Temperature 150 °C for 5 min, 10 °C/min ramp, Final temp 250 °C for 5 min. t_R : desired product, 11.5 min; starting material, 12.3 min.

20 Step b

10,11-Difluoromethanodibenzosuberol



A solution of 10,11-

25 difluoromethanodibenzosuberone (20.4 g) in THF/MeOH (1:2, 900 ml) was cooled in an ice bath. Sodium borohydride (12 g) was added in portions. The cooling bath was removed, the reaction mixture was stirred

at ambient temperature for 2 hours, and poured into water. The product was filtered off, washed with water,

30 and dried to give 20 g of syn 10,11-

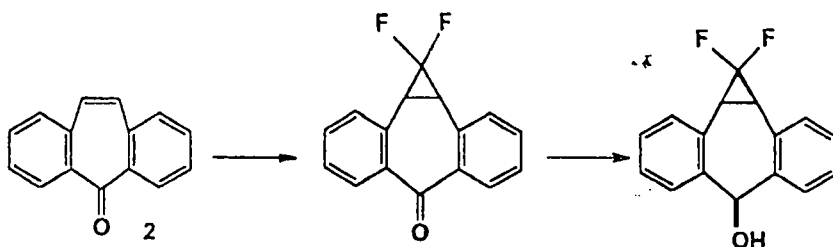
difluoromethanodibenzosuberol, mp 230.1-230.6 °C.

138

149
378
139

Optional Combined Steps (a) and (b)

(10,11-Difluoromethanodibenzosuberol)



To a solution of 103.1 g (0.500 mol) of dibenzosuberone (2) in 515 mL of triethylene glycol dimethyl ether heated to 180 °C was added, over 7 hours, 293.3 g (2.15 mol) of chlorodifluoroacetic acid lithium salt (as a 53 % by weight solution in ethylene glycol dimethylether). The ethylene glycol dimethylether was allowed to distill from the reaction as the salt addition proceeded. The GC analysis of an aliquot indicated that all of the dibenzosuberone had been consumed. The reaction was cooled to ambient temperature and then combined with 400 mL of ethyl acetate and 75 g of diatomaceous earth. The solids were removed by filtration and washed with 300 mL of ethyl acetate. The washes and filtrate were combined and the ethyl acetate was removed by concentration under vacuum leaving 635 g of dark liquid. The dark liquid was cooled to 18 °C and to this was added, over 15 min, 6.62 g (0.175 mol) of sodium borohydride (as a 12% by wt solution in 14 M NaOH). After stirring for 2 h the reaction was quenched by careful addition of 900 mL of a 1:3.5:4.5 solution of conc. HCl-methanol-water. The suspension was stirred for 30 min and the crude product was collected by filtration, washed with 600 mL of 1:1 methanol-water and dried to 126.4 g of dark brown solid. The crude product was slurried with 600 mL of methylene chloride, washed twice

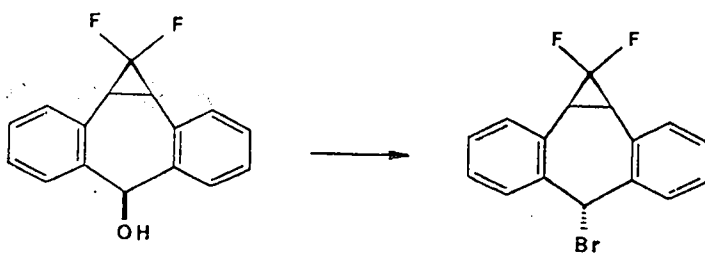
139

- 5 with 150 mL portions of methylene chloride, and dried to 91.6 g (71%) of 1-[10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberol (4) as a solid.

- 10 Gas Chromatography (GC) Conditions: Column JW Scientific DB-1, Initial Temperature 150 °C for 5 min, 10 °C/min ramp, Final temp 250 °C for 5 min. t_R : intermediate, 11.5 min; desired product (alcohol), 11.9 min; starting material, 12.3 min.

15 Step c

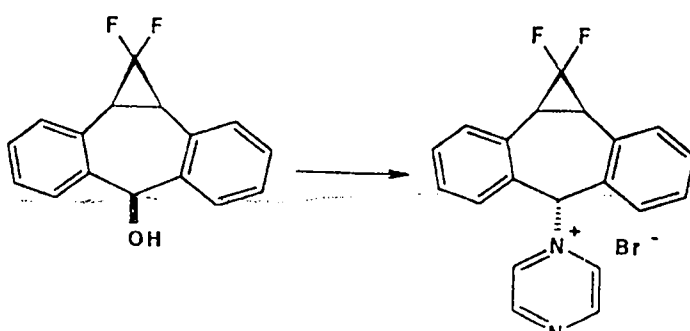
5-bromo-10,11-difluoromethanodibenzosuberane



- 20 A slurry of the 10,11-difluoromethanodibenzosuberol (3.0 g, 11.6 mmol, 1.0 equiv.) in heptane (24 mL) was treated with 48% HBr (1.58 mL, 14.0 mmol, 1.2 equiv.) and the reaction was heated at reflux with vigorous stirring for 2.5 hr. Solvent was then removed by
25 atmospheric distillation (bp 95 - 98 °C) until c.a. 9 mL of distillate was collected. The reaction was cooled and treated with EtOAc (15 mL), Na₂SO₄ (1.5 g) and activated charcoal (750 mg). The mixture was stirred at RT for 15 min and filtered through hyflo. The filter cake was washed with
30 50:50 EtOAc:heptane (3 X 3 mL) and the filtrate was concentrated in vacuo to provide the product as a crystalline solid, mp 119 °C (3.46 g corr., 93%): ¹HNMR (500 MHz CDCl₃) δ 7.20-7.41 (8H, m), 5.81 (1H, s), 3.41 (2H,

- 5 d, $J = 12.5$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz CDCl_3) δ 141.3, 141.2, 133.5, 130.1, 129.8, 128.3, 128.2, 112.9, 110.6, 110.5, 108.3, 53.6, 30.2, 30.1, 30.0. Anal. Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrF}_2$: C, 59.84; H, 3.45. Found: C, 60.13; H, 3.50.

10 Combined Steps (c) and (d)
anti-1-[10,11-difluoromethanodibenzosuber-5-yl]-
pyrazinium Hydrobromide salt



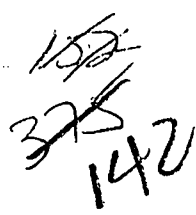
- 15 A stirred slurry of the 10,11-difluorodibenzo-
methanosuberol (56.2 g of 91.8 wt%, or 51.6 g corr., 0.2
mol) in heptane (420 mL) was treated with 48% HBr (27.2
mL, 0.24 mol, 1.2 equiv.) and the thick slurry was heated
at reflux with vigorous stirring. After 1.5 hr at
reflux, the solvent was removed by atmospheric
20 distillation to provide approximately 50% concentration.
The reaction was cooled and diluted with EtOAc. Activated
charcoal and Na_2SO_4 were added. After stirring at RT for
1 hour, the mixture was filtered through a pad of hyflo
and the filter-cake was rinsed with 50:50 EtOAc:heptane.
25 The filtrate was concentrated by vacuum distillation.
The residue was diluted with EtOAc (200 mL) and
concentrated in vacuo until ~200 mL of distillate was
collected. The residue was diluted to 100 mL with EtOAc
and treated with pyrazine (48.0 g, 0.6 mol, 3.0 equiv)
30 and DMSO (50 mL), resulting in an endotherm to 6 °C. The
solution was warmed to 30-32 °C and stirred for 18 hours.

- ~~152~~
~~375~~
142

~~152~~
~~375~~
142

~~152~~
~~375~~
142

~~152~~
~~375~~
142



376 143
143

5 A stirred slurry of the pyrazinium salt of
formula (6) (10.0 g, 24.9 mmol) in EtOAc (50 mL) was
treated directly with NaBH₄ (2.07 g, 54.8 mmol, 2.2 equiv)
and the slurry was cooled to 15 °C (cold-water bath).
Trifluoroacetic acid (6.34 mL, 82.3 mmol, 3.30 equiv) was
10 added drop-wise over a 15 minute period with the reaction
temperature maintained between 22 and 25 °C during
addition with periodic cooling (cold-water bath). Upon
completion of addition, the reaction was allowed to stir
at ambient temperature for 1.5 hours. At this time the
15 reaction was cooled to 10 °C and quenched by cautious
addition of 2.5 M NaOH (50mL). The mixture was stirred
at room temperature for 15 minutes and the layers were
separated. The organic phase was washed with 2.5 M NaOH
(2 X 50 mL), 50% saturated NaCl solution (50 mL) and
20 dried (Na₂SO₄ - 6.0 g). EtOAc (50 mL) was added to the
organic phase during the above workup from various
transfers and washes, giving a total EtOAc volume of 80-
100 mL at the end of the workup. This solution was
treated with concentrated HCl (2.08 mL of a 12 M
25 solution, 24.9 mmol, 1.0 equiv.) and the slurry was
stirred at room temperature for 2 hours then at 0-5 °C for
15 min. White solid was filtered, washed with cold EtOAc
(10 mL) and dried to provide the product as a powder,
m.p. 274-278 °C (dec) (7.67g with a potency of 85.6%, or
30 6.56 g corrected for free-base, 81%): ¹HNMR (500 MHz DMSO-
d₆) δ 9.41 (2H, br. s), 7.17-7.31 (8H, m), 4.17 (1H, s),
3.52 (2H, d, J = 12.4 Hz), 3.11 (4H, br. s), 2.48-2.51
(4H, m); ¹³CNMR (126 MHz DMSO-d₆) δ 142.3, 133.4, 130.5,
129.6, 129.0, 128.4, 115.9, 113.6, 111.3, 76.2, 49.0,
35 43.6, 29.2, 29.1, 29.0; FD MS: m/e 326 (M⁺).
Anal. Calcd. For C₂₀H₂ClF₂N₂: C, 66.20; H, 5.83; N, 7.72.
Found: C, 66.08; H, 5.90; N, 7.72.

143

377
144

Combined steps (f) and (g)

Preparation of (2R)-anti-1-[(4-(10,11-difluoromethano-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-3-quinolin-5-yloxy)propan-2-ol trihydrochloride

A suspension of 1,1-difluoro-6[1-piperazinyl]-1,1aa,6a,10ba-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclopropa[c]cycloheptene hydrochloride (7) (5.41 g, 14.9 mmol) and powdered sodium carbonate (3.16 g, 29.8 mmol) in 54 mL of 3A ethanol was stirred at ambient temperature for 1 hour. (2R)-1-(5-quinolinyloxy)-2,3-epoxypropane (3.00 g, 14.9 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was heated to 65 °C for 19 hours. HPLC analysis (Gradient system with solvent A (acetonitrile) and solvent B (0.02M sodium monophosphate buffer containing 0.1% triethylamine adjusted to pH 3.5 with phosphoric acid) as follows: 0-12 min, 30% solvent A / 70% solvent B; 12-30 min, linear gradient from 30% to 55% solvent A / 70% to 45% solvent B; 30-35 min, 55% solvent A / 45% solvent B, 1 mL/min, 1 = 240 nm, Synchropak SCD-100 25 cm x 4.6 mm column) indicated total consumption of starting material, compound (7). The mixture was allowed to cool to room temperature, filtered through a pre-wetted (EtOH) 14 gram plug of silica gel, and eluted with an additional 90 mL of ethanol. The filtrate was concentrated to a volume of approximately 60 mL and heated to 65 °C with stirring. A solution of HCl in ethanol (16.1 g at 0.135 g/g of solution, 59.6 mmol) was added drop-wise over 10 minutes and the resultant product solution was seeded, causing the trihydrochloride salt to precipitate. The mixture was allowed to cool to ambient temperature and stirred slowly for 2 hours. The precipitate was filtered, washed

Recina

Pais: 389 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Procedimiento: 2003 CLASIFICACION DE ALGUNAS CREACIONESConmutador: 334.12 21-23-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

378
145

with ethanol, and dried in vacuo at 50 °C to give the crude trihydrochloride salt which was further purified by recrystallization from methanol/ethyl acetate to provide 7.45 g (78.4%) of (2R)-anti-1-[4-(10,11-difluoromethano-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-3-quinolin-5-yloxy)-propan-2-ol trihydrochloride as a solid.

Although the use of the syn 10,11-difluorodibenzomethanosuberol compound of formula (4) and the anti 5-halo-10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuberane (5) have been described and exemplified above, the skilled artisan will appreciate that formation of the anti-pyrazinium salt compound of formula (6) can be effectively accomplished with either the syn or the trans isomer of 5-halo-10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuberane compound of formula (5). This is possible by virtue of the intermediacy of a 10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuberane tropylium ion in the formation of the anti-pyrazinium salt compound of formula (6).

Likewise, one skilled in the art is aware that the use of the syn isomer of 10,11-(optionally substituted)-methanodibenzosuberol (4) is not critical to the practice of this invention. The anti isomer of 10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuberol would be equally effective. This is because the formation of 5-halo-10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuberane (5) proceeds via the corresponding tropylium ion intermediate which in the case of the bromide provides the anti isomer of the compound of formula (5) preferentially, by the method of this invention.

recib

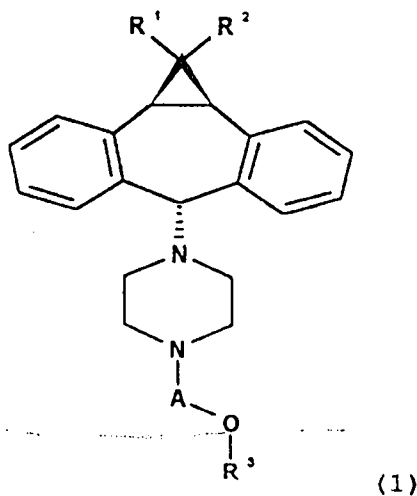
PAGINA : 002 PATENTES D. I. REGISTRO/ 411 EXCENTAC
DE REGISTRO: 0022 177510 DE ALIENAS ORACIONESConmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

195

156
379
146
2

5 We claim:

1. A process for preparing a compound of formula (1)



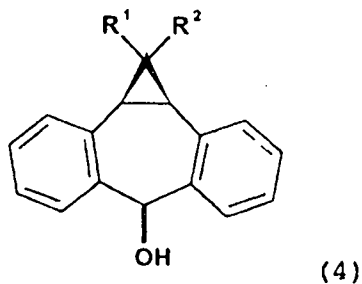
10 wherein A is -CH₂-CH₂-, -CH₂-CHR^a-CH₂-, -CH₂-CHR^a-CH₂-CH₂- and R^a is OH;

R¹ is H, F, Cl, or Br;

R² is H, F, Cl, or Br; and

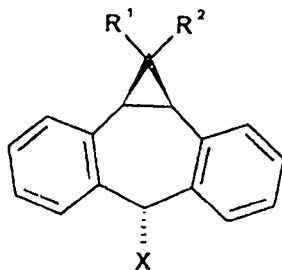
15 R³ is heteroaryl or phenyl, each optionally substituted with F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, or OCHF₂; or the pharmaceutically acceptable salts thereof, comprising the steps of:

20 (a) reacting a compound of formula (4)



146

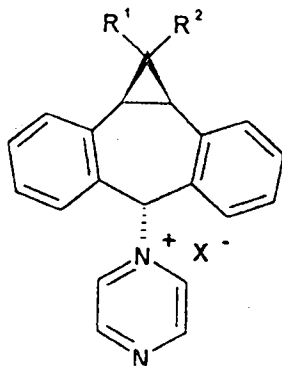
- 5 with a nucleophile source to form a compound of formula (5)



(5);

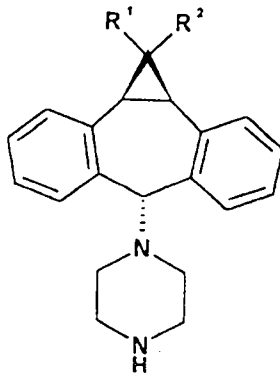
Wherein X is a leaving group;

- 10 (b) reacting a compound of formula (5) wherein X is a leaving group; with pyrazine to provide a compound of formula (6)



(6);

- 15 (c) reducing the compound of formula (6) to provide a compound of formula (8)

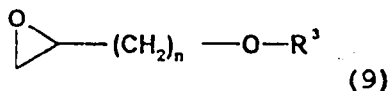


(8);

158
387
149

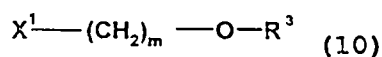
(d) reacting a compound of formula (8) with either:

(di) an epoxy compound of formula (9)



wherein R^3 is as defined, and n is an integer 1 or 2; or

(dii) a halo compound of formula (10)



wherein R^3 is as defined above, X^1 is halo, and m is 2, 3 or 4; and optionally

(e) forming a pharmaceutically acceptable salt.

2. The process of Claim 1 wherein, the leaving group is selected from the group consisting of Br, Cl, OMs and OTs.

3. The process of claim 1 wherein R^1 and R^2 are each F and X is Br.

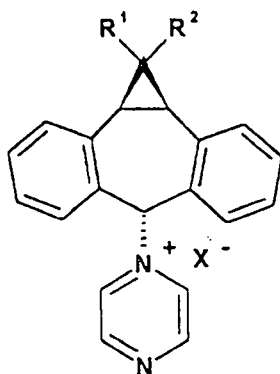
4. The process of Claim 1, or 2, or 3 wherein R^3 is 5-quinolinyl.

5. The process of claims 4, wherein the salt of a compound of formula (1) is the trihydrochloride salt.

140

382
149

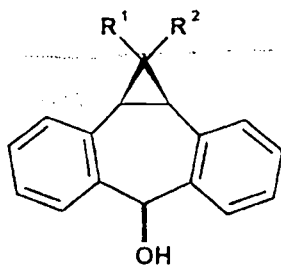
6. A process for preparing a compound of formula (6)



(6);

comprising the steps of:

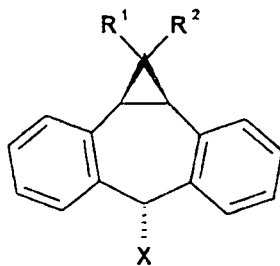
(a) reacting a compound of formula (4)



(4)

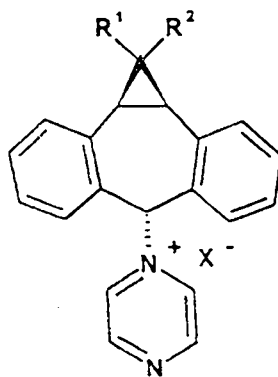
with a nucleophile source to form a compound of formula (5)

(b) reacting a compound of formula (5)

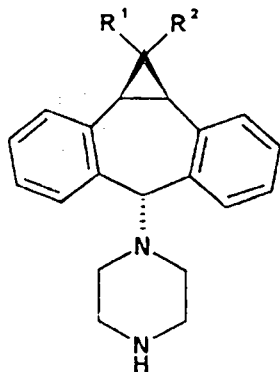


(5)

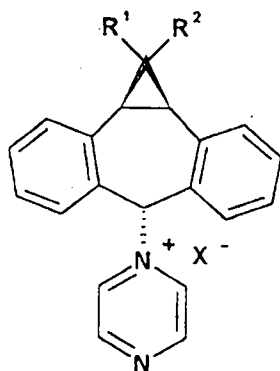
wherein X is a leaving group; with pyrazine to form the compound of formula (6)



7. A process according to Claim 6 further comprising: reducing a compound of formula (6) to provide a compound of formula (8)



8. A compound of formula (6):



Recibido

Presentado: 2023-11-17
Presentado: 2023-11-17
Presentado: 2023-11-17

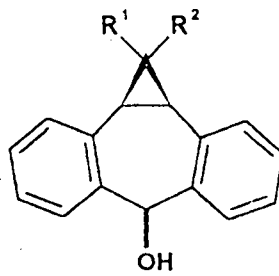
Commutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

161
384
151²

wherein R^1 and R^2 are independently H, F, Cl or Br and X is selected from the group consisting of I, Br, Cl, OMs, and OTs.

9. A compound of Claim 8 wherein R^1 and R^2 are both F and X is Br.

10. A process for preparing a compound of formula (4):



in one operational step comprising: reacting dibenzosuberone in triglyme with lithium trihaloacetate to produce an intermediate 10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuberone and reducing said intermediate, wherein both reactions are performed in one operational step.

151

16
385
152
2

ABSTRACT

This invention provides a process to prepare 10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuberane derivatives. The invention also provides an intermediate in this process.

Recia

PAGINA : 302 PATENTES D 1 REGISTRO/ ALL PATENTAS
REGISTRADA: 2020 11/15/2020 DE ALFARO CREACIONESCommutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

152

00-021
38653

TRADUCCION OFICIAL No. 144

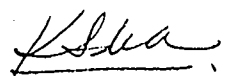
TRADUCCION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. LEGALIZACION TRASPASO DE LA INVENCION DENOMINADA PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 10,11-METANBENZOSUBERANO A FAVOR DE ELI LILLY AND COMPANY.

TRASPASO

COLOMBIA

CASO: X-11302

- Firmado: Bret Eugene Huff
- Firmado: Michael Edward Le Tourneau
- Firmado: Thomas Michael Wilson
- Firmado: Julie Kay Bush
- Firmado: Susan Marie Reutzel-Edens


MARIA SALAZAR DE AUREO
TRADUCTORA OFICIAL
BES. MINISTRO 3700

307
154

CERTIFICADO NOTARIAL

ESTADO: Indiana
CONDADO: Marion

El 21 de marzo, 2000, comparecieron personalmente ante mí **Bret Eugene Huff, Michael Edward Le Tourneau, Thomas Michael Wilson, Julie Kay Bush y Susan Marie Reutzel-Edens** quienes reconocieron que firmaron el documento anterior como un acto voluntario suyo para los propósitos en él establecidos.

Firmado: **MARSHA J. WINTERROWD**
NOTARIO PUBLICO

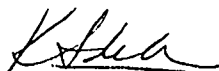
Marsha J. Winterrowd
Mi comisión expira enero 21, 2008
Residencia: Condado de Marion

Sello del Notario Público de Indiana

Sello del Consulado General de Colombia en Washington

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
CERTIFICADO DE OFICIO
ESTADO DE INDIANA

Certificación del Secretario de Estado de Indiana **Sue Anne Gilroy** sobre el cargo y las funciones de **Marsha J. Winterrowd**, como Notario Público del Condado de Marion, en la fecha de expedición del documento adjunto, expedido el 24 de abril del 2000.


SUE ANNE GILROY
SECRETARY OF STATE
INDIANA
OFFICE OF THE SECRETARY OF STATE
2000

154

~~300~~
155

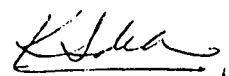
Firmado: **Sue Anne Gilroy**
Secretario de Estado

Firmado: **Mary Reeve**
Delegado

Sello en papel dorado del Estado de Indiana

Sello del Consulado General de Colombia en Washington

Sello del Consulado General de Colombia en Chicago


MARIA SALAZAR DE ASHBY
TRADUCTORA DE
RES. MINISTRO 1234

155

389
156

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A TODOS A QUIENES LLEGUE EL PRESENTE, Saludo:

Certifico que el documento anexo al presente está sellado con el Sello del Estado de Indiana, y que dicho Sello(s) merece(n) plena fe y crédito.*

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, Alan Larson, actuando como Secretario de Estado, he ordenado que se estampe el sello del Departamento de Estado y que el Funcionario Asistente de Autenticaciones de dicho Departamento suscriba mi nombre en el presente documento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, el día veinticinco de mayo, 2000.

Firmado: **Alan Larson**
Actuando como Secretario de Estado

Por: **Fernesia L. Crawford**
Funcionario Asistente de Autenticaciones
Departamento de Estado

Sello en relieve: Departamento de Estado, Estados Unidos de América – con el escudo de los Estados Unidos en el centro.


KATHA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA DE
DES. MINJUSTICIA 228

156

390
157

* El Departamento no asume ninguna responsabilidad por el contenido del documento adjunto.

Este certificado no es válido si se altera o modifica en cualquier forma.

Hay sello del Consulado de Colombia en Washington.

CONSULADO DE COLOMBIA

WASHINGTON, D.C.

No. 1342

CERTIFICA la firma y funciones de la señora **Fernesia L. Crawford**, como funcionario de autenticaciones del Departamento de Estado.

Fecha: mayo 30, 2000.

Firmado: **JAQUELINE ESPITIA ARIAS**

Vicecónsul

Hay sello del Consulado de Colombia en Washington.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

SANTA FE DE BOGOTA

N°182195

CERTIFICA la firma y el cargo del funcionario consular **Jacqueline Espitia**, el día 14 de junio, 2000.

(Firma) Ilegible

JEFE DE LEGALIZACIONES

Santafé de Bogotá, D.C.


ANNA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA DEL AL
SES. MINJUSTIA 2200

157

TRASPASO

SIGNMENT

undersigned Bret Eugene Huff, Michael Edward Le Tourneau, Thomas Michael Wilson, Julie Kay Bush, y Susan Marie Reutzal-Edens

domiciled in 2825 Wolverine Way, Zionsville, Indiana 46077; 3243 Dogwood Circle, North Drive, Indianapolis, Indiana 46268; 1193 Greenlawn, Speedway, Indiana 46224; 10671 Red Berry Court, Fishers, Indiana 46038; and 4824 Eagles Watch Lane, Indianapolis, Indiana 46254; U.S.A., respectively.

hereby state under oath to be the sole and true inventor(s) of PROCESS FOR PREPARING 10,11-METHANBENZOSUBERANE DERIVATIVES

states as well that he/they assign, without reservations or limitation, in favor of

ELI LILLY AND COMPANY

a corporation organized and existing under the laws of the State of Indiana, United States of America

domiciled in Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana 46285 United States of America

All rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Bret Eugene Huff
Bret Eugene Huff

Thomas Michael Wilson
Thomas Michael Wilson

Susan Marie Reutzal-Edens
Susan Marie Reutzal-Edens

abajo firmado Bret Eugene Huff, Michael Edward Le Tourneau, Thomas Michael Wilson, Julie Kay Bush, y Susan Marie Reutzal-Edens

domiciliado en 2825 Wolverine Way, Zionsville Indiana 46077; 3243 Dogwood Circle, North Drive, Indianapolis, Indiana 46268; 1193 Greenlawn, Speedway, Indiana 46224; 10671 Red Berry Court, Fishers, Indiana 46038; y 4824 Eagles Watch Lane, Indianapolis, Indiana 46254; Estados Unidos de América., respectivamente.

decia bajo juramnto ser único y verdadero inventor de PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 10,11-METANO BENZOSUBERANO.

Declaramos asimismo que cedemos y transf sin reserva ni limitacion, a favor de la sociedad

ELI LILLY AND COMPANY

organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América.

domiciliada en Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana 46285 Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Michael Edward Le Tourneau
Michael Edward Le Tourneau

Julie Kay Bush
Julie Kay Bush



392
159

201



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

No. 1342

EL CONSULADO DE COLOMBIA
CERTIFICA:



Que es auténtica la firma de FERNESIA L. CRAWFORD.
quien el día 25 DE MAYO DEL 2000
desempeñaba las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEPARTAMENTO DE ESTADO.
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con TRASPASO.

Dado en Washington, D.C. a los TREINTA (30) días del mes de MAYO.

Pagado Impuesto de Timbre

Pagado Derecho Consular

Total

7=
15=
22=

Jaqueline Esittia Arias
JAQUELINE ESITTIA ARIAS
Vicecónsul

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

159

160-393

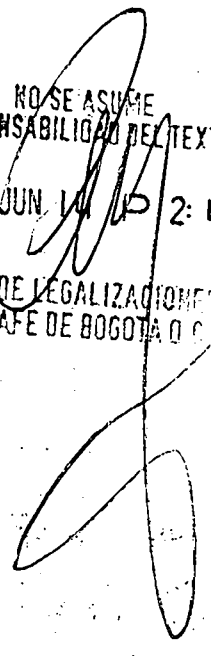
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Provelm
182/95
E. D. P.
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO OFIENPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUN 14 12:43

OFICE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



Sea
ent

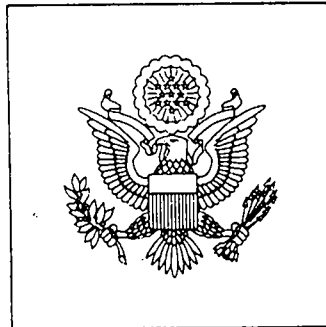
Issu
Sep
US
30
14
Cr



384
161

202

00037243-6
United States of America



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings



I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the State(s) of Indiana, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*

In testimony whereof, I, Alan Larson, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this twenty-fifth day of May, 2000.

Alan Larson
Acting Secretary of State
By Francesca V. Crawford
Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC
VI; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC
1446; RULE 44 Federal Rules of
Civ. Procedure.

*For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

161

398
162

203

UNITED STATES OF AMERICA
CERTIFICATE OF OFFICE
STATE OF INDIANA

Sue Anne Gilroy, Secretary of State of Indiana, DO HEREBY CERTIFY: That,
according to records on file in my office, Marsha J. Winterrowd was duly elected
and appointed to the office of Notary Public in and for Marion County
that the term of said office included the date of April 21, 2000: that to all his/her official acts as said offi-

cial, full faith and credit ought to be given in all Courts of
Justice and elsewhere. In testimony whereof, I have here unto
set my hand and affixed the Great Seal of the State of Indiana,
at Indianapolis, this Tenth day of
May, 2000



Sue Anne Gilroy
Secretary of State
by: Mary Reever
Deputy

162

IAL CERTIFICATE

E: INDIANA)
ITY: MARION)

his 21st day of April, 2000, personally
ared before me the named, **Bret Eugene Huff,**
ael Edward LeTourneau, Thomas Michael Wilson,
e Kay Bush, and Susan Marie Reutzel-Edens
acknowledged that he/she signed the document as his/her
ntary act for the purposes therein set forth.

Marsha J. Winterrowd
OTARY PUBLIC MARSHA J. WINTERROWD
MY COMMISSION EXPIRES
JANUARY 21, 2008
RESIDENCE: MARION COUNTY



Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

396
177
163

177

United States Patent [19]

Pfister et al.

[11] **Patent Number:** 5,654,304[45] **Date of Patent:** Aug. 5, 1997[54] **10,11-METHANODIBENZOSUBERANE DERIVATIVES**[75] **Inventors:** Jurg R. Pfister, Los Altos; Doris L. Slate, Mountain View, both of Calif.[73] **Assignee:** Syntex (U.S.A.) Inc., Palo Alto, Calif.[21] **Appl. No.:** 435,070[22] **Filed:** May 8, 1995**Related U.S. Application Data**

[62] Division of Ser. No. 49,065, Apr. 19, 1993.

[51] **Int. Cl.⁶** A61K 31/50; C07D 487/00[52] **U.S. Cl.** 514/253; 514/255; 544/363; 544/368; 544/381[58] **Field of Search** 544/363, 368, 544/381; 514/255, 253[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

3,133,925 5/1964 Cusic .
 4,015,003 3/1977 Uyeda .
 4,123,527 10/1978 Mellion et al. .
 4,749,703 6/1988 Uno et al. .
 4,918,073 4/1990 Ruger et al. .
 5,112,817 5/1992 Aa .

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

529395 A2 3/1993 European Pat. Off. .
 0 575 890 A1 12/1993 European Pat. Off. .
 52-105-184 3/1977 Japan .
 52-078-882 7/1977 Japan .
 52-078-884 7/1977 Japan .
 52-078-881 7/1977 Japan .
 5025168 2/1993 Japan .
 5043550 2/1993 Japan .
 1317034 5/1973 United Kingdom .
 2 163 150 2/1986 United Kingdom .

OTHER PUBLICATIONS

Coyne, et al., "Aminoalkyldibenzo[a,e]cyclopropa[c]cycloheptene Derivatives. A Series of Potent Antidepressants", J. Med. Chem., 17, 1:72-75, 1974.

Ciganek, et al., "Imine Analogues of Tricyclic Antidepressants^{1a}", J. Med. Chem., 24, 3:336-341, 1981.

Sato, et al., "Circumvention of Multidrug Resistance by a Newly Synthesized Quinoline Derivative, MS-073^{1a}", Cancer Res., 51:2420-2424, 1991.

Slate, et al., "Drug Resistance-Reversal Strategies: Comparison of Experimental Data With Model Predictions", J. Natl. Cancer Inst. 83, 21:1574-1580, 1991.

Salomone, et al., "Drugs that reverse chloroquine resistance in malaria", TIPS 11:475-476, 1990.

Georges, et al., "Multidrug Resistance and Chemosensitization: Therapeutic Implications for Cancer Chemotherapy", Advances in Pharmacology 21:185-220, 1990.

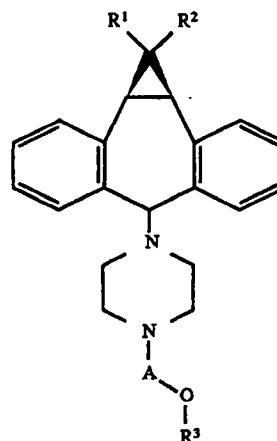
Kuzmich, et al., "Detoxification Mechanisms and Tumor Cell Resistance to Anticancer Drugs", Med. Res. Rev. 11, 2:185,208-217, 1991.

Primary Examiner—Alan Siegel

Attorney, Agent, or Firm—Heller Ehrman White & McAuliffe

[57] **ABSTRACT**

10,11-Methanodibenzosuberane derivatives, i.e., the compounds of Formula I:



Formula I

wherein:

A is $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHR}^a-\text{CH}_2-$, or $-\text{CH}_2-\text{CHR}^a-\text{CHR}^b-\text{CH}_2-$, where one of R^a or R^b is H, OH, or lower alkoxy, and the other is H;

R^1 is H, F, Cl or Br;

R^2 is H, F, Cl or Br; and

R^3 is heteroaryl or phenyl optionally substituted with F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 or OCHF_2 ;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof, are useful chemosensitizing agents, e.g., for cancer chemotherapy, particularly for treating multidrug resistance.

8 Claims, No Drawings

Specific illustrations of suitable separation and isolation procedures can be had by reference to the examples hereinbelow. However, other equivalent separation or isolation procedures can, of course, also be used.

Synthesis of the Compounds of Formula I

The compounds of Formula I can be prepared by following the procedures described in U.S. Pat. No. 5,112,817, incorporated herein by reference, by substituting the dibenzosuberone with an optionally substituted 10,11-methanodibenzosuberone, prepared, for example, as described in Ciganek, et al., "Imine Analogues of Tricyclic Antidepressants," *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 336-41; or in Coyne and Cusic, "Aminoalkyldibenzo[a,e]cyclopropa[c]cycloheptene Derivatives. A Series of Potent Antidepressants," *J. Med. Chem.*, 1974, Vol. 17, No. 1, 72-75, both incorporated herein by reference. Alternative syntheses of the compounds of Formula I are described below with reference to Reaction Schemes 1, 2 and 3.

BRIEF DESCRIPTION OF REACTION SCHEMES

Reaction Scheme 1 illustrates synthesis of the compounds of Formula I where R^a is H or OH.

Reaction Scheme 2 illustrates synthesis of the compounds of Formulae 8 and 9; these are employed as reactants in Step 5 of Reaction Scheme 1 as precursors in the synthesis of the compounds of Formula I.

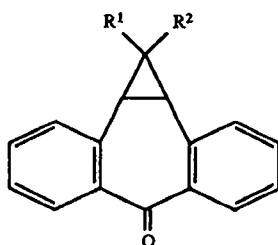
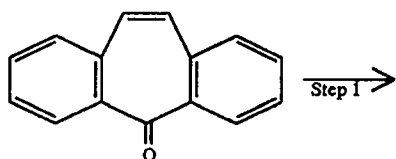
Reaction Scheme 3 illustrates synthesis of the compounds of Formula I where R^b is OH.

As used in the Reaction Schemes, the substituents A, R^1 , R^2 , R^3 , R^a and R^b have the same meaning as described in the Summary of the Invention. The substituent "X" indicates a halo group; n is 1 or 2; and m is 1, 2, 3 or 4.

Starting Materials

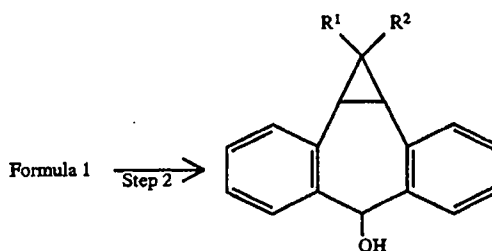
The compound 5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-one [also named dibenzo[a,d]-5H-cyclohepten-5-one or dibenzosuberone] is commercially available, e.g., from Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wis. Other reactants, such as epibromohydrin and 1-bromo-3,4-epoxybutane, are likewise commercially available or may be readily prepared by those skilled in the art using commonly employed synthetic methodology.

REACTION SCHEME 1

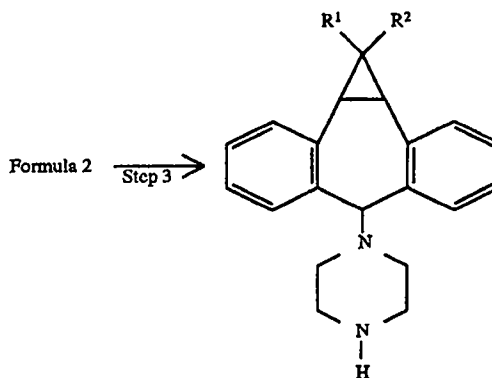


Formula 1

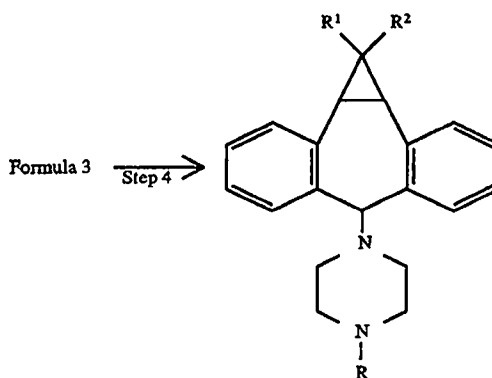
-continued REACTION SCHEME 1



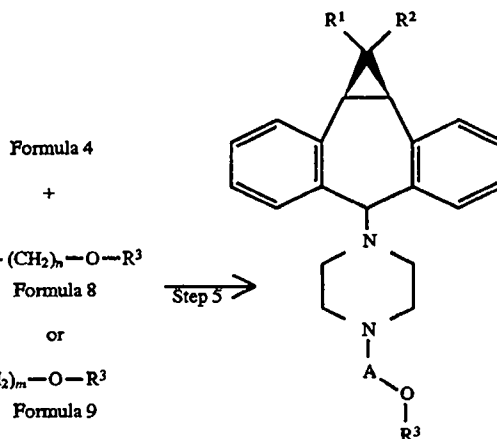
Formula 2



Formula 3



Formula 4



Formula 1

65 Preparation of Formula 1

A solution of an acetate (such as sodium chlorodifluoroacetate, methyl trichloroacetate, ethyl trifluo-

roacetate; depending upon the desired substituents for R¹ and R²) in a solvent (such as diglyme, benzene, or petroleum ether) is added over a period of 4 to 8 hours (preferably 6 hours) to a solution of dibenzosuberone (for example in diglyme) with stirring and under nitrogen, maintaining the reaction temperature at 160°–165° C. (Other reaction temperatures may be employed depending upon the reactants used, as described in Ciganek, et al. and in Coyne and Cusic.) The reaction mixture is brought to room temperature, then poured into water and extracted (e.g., with ether). The desired 10,11-substituted-methanodibenzosuberone is isolated and purified by conventional means, for example, the organic (e.g., benzene) phase is washed with water, dried (e.g., over Na₂SO₄), evaporated, and the residue is recrystallized (e.g., from ethanol, and optionally again, e.g., from acetone/hexane).

Alternatively, compounds of Formula 2 where R¹ and R² are not identical, such as H and Cl, respectively, can be prepared as described in *J. Med. Chem.*, Vol. 17, 72 (1974), incorporated herein by reference. The compound of Formula 2 where R¹ and R² are both hydrogen can be prepared as described in Coyne and Cusic, "Aminoalkyldibenzo[a,e] cyclopropa[c]cycloheptene Derivatives. A Series of Potent Antidepressants." *J. Med. Chem.*, 1974, Vol. 17, No. 1, 72–75, previously incorporated herein by reference.

Preparation of Formula 2

A solution of an 10,11-(optionally substituted)-methanodibenzosuberone in a solvent (e.g., THF/methanol) is cooled (e.g., in an ice bath) and a reducing agent (e.g., sodium borohydride) is added in portions. The reaction mixture is allowed to come to room temperature and stirred for 1 to 5 hours (preferably 2 hours), then poured into water. The product is isolated (e.g., by filtration) and purified by conventional means (e.g., washed with water and dried) to give the corresponding 10,11-(optionally substituted)-methanodibenzosuberol.

Preparation of Formula 3

A solution of an 10,11-(optionally substituted)-methanodibenzosuberol in a solvent (e.g., dioxane) is cooled (e.g., in an ice bath) followed by halogenation [e.g., by dropwise addition of thionyl chloride, maintaining an elevated temperature (40° to 70° C., preferably 50° C.) for 2 to 5 hours (preferably 4 hours)]. The reaction mixture is evaporated to dryness, giving a mixture of syn- and anti-isomers of the corresponding 5-halo-10,11-(optionally substituted)-methanodibenzosuberane. This halogenated suberane is, without further purification, dissolved (e.g., in acetonitrile) and a piperazine is introduced by nucleophilic displacement of the halide [e.g., by adding 1-piperazinecarboxaldehyde with stirring, preferably under dry N₂ at elevated temperature (e.g., 100° C.) for 10 to 30 hours (preferably 20 hours)]. The reaction mixture is evaporated to dryness and the desired 1-[10,11-(optionally substituted)-methanodibenzosuber-5-yl]-4-formylpiperazine product is isolated and purified by conventional means [e.g., the residue is partitioned between aqueous NaHCO₃ and ethyl acetate, the organic phase washed with water, dried (e.g., over K₂CO₃) and evaporated]. The individual syn- and anti-isomers are separated, e.g., by flash chromatography of the residue on silica gel (30% acetone/hexane).

Preparation of Formula 4

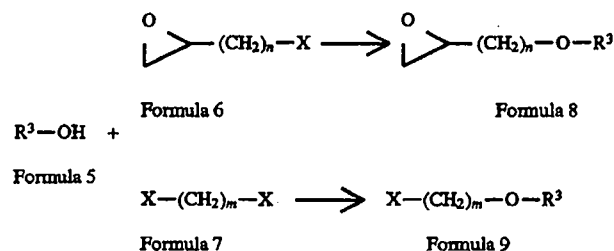
A solution of a 1-[10,11-(optionally substituted)-methanodibenzosuber-5-yl]-4-formylpiperazine and potassium hydroxide in a solvent (e.g., 9:1 ethanol/H₂O) is refluxed for 0.5 to 2 hours (preferably 1 hour), then cooled. The cooled reaction mixture is concentrated, diluted with

water, extracted (e.g., with ethyl acetate), dried (e.g., over K₂CO₃), and the organic phase is evaporated to give the corresponding 1-[10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuber-5-yl]piperazine.

Preparation of Formula I

A solution of a compound of Formula 8 [e.g., a 1-(aryloxy or heteroaryloxy)-2,3-epoxypropane or a 1-(aryloxy or heteroaryloxy)-3,4-epoxybutane] or an aryloxy- or heteroaryloxyalkyl halide of Formula 9 and a 1-[10,11-(optionally substituted) methanodibenzosuber-5-yl] piperazine is refluxed in a solvent (e.g., isopropanol) for 10 to 30 hours (preferably 20 hours). The desired product, a corresponding 10,11-methanodibenzosuberane derivative of Formula I, is isolated and purified by conventional means [for example, evaporated to dryness and chromatographed on silica gel (e.g., using 70:30:1 ethyl acetate/hexane/triethylamine)].

REACTION SCHEME 2



Preparation of Formula 8

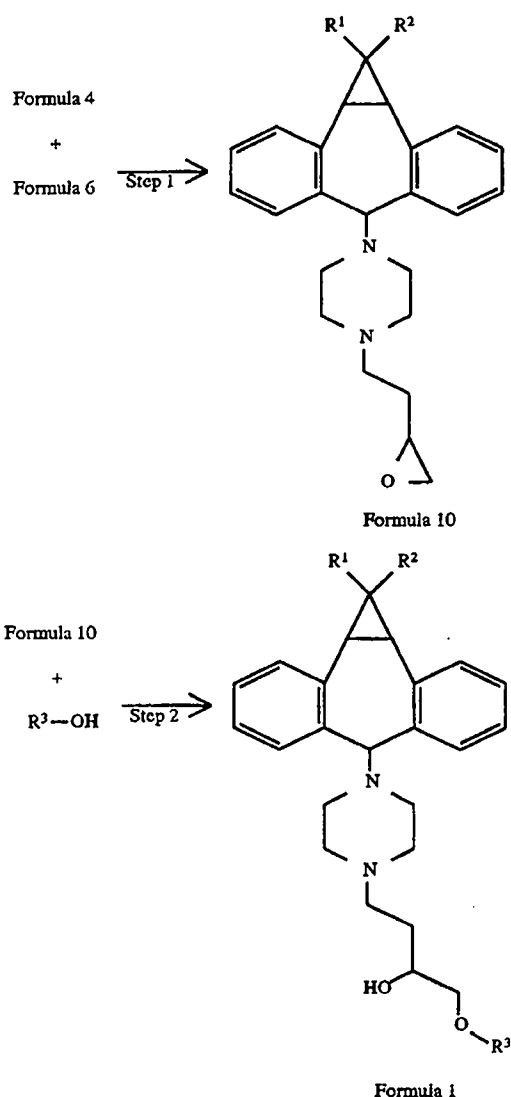
An aryl- or heteroaryl alcohol (such as benzofurazan-4-ol, quinolin-5-ol, or 2-nitrophenol), dissolved in a solvent (e.g., acetonitrile, THF, or dimethyl formamide) is treated with a slight excess of a strong base (e.g., sodium hydride or potassium t-butoxide). The mixture is heated (e.g., at 50° C.) for 10 minutes to 2 hours (preferably 30 minutes). A compound of Formula 6 (such as 1-chloro-2,3-epoxybutane, 1-bromo-2,3-epoxybutane, epibromohydrin, epichlorohydrin, or a tosyl or nosyl derivative thereof) is added and the mixture is heated (e.g., at 60° C. for 1 to 5 hours; preferably 2 hours). The reaction mixture is poured into water and extracted (e.g., with ethyl acetate). The organic phase is washed with water, dried over Na₂SO₄, and evaporated to give the corresponding 1-(aryloxy or heteroaryloxy)-2,3-epoxypropane or 1-(aryloxy or heteroaryloxy)-3,4-epoxybutane, which is isolated and purified by conventional means [e.g., chromatographed on silica gel (50% ethyl acetate/hexane)].

The compounds of Formula 8, such as 1-(5-quinolinylloxy)-2,3-epoxypropane can also be synthesized as described in *Drug Design and Discovery*, Vol. 9, 69 (1992), incorporated herein by reference.

Preparation of Formula 9

As illustrated in Reaction Scheme 2, the anion of an aryl- or heteroaryl alcohol of Formula 5 is reacted with a dihaloalkyl compound of Formula 7, such as 1-bromo-2-chloroethane, 1-bromo-3-chloropropane or 1-bromo-4-chlorobutane, in a solvent (such as acetone, THF, or DMF) at a temperature ranging from room temperature to the boiling point of the solvent employed, to give the corresponding haloalkyloxyaryl compound of Formula 9. This synthesis is described in U.S. Pat. No. 5,112,817, previously incorporated herein by reference.

REACTION SCHEME 3



Preparation of Formula 10

As illustrated in Reaction Scheme 3, Step 1, a 1-[10,11-(optionally substituted)-methanodibenzosuber-5-yl]piperazine of Formula 4 is reacted with a compound of Formula 6 (e.g., the compound where n is 2 is illustrated in Reaction Scheme 3; other compounds of Formula 6 will give corresponding products) under the conditions described above in connection with the Preparation of Formula 8 (in Reaction Scheme 2), to give a 1-[10,11-(optionally substituted)-methanodibenzosuber-5-yl]-4-(3,4-epoxybutyl)piperazine compound of Formula 10.

Preparation of Formula I Where R^b is OH

As illustrated in Reaction Scheme 3, Step 2, a 1-[10,11-(optionally substituted)-methanodibenzosuber-5-yl]-4-(3,4-epoxybutyl)piperazine compound of Formula 10 is reacted with an aryl- or heteroaryl alcohol (such as benzofuran-4-ol, quinoline-5-ol, or 2-nitrophenol), under the conditions described above in connection with the Preparation of Formula I (in Reaction Scheme 1), to give the corresponding compound of Formula I where R^b is OH.

Formula I Where R^a or R^b is Lower Acyloxy

The compounds of Formula I where R^a or R^b is lower acyloxy are prepared as described in U.S. Pat. No. 5,112,817, previously incorporated by reference, starting from the

corresponding compound of Formula I where R^a or R^b is OH (prepared as described above). For example, a compound of Formula I where R^a or R^b is OH is reacted with an acyl chloride to generate the corresponding acyloxy compound.

5 Preparation of the Salts of Formula I

The compounds of Formula I can be converted to corresponding acid addition salts. The conversion is accomplished by treatment with a stoichiometric amount of an appropriate acid, such as hydrochloric acid (e.g., 3 molar equivalents to form the trihydrochloride salt). Typically, the free base is dissolved in a polar organic solvent, such as methanol or ethanol, and the acid is added in water, methanol or ethanol. The temperature is maintained at 0° C. to 50° C. The corresponding salt precipitates spontaneously or can be brought out of solution with a less polar solvent.

The acid addition salts of the compounds of Formula I can be decomposed to the corresponding free base by treatment with an excess of a suitable base, such as ammonia or sodium bicarbonate, typically in the presence of an aqueous solvent, and at a temperature between 0° C. and 50° C. The free base is isolated by conventional means, such as extraction with an organic solvent.

Preferred Processes and Last Steps

25 A 1-(aryloxy or heteroaryloxy)-2,3-epoxypropane or a 1-(aryloxy or heteroaryloxy)-3,4-epoxybutane, or an aryloxy- or heteroaryloxyalkyl halide, and a 1-[10,11-(optionally substituted)methanodibenzosuber-5-yl]piperazine are combined to give the corresponding 10,11-methanodibenzosuberane derivative of Formula I.

A compound of Formula I where R^a or R^b is OH is reacted with an acyl chloride to generate the corresponding acyloxy compound.

35 A compound of Formula I is contacted with a pharmaceutically acceptable acid to form the corresponding acid addition salt.

A pharmaceutically acceptable acid addition salt of Formula I is contacted with a base to form the corresponding free base of Formula I.

Preferred Compounds

Preferred are the compounds of Formula 1 where R¹ and R² are fluoro. Also preferred are those compounds where A is 2-hydroxypropylene. Also preferred are those compounds where R³ is 5-quinolyl. Further preferred are those compounds which combine the above-mentioned features. Certain single isomers are also preferred.

Most preferred is the compound 5-[3-[4-(10,11-difluoromethanodibenzosuber-5-yl)piperazin-1-yl]-2-hydroxypropoxy]quinoline; particularly the (2R)-anti isomer thereof.

Utility, Testing and Administration

55 General Utility

The compounds of the present invention are chemosensitizing or potentiating agents, and are also useful as resistance modifying agents. They are useful for treating multidrug resistance (i.e., after clinical resistance becomes evident), and can also be administered at the time of initial chemotherapy (i.e., before any clinical resistance becomes evident) to enhance the activity of anticancer agents when first administered. The compounds of the present invention are also useful for the treatment of drug-resistant malaria.

65 Testing

In vitro activity for chemosensitizing or potentiating agents, particularly for treating multidrug resistance, is

187
167

thereof, are disclosed in U.S. Pat. Nos. 4,328,245; 4,409,239; and 4,410,545. For a liquid dosage form, the solution, e.g. in a polyethylene glycol, may be diluted with a sufficient quantity of a pharmaceutically acceptable liquid carrier, e.g. water, to be easily measured for administration.

Alternatively, liquid or semi-solid oral formulations may be prepared by dissolving or dispersing the active compound or salt in vegetable oils, glycols, triglycerides, propylene glycol esters (e.g. propylene carbonate) and the like, and encapsulating these solutions or suspensions in hard or soft gelatin capsule shells.

Other useful formulations include those set forth in U.S. Pat. Nos. Re. 28,819 and 4,358,603.

Suitability for oral and parenteral administration is another advantage of the present invention, due to the superior stability characteristics that have been found for compounds of Formula I, a problem identified with MS-073.

Parenteral administration is generally characterized by injection, either subcutaneously, intramuscularly or intravenously. Injectables can be prepared in conventional forms, either as liquid solutions or suspensions, solid forms suitable for solution or suspension in liquid prior to injection, or as emulsions. Suitable excipients are, for example, water, saline, dextrose, glycerol, ethanol or the like. In addition, if desired, the pharmaceutical compositions to be administered may also contain minor amounts of non-toxic auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents, solubility enhancers, and the like, such as for example, sodium acetate, sorbitan monolaurate, triethanolamine oleate, cyclodextrins, etc.

A more recently devised approach for parenteral administration employs the implantation of a slow-release or sustained-release system, such that a constant level of dosage is maintained. See, e.g., U.S. Pat. No. 3,710,795.

The percentage of active compound contained in such parenteral compositions is highly dependent on the specific nature thereof, as well as the activity of the compound and the needs of the subject. However, percentages of active ingredient of 0.01% to 10% in solution are employable, and will be higher if the composition is a solid which will be subsequently diluted to the above percentages. Preferably the composition will comprise 0.2–2% of the active agent in solution.

Nasal solutions of the active compound alone or in combination with other pharmaceutically acceptable excipients can also be administered.

Formulations of the active compound or a salt may also be administered to the respiratory tract as an aerosol or solution for a nebulizer, or as a microfine powder for insufflation, alone or in combination with an inert carrier such as lactose. In such a case, the particles of the formulation have diameters of less than 50 microns, preferably less than 10 microns.

EXAMPLES

The following preparations and examples are given to enable those skilled in the art to more clearly understand and to practice the present invention. They should not be considered as limiting the scope of the invention, but merely as being illustrative and representative thereof.

Example 1

10,11-Difluoromethanodibenzosuberone

1A. Formula 1 where R¹ and R² are F

A solution of sodium chlorodifluoroacetate (350 g) in diglyme (1400 ml) was added dropwise during 6 hours to a solution of dibenzosuberone (25 g) in diglyme (500 ml), with overhead stirring and under nitrogen, maintaining the

reaction temperature at 160°–165° C. The cooled reaction mixture was poured into water (1.8 l) and extracted with ether (1.8 l). The organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, and evaporated. The residue was recrystallized from ethanol, then from acetone/hexane to give 14 g of 10,11-difluoromethanodibenzosuberone, mp 149.6° C. Flash chromatography of the combined mother liquors on silica gel, eluting with 20% acetone/hexane, gave an additional 6.5 g of the desired material.

1B. Formula 1 varying R¹ and R²

By following the procedure of part A, and substituting sodium chlorodifluoroacetate with the following:

- methyl trichloroacetate,
- methyl tribromoacetate, and
- sodium dichlorofluoroacetate;

there are obtained the following respective compounds:

- 10,11-dichloromethanodibenzosuberone,
- 10,11-dibromomethanodibenzosuberone, and
- 10,11-chlorofluoromethanodibenzosuberone;

Example 2

10,11-Difluoromethanodibenzosuberol

2A. Formula 3 where R¹ and R² are F

A solution of 10,11-difluoromethanodibenzosuberone (20.4 g) in THF/MeOH (1:2, 900 ml) was cooled in an ice bath. Sodium borohydride (12 g) was added in portions. The cooling bath was removed, the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours, and poured into water. The product was filtered off, washed with water, and dried to give 20 g of 10,11-difluoromethanodibenzosuberol, mp 230.1°–230.6° C.

2B. Formula 2 varying R¹ and R²

By following the procedure of part A, and substituting 10,11-difluoromethanodibenzosuberone with the following:

- 10,11-dichloromethanodibenzosuberone,
 - 10,11-dibromomethanodibenzosuberone,
 - 10,11-methanodibenzosuberone, and
 - 10,11-chlorofluoromethanodibenzosuberone;
- there are obtained the following respective compounds:

- 10,11-dichloromethanodibenzosuberol,
- 10,11-dibromomethanodibenzosuberol,
- 10,11-methanodibenzosuberol, and
- 10,11-chlorofluoromethanodibenzosuberol.

Example 3

Syn- and Anti-1-(10,11-Difluoromethanodibenzosuber-5-yl)-4-formylpiperazine

3A. Formula 3 where R¹ and R² are F, and R is Formyl

To a solution of 10,11-difluoromethanodibenzosuberol (5.2 g) in dioxane (70 ml), cooled in an ice bath, was added thionyl chloride (4.5 ml) dropwise. The temperature was raised to 50° C. and maintained for four hours. The reaction mixture was evaporated to dryness, giving a mixture of syn- and anti-5-chloro-10,11-difluoromethanodibenzosuberane (5.7 g), which was dissolved in acetonitrile (200 ml) and 1-piperazinecarboxaldehyde (10 ml) was added. The mixture was stirred under dry N₂ at 100° C. (bath temperature) for 20 hours and then evaporated to dryness. The residue was partitioned between aqueous NaHCO₃ and ethyl acetate. The organic phase was washed with water, dried over K₂CO₃, and evaporated. Flash chromatography of the residue on silica gel (30% acetone/hexane) gave syn-1-(10,11-difluoromethanodibenzosuber-5-yl)-4-formylpiperazine (2.4 g), mp 213° C., and anti-1-(10,11-difluoromethanodibenzosuber-5-yl)-4-formylpiperazine (2.6 g), mp 238° C.

Growth And Survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays." *J. Immunol. Meth.*, Vol. 65, 55-63 (1983).

Cell stock (0.3 ml) containing multidrug resistant CH^RCS Chinese hamster cells (about 2×10^5 cells/ml) is combined with medium (2.7 ml) containing the compound to be tested or a vehicle control, in the presence or absence of adriamycin (1 μ g/ml) to form a suspension. Aliquots (0.1 ml) of the cell suspension are then plated into eight wells in each of three 96-well microtiter plates. After incubation in a tissue culture incubator at 37° C., one plate is removed at each of the following time points: 24 hours, 48 hours and 72 hours. Upon removal from the incubator, 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide, MTT (10 μ l, from a stock solution of 5 mg/ml in phosphate buffered saline) is added to each well of the plate, which is then returned to the incubator for three hours.

The formazan crystals generated by the activity of mitochondrial enzymes in living cells are solubilized by aspirating off the medium and adding DMSO (150 μ l/well) with mixing performed on an orbital shaker. A570 (reference wavelength 650 nm) is read on a Molecular Devices microplate reader, and results are expressed as a percentage of vehicle control or adriamycin control each day or as a graph of A570 over time.

The compounds of the present invention show activity when tested by this method.

Example 14

Determination of Activity in Vivo Utilizing the MDR Assay

This is a modification of the assay described by Slate and Michelson, in "Drug Resistance Reversal Strategies: A Comparison Of Experimental Data With Model Predictions." *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 83, 1574-1580 (1991).

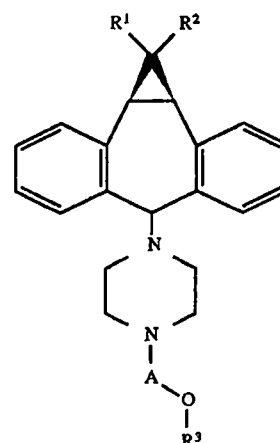
Mice (B6D2F1, female, 7-8 weeks, approx. 20 gm, Jackson Laboratory) are randomized, weighed, and divided into groups of 6-7 each. On day 0 each mouse is injected ip with 0.2 ml of P388/ADR multidrug resistant murine leukemia cells, 2.4×10^7 cells/ml. Two hours later, each mouse is implanted ip with an Alzet 7-day minipump (Model 2001, Alza Corporation, Palo Alto, Calif.) containing the vehicle (DMSO/PBS) plus adriamycin (3 mg/kg/day), a test compound alone (30 mg/kg/day) or adriamycin (3 mg/kg/day) plus a test compound (at 0.3, 3, 10 and 30 mg/kg/day). The mice are monitored daily and deaths recorded starting on day 7. Survival time increased over the vehicle control and adriamycin groups indicates activity.

The compounds of the present invention show activity when tested by this method.

While the present invention has been described with reference to the specific embodiments thereof, it should be understood by those skilled in the art that various changes may be made and equivalents may be substituted without departing from the true spirit and scope of the invention. In addition, many modifications may be made to adapt a particular situation, material, composition of matter, process, process step or steps, to the objective, spirit and scope of the present invention. All such modifications are intended to be within the scope of the claims appended hereto.

What is claimed is:

1. A compound represented by the formula:



wherein:

A is $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CHR}^a-\text{CH}_2-$ where R^a is H, OH or lower alkoxy, or $-\text{CH}_2-\text{CHR}^a-\text{CHR}^b-\text{CH}_2-$ where one of R^a or R^b is H, OH or lower alkoxy and the other is H;

R^1 is H, F, Cl or Br;

R^2 is H, F, Cl or Br; and

R^3 is heteroaryl or optionally substituted phenyl where the substituents are selected from F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 and OCHF_2 ;

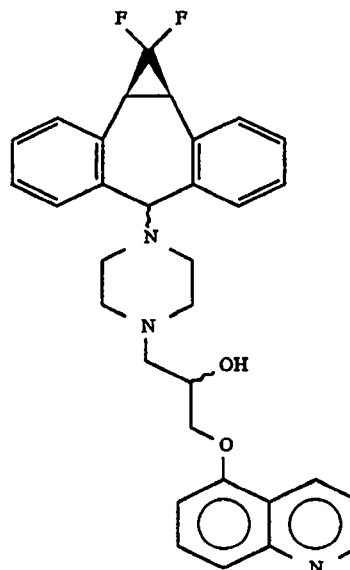
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound or salt of claim 1 wherein R^3 is quinolyl or benzofurazanyl or phenyl optionally substituted with F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 or OCHF_2 .

3. The compound or salt of claim 1 wherein R^a or R^b is OH.

4. The compound or salt of claim 3 wherein A is $-\text{CH}_2-\text{CHR}^a-\text{CH}_2-$, and R^a is OH.

5. The compound of claim 1 having the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

170
~~484~~

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

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00039595A
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	531
	Folios	011

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:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 6 a 84) y las reivindicaciones 1 a 4 (Folios: 85 y 86).

La presente solicitud reivindica prioridad americana N° US60.137283 de 03 de junio de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Hidrato cristalino de derivados de 10,11-metanobenzosuberano".

El objeto de la presente solicitud se refiere a una forma hidratada cristalina de derivados de 10,11-metanobenzosuberano y proporciona procesos para la preparación y uso de los mismos.

Según la descripción, entre los problemas con los que se encuentran ciertos tipos de terapias con fármacos, incluyendo la quimioterapia del cáncer y la terapia de la malaria con fármacos, está el fenómeno de resistencia a los regímenes de tratamiento. El término resistencia significa, por ejemplo, que los tumores cancerosos que inicialmente respondían bien a un fármaco, o fármacos, particular(es) desarrollan posteriormente una tolerancia al fármaco o fármacos.

El tratamiento de la resistencia a fármacos y a múltiples fármacos típicamente implica la coadministración de un fármaco adecuado para el tratamiento de la enfermedad y un compuesto que actúa a través de diversos mecanismos haciendo que el fármaco adecuado para el tratamiento de la enfermedad comience a funcionar y/o continúe funcionando como agente terapéutico. La patente de Estados Unidos 5654304 describe una serie de derivados de 10,11-metanodibenzosuberano (opcionalmente sustituido) útiles para mejorar la eficacia de agentes

quimioterapéuticos existentes contra el cáncer y para el tratamiento de la resistencia a múltiples fármacos. En dicho documento se describe el triclórhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanobenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi}quinolina, y actualmente se está desarrollando como agente farmacéutico.

Según la descripción, una forma cristalina de este compuesto, que puede formularse convenientemente para la administración a los pacientes, es muy deseable. Así pues, existe la necesidad de preparar triclórhidrato de (2R)-anti-5-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi}quinolina en forma de un sólido puro y muy cristalino, para satisfacer las especificaciones y los requisitos farmacéuticos rigurosos. Aunque los 10,11-metanodibenzosuberanos preparados por los procedimientos mostrados en los documentos '909 y '304 podrían usarse como agentes farmacéuticos, "no se puede predecir qué compuestos serán polimórficos", sería muy deseable y ventajoso encontrar una forma más cristalina del triclórhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi}quinolina que tuviera las propiedades ventajosas descritas anteriormente. La preparación de la nueva forma cristalina de la presente solicitud cumple estas características deseables. Existe la necesidad de un procedimiento mejorado que sea más eficaz y adaptable al procesamiento a gran escala que los empleados previamente. Las ventajas de tal procedimiento incluyen, por ejemplo, una estereoselectividad, una pureza y un rendimiento mejorados.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

El triclórhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi}quinolina hidrato cristalino, hidrato I, que tiene un modelo de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos correspondientes a las siguientes distancias d : 7,95 +/- 2°C y 31 +/- 10% de humedad relativa a partir de una fuente de radiación de cobre.

Una formulación farmacéutica que comprende el compuesto cristalino de la reivindicación 1 o 2; uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticos y opcionalmente un fármaco de tratamiento.

Un solvato de triclórhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi}quinolina como el de la reivindicación 1.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/495.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 03/06/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	US 5654304	10, 11-methanodibenzosuberane derivatives	5 de agosto de 1997

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Tal como se dice en la descripción de la presente solicitud, dicho triclorhidrato se describe en el documento US 5654304 (ver folio: 7), por lo cual se corrobora que ya se encontraba en el estado del arte dicho compuesto.

Como se observa, el objeto de esta solicitud puede ser idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que podría no cumplir con el requisito de Novedad.

Evaluación de Novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La Solicitud de Patente Colombiana No. 00039595A menciona el triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il) piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi} quinolina hidrato cristalino,... que tiene un modelo de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos correspondientes a las siguientes distancias d: $7,95 \pm 0,04 \text{ \AA}$, obtenidos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y $31 \pm 10\%$ de humedad relativa a partir de una fuente de radiación de cobre.

El documento **US 5654304** (folios: 178 a 183) menciona derivados de 10,11-metanodibenzosuberano y sus sales farmacéuticamente aceptables, y dentro de los cuales está la sal triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il) piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi} quinolina hidrato cristalino.

Tal como se dice en la descripción de la presente solicitud, dicho triclorhidrato se describe en el documento US 5654304 (ver folio: 8), por lo cual se corrobora que ya se encontraba en el estado del arte dicho compuesto.

Como se observa, el objeto de esta solicitud puede ser idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que podría no cumplir con el requisito de Novedad.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La Solicitud de Patente Colombiana No. 00039595A menciona el triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il) piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi} quinolina hidrato cristalino,... que tiene un modelo de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos correspondientes a las siguientes distancias d: $7,95 \pm 0,04 \text{ \AA}$, obtenidos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y $31 \pm 10\%$ de humedad relativa a partir de una fuente de radiación de cobre.

El documento **US 5654304** (folios: 178 a 183) menciona compuestos derivados de 10, 11- metanodibenzosuberano y sus sales farmacéuticamente aceptables. Dentro de las sales posibles están las de clorhidrato y están los hidratos, por lo cual es obvio para una persona medianamente versada en la materia que se forme un triclorhidrato de (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il) piperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi} quinolina hidrato cristalino, obtenido por técnicas comunes de hidratación de compuestos.

La formulación de la reivindicación 3 (folio: 85) también resulta obvia y derivada del estado de la técnica, puesto que todo compuesto para formularse o para administrarse debe estar en presencia de un vehículo adecuado.

Además, el solvato del triclorhidrato de la reivindicación 4 (folio: 86) también resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia con base en el documento US 5654304 y sus conocimientos al respecto.

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de la anterioridad US 5654304.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

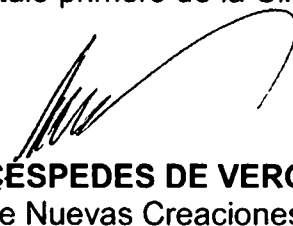
El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	US 5654304	1 a 4	Novedad y Nivel Inventivo

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 19 ENE. 2006

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 21	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
----------------------------	---	-----------------------------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO **SISTEMA DE TRAMITES-CONSULTA DE TRÁMITES***

Martes 6 de Junio de 2006

489
175

< < > >

Datos del Trámite (PENDIENTE)

Radicación: Año: 2000 ☐* Número: 39595 ☐* Ctrl: A ☐* Cons Rad: 0 ☐* Secu Even: 0 ☐*

Tipo Trámite: 2 PATENTES DE INVENCION ☐*

Tipo Evento: 001. REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO ☐*

Tipo Actuación: 411. PRESENTACION ☐*

Dependencia Origen: ☐*

Dependencia Destino: 2020. DIVISION DE NUEVAS CREACIONES ☐*

Solicitante/Destinatario: PARA MIGRACION TRAMITES SOLICITANTE DESTINATARIO NO IDENTIFICADO* Tipo: Contendida ☐

Identificación: NN . NO IDENTIFICADO ☐ Número: 999997.0

Dirección:

Tipo de Radicación: EN . ENTRADA ☐* Folios: 188

Fecha de Radicación: Día: 29 ☐ Mes: Mayo ☐ Año: 2000 ☐ 16:17:08 Entrega: PRESENTACION PERSONAL

Observaciones:

Otros Datos
 [Documentos][Actos]

Nueva Consulta

Regresar

[Cerrar Sesión]

Registro : 1 / 4

Información adicional en la Oficina de Sistemas

Año	Número	Ctrl	Cons Rad	Sec Eve	Trámite	Evento	Actuación	Tipo	Fecha	Solicitante
0	39595	A	0	0	PATENTES DE INVENCION	REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO	PRESENTACION	EN	2000-05-29 16:17:08	PARA MIGRACION TRAMITES SOLICITANTE DESTINATARIO NO IDENTIFICADO
0	39595	A	1	0	PATENTES DE INVENCION	REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO	TRASLADO INFORME BUSQUEDA	SA	2006-01-18 12:30:26	PARA MIGRACION TRAMITES SOLICITANTE DESTINATARIO NO IDENTIFICADO
0	39595	A	2	0	PATENTES DE INVENCION	REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO	SOLICITUD PRORROGA	EN	2006-04-11 15:56:54	ALICIA LLORED/ RICAURTE
0	39595	A	3	0	PATENTES DE INVENCION	REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO	REPUESTA A REQUERIMIENTO DE INFORMACION	EN	2006-05-25 16:47:47	ALICIA LLORED/ RICAURTE

194
151
177

El tratamiento de la resistencia a medicamentos implica generalmente la co-administración de un medicamento adecuado para el tratamiento de la enfermedad y un compuesto que actúa a través de diversos mecanismos haciendo que el medicamento utilizado para el tratamiento de la enfermedad comience a funcionar y/o continúe funcionando como agente terapéutico.

Por otro lado es importante mencionar, que una forma cristalina tiene características volumétricas o farmacéuticas favorables, dentro de las primeras se cuenta: tiempo de secado, filtrabilidad, solubilidad, disolución intrínseca, entre otras. **Por su parte, las características farmacéuticas favorables son:** la pureza y la potencia. Adicionalmente, al requerir la estructura cristalina un menor contenido de disolventes orgánicos, la toxicidad potencial de los disolventes para el receptor en función de este disminuirá.

De esta manera, **es claro que el problema** a solucionar es el de **obtener una forma cristalina de los compuestos útiles en la co-administración ya mencionada, con las correspondientes ventajas que esto implica.**

Conforme a lo anterior, **la invención en estudio resuelve el problema propuesto y revela una forma más cristalina que cumple con las características deseables y las propiedades ventajosas comentadas en los párrafos anteriores.** De la misma manera, **enseña un procedimiento mejorado más eficaz y adaptable al proceso a gran escala, permitiendo obtener una estéreselectividad, una pureza y un rendimiento mejorados.**

Una vez enfocado en el tema de discusión, me permito llamar la atención del señor Examinador hacia los argumentos que demuestran la novedad y el nivel inventivo de la presente invención frente a las enseñanzas del documento citado.

4. **NOVEDAD**

El señor Examinador cita el documento, **US 5654304 (D1)**, con el fin de objetar la novedad del compuesto revelado en la presente invención.

El documento **US 5654304 (D1)**, revela el triclorhidrato (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-

192
178

hidroxipropoxi}quinolina, **en contraste con las enseñanzas reveladas en la presente invención**, donde **se reivindica el Hidrato I** correspondiente a triclórhidrato (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina hidrato cristalino, **que en ningún aparte del documento D1, se enseña o al menos se sugiere dicho hidrato, mucho menos se considera un modelo de difracción de rayos X que comprende el pico correspondiente a $d:7,95 \pm 0,04 \text{ \AA}$, obtenido a $22 \pm 2^\circ \text{C}$ y $31 \pm 10\%$ de humedad relativa** a partir de una fuente de radiación de cobre.

Sobre este particular, atentamente me permito dirigir la atención de ese Despacho al Manual Andino de Patentes, preparado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite "Análisis de la Novedad" varios aspectos que pueden ser útiles para entender que la presente invención se ajusta a las normas de los países Andinos en lo que se relaciona con la novedad de las invenciones. Por ejemplo, el mencionado Manual establece que *"Para determinar la novedad de la invención, **se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención.** El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*¹ (resaltado fuera de texto).

De acuerdo a lo anterior, atentamente me permito manifestar a esa Oficina que el documento citado en el concepto técnico **No. 21** **no** resulta relevante para desvirtuar la novedad de la materia objeto de la presente invención. Ya que si bien es claro que es un documento relacionado con el objeto de la presente invención, también es cierto que el documento citado no enseña en forma específica las características fundamentales que distinguen el procedimiento de la presente invención, esto es:

- **Obtener el triclórhidrato (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina hidrato cristalino;**

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 65.

193
179

- Que dicho Hidrato presente las características de difracción de rayos X que comprende el pico correspondiente a $d:7,95 \pm 0,04 \text{ \AA}$ y
- Obtener este patrón bajo las condiciones de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y $31 \pm 10\%$ de humedad relativa a partir de una fuente de radiación de cobre.

y mucho menos le sugieren a una persona versada en la materia, en forma obvia o evidente, que el (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina hidrato cristalino, se obtenga a partir de un procedimiento mejorado más eficaz y adaptable al proceso a gran escala, permitiendo obtener una estéreo selectividad, una pureza y un rendimiento mejorados, tal como se revela en la presente solicitud.

5. NIVEL INVENTIVO

El señor Examinador objeta el nivel inventivo de la presente invención basándose en el uso del documento citado (**D1**), donde se describe el triclorhidrato (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina, mientras que en la presente invención, se revela el triclorhidrato (2R)-anti-5-{3-[4-(10,11-difluorometanodibenzosuber-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropoxi}quinolina hidrato cristalino.

Conforme a lo anterior, el documento **D1** no hace referencia a ningún hidrato en sus enseñanzas, en contraste con la presente invención, donde se revela la preparación de un hidrato de un compuesto de una lista de compuestos citados. **Aún si el concepto general de preparar un hidrato de dicho compuesto, fuese conocido o entendido, no existe ninguna enseñanza en el estado de la técnica que revele los pasos a seguir para hacerlo.**

Del mismo modo, deseo llamar la atención del señor Examinador al hecho que es claro que no hay "técnicas comunes" para la hidratación de compuestos, ya que algunos compuestos se hidratan fácilmente, otros se hidratan con gran dificultad y otros no logran hidratarse del todo, además debe considerarse que algunos compuestos presentan problemas de estabilidad al colocarse en contacto con el agua.

194
180

Son conocidas en el estado de la técnica numerosas técnicas para la preparación de hidratos y para resolver dificultades encontradas cuando se trata de hidratar ciertos compuestos, pero debe considerarse que no solo una técnica es aplicable para ser utilizada en todos los compuestos o a cada compuesto de una clase particular.

En la presente invención, se describe una técnica conveniente de hidratación y se discuten diversos métodos y resultados para probar y caracterizar el nuevo hidrato cristalino.

Puesto que en la memoria descriptiva se presentan dichos métodos y sus resultados, y con el fin de demostrar **que la preparación del Hidrato I no es un proceso de rutina**, deseo llamar la atención del señor Examinador a las páginas 54-61 de la memoria descriptiva de la presente invención, donde se encuentra la evidencia que muestra la necesidad de experimentación, por parte de los inventores, particularmente al seleccionar los solventes útiles para preparar el Hidrato I y al identificar los valores de los picos al momento de caracterizar el Hidrato I. Conforme a esto, en la página 54 líneas 18-21 se revela lo que es el Hidrato I, en la página 54 desde la línea 21 hasta la página 59 línea 2, se presenta la caracterización del Hidrato I, del mismo modo, desde la página 59 línea 3 hasta la página 61 línea 4, se enseña la preparación del Hidrato I.

Ahora bien, considerando que la estructura de un polimorfo cristalino depende de las condiciones bajo las cuales los cristales son preparados, no hay indicio que un cristal que tenga un patrón de difracción de rayos X como el revelado en la reivindicación 1, pueda ser el resultado de la preparación de un hidrato del compuesto enseñado en **D1**. Cabe anotar que al seguir el protocolo de preparación de un hidrato, utilizando otros solventes y condiciones, se producirá una sustancia diferente.

Siguiendo entonces únicamente las enseñanzas del documento **D1** y los conocimientos de una persona medianamente versada en la materia, no se obtendría en ningún caso el Hidrato revelado y reivindicado en la invención en estudio, puesto que como ya se anotó, el documento citado **D1**, no sugiere dicho Hidrato I y mucho menos revela la característica de su patrón de difracción de rayos X.

En efecto, si bien diferentes formas cristalinas de compuestos particulares pueden ser conocidas, no existe predictibilidad alguna con respecto a la

495
181

existencia de nuevas formas cristalinas de un compuesto conocido, así como tampoco en forma análoga, existe predictibilidad con respecto al (los) proceso(s) por medio del (los) cual(es) una nueva forma cristalina puede ser preparada. Finalmente, y como consecuencia de lo anterior, se puede concluir que no existe tampoco predictibilidad con respecto a las propiedades físicas y biológicas de las nuevas formas cristalinas de un compuesto conocido.

Por lo tanto, es correcto afirmar que el Examinador comete un error al asegurar una falta de nivel inventivo para el Hidrato I cristalino reivindicado en presente invención, con base en el documento citado, toda vez que esta referencia no sustenta adecuadamente el argumento del Examinador.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, es posible colegir que la argumentación presentada por el señor Examinador con respecto al nivel inventivo de la presente invención es efectivamente el resultado de un análisis "*a posteriori*", ya que el señor Examinador no enfoca su análisis en el momento en el que el solicitante plantea un problema con el fin de solucionar fallas técnicas existentes en los productos convencionales, sino en la solución dada al problema planteado. En ese momento para el Examinador puede resultar "obvio" que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto de los documentos citados como referencias y las enseñanzas del estado de la técnica, sin dar mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado.

De esta manera, para que un Examinador desvirtúe una invención por falta de altura inventiva, debe enfocar primero su atención en la comprensión del problema planteado y la solución suministrada en ese momento por el solicitante y no incurrir en el error de comprender el problema después de que este ha sido resuelto. Además, el señor Examinador no debe olvidar que una invención no deja de ser novedosa por el simple hecho de que para llegar a cumplir su objetivo utilice materiales convencionales como materias primas o técnicas convencionales, por el contrario, la capacidad inventiva gira en torno al hecho de suministrar soluciones mediante la manipulación de los materiales comunes para la fabricación de un producto de interés en aras de superar problemas técnicos existentes.

6. **CONCLUSIÓN**

En consecuencia, de acuerdo con los argumentos expuestos anteriormente, es completamente claro que **la presente invención sí posee la**

1986
12

novedad y el nivel inventivo requerido sobre las enseñanzas del documento **D1**, toda vez que nada en dicho documento le enseña o le sugiere a la persona versada en la materia que sea posible obtener a partir de este documento el Hidrato I, y determinar cuáles serán las propiedades de dicha forma, y mucho menos que la misma presente características mejoradas frente a la forma no hidratada, que permiten una reducción significativa de los tiempos de procesamiento a escala industrial, como también una reducción importante del contenido de impurezas; así como tampoco es posible predecir el método de preparación de dicho Hidrato I.

Adicionalmente, se ha demostrado en forma contundente, que las **claras diferencias técnicas existentes entre las composiciones reveladas en la presente invención y las enseñadas en el documento citado, no pueden llegar a ser consideradas como obvias o evidentes a partir de las enseñanzas de dicho documento**, dado que el documento citado no enseña o siquiera sugiere las características fundamentales del Hidrato I, obtenido en la presente solicitud.

7. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia
...es un tratado de la teoría y la práctica de las ciencias farmacéuticas,
que contiene información esencial acerca de agentes farmacéuticos y medicinales,
constituye además una guía de la responsabilidad profesional del farmacéutico,
en su calidad de especialista en información sobre drogas dentro del equipo sanitario.
Es un texto y obra de consulta para farmacéuticos, médicos y otros profesionales
de las ciencias farmacéuticas y médicas.

DIRECTORES

Alfonso R. Gennaro, Presidente	Thomas Medwick
Grafton D. Chase	Edward G. Rippie
Ara Der Marderosian	Joseph B. Schwartz
Glen R. Hanson	H. Steve White
Daniel A. Hussar	Gilbert L. Zink

AUTORES

Los 112 capítulos de esta edición de *Remington* fueron escritos por los directores, por miembros del Comité Editorial y por otros autores enumerados en las páginas VII a XI.

Gerente de edición

John E. Hoover, BSc (Pharm)

Asistente editorial

Bonnie Brigham Packer, RNC, BA

Coordinador

Allen Misher 1985-1995

19ª edición

1995

Publicado en el 175º año del
PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY AND SCIENCE

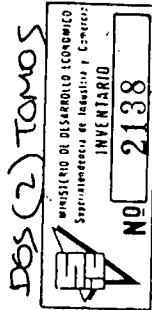
183

Remington

FARMACIA

TOMO I

19ª edición



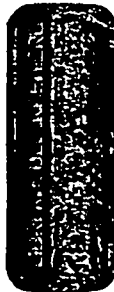
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



3204

Alfonso R. Gennaro

Presidente del Comité Editorial y Director
Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science



EDITORIAL MEDICA
panamericana

MARCELO T. DE ALVEAR 2145 • BUENOS AIRES
BOGOTÁ • CARACAS • MADRID • MÉXICO • SÃO PAULO

183

Sin puentes de hidrógeno este mundo sería muy diferente porque el agua herviría a una temperatura muy inferior a 0°. El punto de ebullición sorprendentemente alto del H₂O (100°), en comparación con el H₂S (-60,7°) y el H₂Se (-41,5°), puede atribuirse a la mayor capacidad del oxígeno para unirse al H, que a su vez se debe a su menor volumen y mayor densidad electrónica en comparación con S y Se.

Los átomos más comunes capaces de formar puentes de hidrógeno son F, O, N y, en menor grado, Cl y S. También hay alguna evidencia de que el hidrógeno unido a un triple enlace de carbono (p. ej., HCN, HC≡CH o CHCl₃) forma puentes de hidrógeno. La fuerza de la mayoría de los puentes de hidrógeno varía entre 1 y 7 kcal/mol.

Puente de hidrógeno	Fuerza de la unión (kcal/mol)
F-H...F	7
O-H...O	4.5-7.6
O-H...N	4-7
C-H...π electrones	2-4
C-H...O	2-3
N-H...O	2-3
N-H...N	1-3

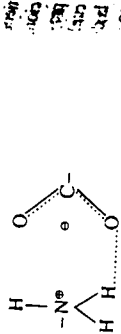
La fuerza del puente de hidrógeno depende del solvente y del estado. Por ejemplo, la fuerza del puente de hidrógeno de O-H...O para (CH₃COOH) como vapor es 7.64 kcal/mol, mientras que la de (CH₃COOH)₂ en el benceno es 4.85 kcal/mol. En agua, el puente de hidrógeno tiene una energía estimada de 4.5 kcal/mol; en hielo, la fuerza del enlace es 6 kcal/mol. El puente de hidrógeno es responsable del punto de ebullición más alto de un ácido carboxílico en comparación con el de su éster. Esto se debe a que en el ácido libre puede haber dimerización por el puente de hidrógeno, mientras que es imposible para un éster.

El puente de hidrógeno también es responsable de la gran solubilidad de los compuestos polihidroxílicos, como los azúcares, en agua. Durante la replicación de las moléculas de DNA, los puentes de hidrógeno entre los pares de bases se rompen y vuelven a formarse.

Pueden utilizarse diversos métodos físicos para estudiar los puentes de hidrógeno, como determinación del peso molecular y espectroscopia IR y RMN.

Fuerzas ion-dipolo y ion-dipolo inducido. Los pares de iones en estado sólido tienen fuerzas de unión comparables y hasta mayores que las uniones covalentes (100 a 200 versus 50 a 150 kcal/mol). Sin embargo, en un sistema biológico, debido a la hidratación y a la gran cantidad de sales inorgánicas presentes para el intercambio iónico, la fuerza de unión estaría sustancialmente debilitada, cerca de 5 kcal/mol.

Cuando un enlace iónico es reforzado por la presencia simultánea de otras fuerzas, como puentes de hidrógeno, el enlace se torna más fuerte (10



Un par de iones puede atraer un dipolo o inducir un dipolo en una molécula no polar vecina. La fuerza de una unión ion-dipolo (p. ej., R₃N...NR₃) es de alrededor de 1 a 7 kcal/mol y la de un dipolo ion-inducido (p. ej., K⁺...I⁻, I-I) sería algo más débil.

Interacciones hidrófobas. La asociación de grupos no polares entre sí en solución acuosa, debida a la tendencia de las moléculas de agua a excluir las moléculas no polares, se conoce como interacción hidrófoba o "enlaces hidrófobos". La palabra "hidrófoba" es aquí incorrecta, porque implica que la molécula no polar rechaza el agua; de hecho, es el agua la que rechaza a la molécula no polar.

La formación de enlaces hidrófobos se ve favorecida por un efecto de entropía. Antes de la formación de un enlace hidrófobo, las moléculas de agua están dispuestas ordenadamente alrededor de grupos no polares expuestos. Cuando se producen interacciones hidrófobas el orden se interrumpe y da lugar a un cambio de entropía favorable, suficiente para vencer a la entalpía para la interacción de los grupos no polares; por ende, la energía libre es negativa y el proceso es espontáneo. La fuerza de las interacciones hidrófobas se ha calculado en 0,37 kcal/mol por grupo CH₂.

Una cadena lateral de 14 átomos de carbono que se une a una contraparte no polar tendría una fuerza de unión de 5,2 kcal/mol. Esta unión, más fuerte que un enlace iónico u otras fuerzas débiles en el sistema biológico, puede dominar la fuerza de unión de una molécula complicada de droga. En los últimos años se ha reconocido la importancia de las interacciones hidrófobas para estabilizar la estructura proteica, la unión droga-proteína, el transporte y el almacenamiento de drogas, y la interacción droga-receptor. En el futuro pueden esperarse más aplicaciones prácticas y más estudios teóricos. Para más detalles véase el capítulo 14.

Propiedades físicas aditivas

La división de las propiedades físicas en aditivas, constitutivas y coligativas puede encontrarse en muchos libros de texto. Las propiedades físicas aditivas dependen del número y la clase de átomos en una molécula. Esta aditividad permite calcular muchos valores moleculares con unas pocas constantes fundamentales. El mejor ejemplo es el cálculo de los pesos moleculares por los pesos atómicos. La naturaleza aditiva de las refracciones molares se ha utilizado

Volumen molar. Este término se explica por sí solo. El volumen molar se define como el peso molecular dividido por la densidad de un líquido (volumen molar = PM/d). Por medio del análisis estadístico se ha establecido que la aditividad del volumen molar se cumple mejor a temperaturas ordinarias (20°) que en el punto de ebullición de cada sustancia individual. Este es un resultado interesante porque, según el principio de los estados correspondientes, podría esperarse que la actividad fuese mejor en el punto de ebullición.

En la serie homóloga de derivados primarios no ramificados, la exactitud del cálculo del volumen molar es relativamente buena. Las desviaciones aumentan gradualmente con los derivados polisustituídos, 1,1-bis derivados, orto derivados e isómeros ramificados; no obstante, el esquema de aditividad puede servir como primera aproximación.

Coefficientes de partición y constante π. En la teoría inicial de la narcosis, la liposolubilidad se consideraba el factor más importante para la inhibición de la actividad celular. A comienzos de este siglo Meyer y Overton propusieron que la eficiencia narcótica es paralela al coeficiente para la partición de una droga entre aceite y agua. Aunque esta teoría no puede explicar el mecanismo de la acción narcótica, sí explica el papel del transporte a los tejidos nerviosos.

Es más lógico utilizar los coeficientes de partición que la solubilidad en un solvente único para correlacionar estructura-actividad ya que, en un sistema biológico, se maneja un sistema heterogéneo y no una solución simple. Los coeficientes de partición se han usado para estudiar la absorción de drogas, su distribución, metabolismo, toxicidad y correlación estructura-actividad.

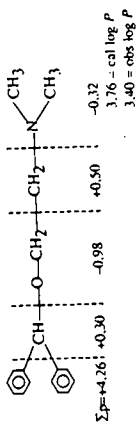
Se ha demostrado que los coeficientes de partición para un compuesto dado en dos sistemas solventes diferentes (éter/agua, octanol/agua) tienen las siguientes relaciones: $\log P_1 = a \log P_2 + b$, donde a y b son constantes. Esto sugiere que se pueden utilizar los resultados de un grupo de solventes para predecir los resultados en un segundo grupo.

El grupo de Hansch^{12,16} ha ampliado sistemáticamente el uso de los coeficientes de partición, medidos en octanol/agua, para medir la facilidad del movimiento arbitrario de moléculas a través de varias barreras lipoproteicas y como medida de la unión hidrófoba con proteínas como la seroalbumina bovina. De los coeficientes de partición de diversos derivados del tipo X-C₆H₄OCH₂COOH, X-C₆H₅ y C₆H₅(CH₂)_n-X, se han determinado las constantes de sustitución (π) para la función aromática y alifática (X).

La constante π se define como $\pi = \log P_x - \log P_H$, donde P_x es el coeficiente de partición de un derivado y P_H es el del compuesto madre. Se comprueba que aunque π varía continuamente para una función

aditiva, la actividad no es aditiva.

La aplicación de logP y la naturaleza aditiva constitutiva de las constantes π para la correlación de actividad biológica con estructura química se han mostrado en muchos casos. (Véase el capítulo 28 para una explicación de la ecuación de Hansch.) El cuadro 13-7^{12,14,17,18} enumera las constantes para algunos grupos funcionales importantes. Es posible calcular muchos valores logP con algunas constantes. El método de cálculo puede mostrarse con la droga dihidramina:



El cuadro 13-8 muestra las fuerzas intermoleculares comunes por las cuales diversos neurotransmisores pueden unirse a sus receptores. Todas ellas tienen átomos de nitrógeno cargados positivamente (en condiciones fisiológicas) separados de una función dipolar por dos átomos de carbono. Véase el capítulo 28.

Para el análisis cuantitativo de la relación estructura-actividad deben utilizarse los diferentes valores de π de los distintos sustituyentes en el centro quiral como *variables independientes*, ya que los grupos sustituyentes se unen a un medio asimétrico. Para ejemplos específicos, véase Lien en la Bibliografía.

Análisis por rayos X

En los últimos años el número de compuestos de valor medicinal aislados de fuentes vegetales y animales y por medios puramente sintéticos ha aumentado astronómicamente. Además de los muchos compuestos aislados, las técnicas de aislamiento más avanzadas que existen en la actualidad han extendido las capacidades de exploración de moléculas biológicas antes consideradas demasiado complejas para conocer o investigarlas. El químico farmacéutico tiene ahora la tarea de identificar la estructura química de gran número de materiales complejos para poder conocer sus funciones biológicas.

Para muchos de los compuestos el químico puede confiar en métodos espectrométricos convencionales (es decir, IR, UV, RMN y DRO), junto con otras mediciones químicas, para dilucidar la estructura molecular. Están surgiendo nuevos métodos, especialmente la espectrometría de masa, como medios útiles para poner en claro las estructuras de los materiales orgánicos complejos. En muchos casos estos métodos tienen defectos, porque suministran sólo una evidencia fragmentaria acerca de diferentes porciones de la molécula, y es necesario reunir esta información pa-

184

Cuadro 13.7. Constantes π de algunos grupos funcionales^a

Función X	Sistema aromático ^b	Sistema alifático
H-	0	0
F-	0.13	-0.17
Cl-	0.76	0.39
Br-	0.94	0.60
I-	1.15	1
CH ₃ -	0.50	0.50
CH=	0.48	0.43
C ₆ H ₅ -	0.70	0.70
CH ₂ =CCH ₃ -	1	1
CH ₂ =CHCH ₂ -		1.20
n-C ₄ H ₉ -	1.50	1.50
i-C ₄ H ₉ -	1.30	1.30
n-C ₆ H ₁₃ -	2	2
sec-C ₄ H ₉ -	1.80	1.80
i-C ₆ H ₁₃ -	1.68	1.68
ciclo-C ₆ H ₅ -	2.14	2.14
ciclo-C ₆ H ₄ -	2.51	2.51
Adamanilo	3.30	2.13
C ₆ H ₅ -	2.13	
-(CH ₂) ₄ -	1.04	
-(CH ₂) ₆ -	1.39	
-(CH ₂) ₈ -	1.24	
-CF ₃ -	1.07	
-CH ₂ OH	-1.03	
-CH ₂ COOH	-0.72	
-COOH	-0.32	-0.66
-COO-	-4.36	-0.76
-CONH ₂	-1.49	-1.26
-COOCH ₃	-0.01	-1.71
-COCH ₃	-0.55	-0.27
-CN	-0.57	-0.71
-OH	-0.67	-0.84
-OCH ₃	-0.02	-1.16
-OCH ₂ COOH	-0.86	-0.47
-OCOCH ₃	-0.64	
CH=NNHCONH ₂	-0.85	-0.91
CH=NNHCSNH ₂	-0.27	
-O- β -glucosa	-2.84	
-NH ₂	-1.23	-1.19
-N(CH ₃) ₂	-0.18	-0.32
-NO	-0.12	
-NO ₂	-0.28	-0.82
-NHCOC ₆ H ₅	-0.97	
-NHCOC ₆ H ₄	0.72	
-N=NC ₆ H ₅	1.69	
-NHCONH ₂	-1.01	
-SCH ₃	-5.96	
-SCF ₃	0.62	
-SO ₂ CH ₃	1.58	
-SO ₂ CF ₃	-1.26	
-SF ₃	0.93	
-SO ₂ NH ₂	1.50	
-SO ₂ NH ₃ ⁺	-1.82	

^a Adaptado de las referencias 12-14, 17, 18.
^b Tomado del sistema X-C₆H₅ o X-C₆H₄COOH para diferentes posiciones en este último sistema se comunicaron valores ligeramente diferentes en el artículo original.¹⁷ En casos en los que es posible una interacción fuerte entre dos funciones (p. ej., en las series de fenol o anilina), deben utilizarse valores diferentes de π .

Cuadro 13.8. Grupos funcionales comunes presentes en diferentes neurotransmisores

Neurotransmisor	Dipolo y/o puente de H	Unión de van der Waals y/o hidrofóbica	Unión iónica
Acetilcolina (ACh)	<chem>CH3-C(=O)-O-CH2-CH2-N+(CH3)3</chem>		
Adrenalina	<chem>HO-C6H4-CH(OH)-CH2-NH2</chem>		
Dopamina	<chem>HO-C6H4-CH2-NH2</chem>		
Serotonina	<chem>HO-C6H4-CH2-CH2-NH2</chem>		
Histamina	<chem>NH2-CH2-CH2-NH2</chem>		
Ácido γ -aminobutírico (GABA)	<chem>O=C-CH2-CH2-NH2</chem>		

Una de las técnicas más poderosas, cuando es posible aplicarla, es el análisis cristalográfico por rayos X. Utilizando este método puede determinarse la estructura tridimensional de una molécula sin confiar en ninguna información química.

La máxima resolución que puede obtenerse con un microscopio óptico común en las condiciones más favorables es de unos 2.000 Å. Esta limitación depende principalmente de la longitud de onda de la iluminación. Sin embargo, existen otras formas de radiación capaces de dar resolución atómica (1 Å o menos): haces electrónicos, neutrones y rayos X. Se han construido lentes sólo para el primero de estos tres tipos de radiación, que en el mejor de los casos tienen un poder de resolución de unos 6 Å, la cual es insuficiente para medir la distancia entre los átomos. Es posible estudiar los detalles de las moléculas sin necesidad de lentes, por medio de experimentos de difracción. De las tres radiaciones, los rayos X han resultado los más útiles y fructíferos para estudiar la estructura molecular.

Estado cristalino

Los átomos y las moléculas tienden a organizarse en su estado termodinámico más favorable, que, en

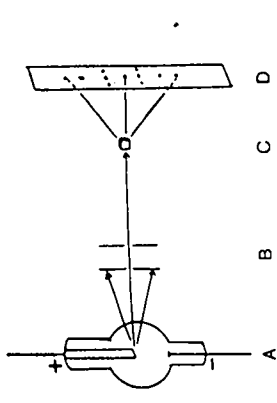


Fig. 13.4. Diagrama del experimento de Laue: A. Tubo de rayos X. B. Ranuras de plomo. C. Cristal. D. Placa fotográfica.

forma se caracteriza por una disposición muy ordenada de las moléculas junto con su periodicidad tridimensional. La disposición tridimensional repetida, representada idealmente por enrejados o grillas, es esencial para el análisis estructural con rayos X. Para una breve explicación del estado cristalino y varios sistemas de cristales, véase la 15ª edición de este libro.

Difracción de rayos X

En 1912 von Laue y dos de sus estudiantes, Friedrich y Knipping, realizaron un experimento con rayos X que abrió la puerta del análisis estructural cristalográfico. Permitieron que un haz de rayos X no homogéneo pasara a través de un cristal de sulfato de cobre pentahidratado y registraron en placas fotográficas el haz de rayos X difractado. En la figura 13.4 se muestra un diagrama del experimento.

Los resultados demostraron que los rayos X, descubiertos por Roentgen menos de dos décadas antes, tenían características de onda (longitud de onda: aproximadamente 1 Å). Como un cristal se compone de una disposición regular de átomos con separaciones interatómicas medidas en Angstrom (Å), pudieron demostrar que el patrón de difracción obtenido en las placas se debía al cristal que actuaba como una grilla de difracción tridimensional con respecto a los rayos X.

Este descubrimiento llevó a Bragg a usar rayos X para estudiar la estructura interna de los cristales.

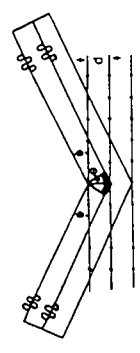


Fig. 13.5. Concepto de Bragg para la reflexión.

Considero que los rayos X se reflejan desde planos de átomos dentro del enrejado del cristal. Las reflexiones de una familia particular de planos sólo se producen con un ángulo dado de incidencia y reflexión. La condición esencial para la reflexión se diagrama en la figura 13-5, donde las "crestas" de las ondas incidentes quedan en fase si la porción engrosada de la trayectoria (mostrada en el diagrama) de una onda es un múltiplo integral (n) de la longitud de onda (λ). La condición para la reflexión está dada por la bien conocida ecuación de Bragg:

$$\frac{\lambda}{2} = d_{hkl} \sin \theta$$

La ecuación sólo se satisface cuando $n = 1, 2, 3, \dots$. Si n es un número entero habrá interferencias destructivas entre las ondas difractadas.

En cualquier cristal se puede construir un número infinito de familias de planos. Estos planos se indican generalmente por sus índices de Miller (hkl), como se muestra en la figura 13-6. Estos índices dictan los espacios entre los planos (d_{hkl}) para un cristal particular. Como el valor máximo de θ que es posible medir técnicamente es 90° (el haz reflejado vuelve a lo largo de la trayectoria del haz incidente), el número de planos (orden máximo) que es posible orientar en una posición difractante está limitado por la longitud de onda de la radiación.

Los planos accesibles para una longitud de onda determinada (rayo X) pueden llevarse a una posición difractante por medio de la orientación apropiada del cristal con respecto al haz colimado. A su vez, pueden registrarse muchos juegos o conjuntos de planos en una placa fotográfica por el movimiento del cristal, cuando cada uno de los planos llegue a su posición difractante. En las fotografías de difracción en las que se ha hecho oscilar el cristal alrededor de un eje en relación con la radiación incidente, las diferentes manchas en la película se deben a reflexiones de diferentes planos y cada mancha puede indexarse según los índices de Miller del plano respectivo por su ubicación en la película. El espacio entre las manchas permite calcular las distancias y los ángulos entre las translocaciones primitivas, es decir, las dimensiones unidad-célula.

En la mayoría de los casos, es poca la información que puede obtenerse del conocimiento de las dimensiones

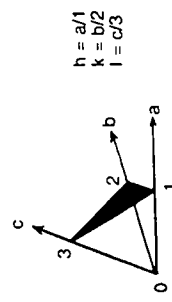


Fig. 13.6. Fines del cristal monocristalino por un plano del cristal.

185

necesario considerar las intensidades de las reflexiones de Bragg. Para una explicación de los factores que influyen en estas intensidades y de los métodos para medirlas, véase la 15ª edición. Véase también el capítulo 33.

Aplicaciones de la difracción de rayos X

Peso molecular. La medición de los parámetros de la célula unitaria brinda un medio para determinar exactamente los pesos moleculares de los compuestos. La densidad de un cristal puede obtenerse por medio de flotación en mezclas de líquidos apropiados, cuya densidad se altera por dilución hasta que es igual a la del cristal.

La densidad (g/cm^3) es proporcional al peso molecular en la célula unitaria. La relación es

$$\text{Peso molecular} = \frac{\text{Densidad} \times V_{\text{célula}} \times N_A}{Z}$$

donde N_A es el número de Avogadro (6.023×10^{23}) y Z es el número de moléculas en la célula unitaria. El volumen de la célula unitaria ($V_{\text{célula}}$) puede medirse con alto grado de exactitud. El número de moléculas en la célula unitaria debe ser un número entero (Z) y sus valores más comunes en los materiales orgánicos son 1, 2, 4 y 8. Cuando hay alto grado de solvatación es necesario aproximarse a la cantidad de líquido ligado por otros medios.

Identificación de materiales. Todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X. Estos patrones pueden ser muy útiles con fines de identificación y también para el análisis cuantitativo de mezclas sólidas (véase capítulo 33). También se han utilizado mucho en la industria farmacéutica para identificar y clasificar formas polimorfas y solvatadas de drogas. El método del polvo, en el que la muestra se reduce a un polvo fino que contiene cristales diminutos orientados en todas las direcciones posibles, gran número de los cuales tienen sus planos de Bragg en orientación correcta para la reflexión, es una técnica valiosa para hacer comparaciones rápidas de formas diferentes y para trabajos cuantitativos. Un ejemplo de esta comparación entre las formas hidratada y anhidra de la teofilina se muestra en la figura 13-7.

La extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación. La cinética de las transformaciones de fase se calcula fácilmente siguiendo la desaparición, la aparición o ambas, de diversos máximos de difracción que corresponden a ciertos estados sólidos en función del tiempo. Se comprende fácilmente cómo puede hacerse esto para el hidrato de teofilina mirando los patrones de la figura 13-7.

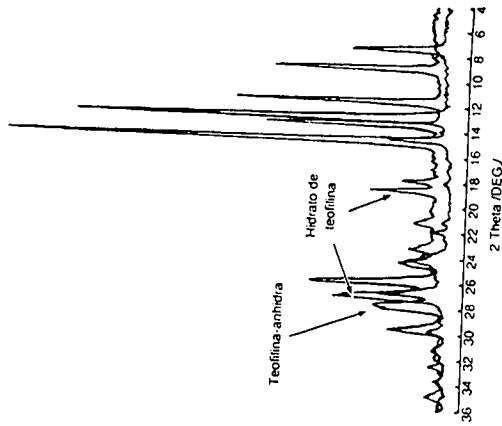


Fig. 13-7. Trazado de los patrones de difracción de polvo de monohidrato de teofilina y una forma anhidra.

Determinación de la estructura. El cuerpo de sustancias de valor medicinal cuyas estructuras se conocieron gracias a las técnicas de difracción de rayos X es muy grande y su tamaño molecular varía desde la penicilina hasta la vitamina B_{12} y hasta el límite superior de las proteínas globulares. En la mayoría de los casos, las determinaciones estructurales han tenido gran importancia para descubrir los secretos asociados con las funciones biológicas de las distintas moléculas. En la figura 13-8 se muestra una fotografía de la molécula de ribonucleasa determinada por los estudios de rayos X de Kartha, Bello y Harker. Esta enzima cataliza la hidrólisis de los enlaces fosfodiéster en las cadenas de RNA.

También es grande el número de macromoléculas de importancia biológica que no forman cristales tridimensionales en el sentido habitual, pero sí forman fibras. Los haces de moléculas de la fibra se alinean entre sí en forma algo cristalina. Estos materiales producen patrones de difracción de rayos X que han resultado muy útiles para obtener información molecular. Construyendo modelos según el patrón de los rayos X muchos polímeros de valor biológico han revelado sus secretos. Los dos mejores ejemplos son las alfa hélices de la queratina y la doble hélice del ácido desoxirribonucleico.

En los últimos años, los estudios de rayos X se han acoplado con enfoques gráficos y cuantitativos computarizados de la relación estructura-actividad en un diseño de drogas asistido por computadora (para una explicación más detallada véase el cap. 28).

Uniones y configuraciones intramoleculares.

La determinación precisa de la estructura de un cris-

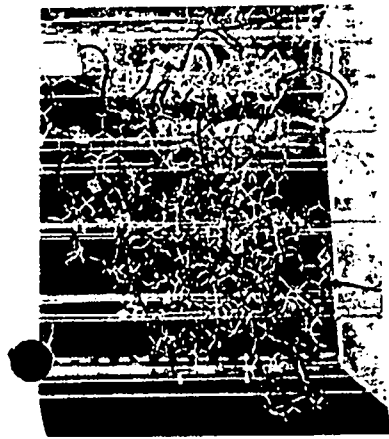


Fig. 13-8. Modelo de ribonucleasa bovina formado con datos radiográficos. El tubo serpenteante marca el esqueleto de la proteína (cortesía, Dr. G. Kartha).

tal permite determinar con exactitud la longitud de las uniones y los ángulos entre los diferentes átomos. Esta información es sumamente valiosa para comprender mejor cómo diversos sustituyentes químicos influyen en las valencias y las configuraciones de una molécula. Una vez conocido esto, las relaciones estructura-actividad, de interés fundamental para el químico farmacéutico, cobran una profundidad mucho mayor. Los órdenes de unión observados también sirven como criterios experimentales para juzgar modelos teóricos. También es posible comparar cálculos mecánicos cuánticos que relacionan la interacción entre drogas con la observación de la realidad.

Los efectos estéricos intramoleculares, que tienden a distorsionar las moléculas, se observan fácilmente examinando sus estructuras. Es posible distinguir entre los efectos de repulsión y de atracción de los sustituyentes. Los ángulos de torsión alrededor de diversas uniones pueden calcularse por las posiciones atómicas y son sumamente útiles para correlacionar los datos de RMN con la estructura.

En los últimos años, la combinación de estudios de difracción de rayos X y neutrones ha permitido distinguir claramente la información acerca de los electrones que se unen dentro de una molécula y los que no lo hacen. Los experimentos de difracción de neutrones permiten colocar los núcleos atómicos de un cristal en sus posiciones exactas; por su parte, los rayos X localizan las nubes electrónicas. Ambos tipos de información pueden combinarse para trazar mapas de densidad electrónica tridimensionales con los electrones internos alrededor de cada átomo resuelto; esto hace claramente visibles los pares no compartidos de electrones y los electrones de unión. Las posiciones atómicas conocidas por medio de los datos sobre neutrones se usan para fases en el cálculo de los mapas de densidad electrónica con los datos de rayos X.

Para más información sobre los métodos físicos citados en este capítulo véase el capítulo 33.

El objetivo de esta sección es explicar generalidades y conceptos específicos, casi todos ellos no explícitamente relacionados con las formas de dosificación, porque estas últimas se tratarán en otros capítulos. Algunos de los principios serán útiles cuando el farmacéutico encargado del desarrollo de productos deba estudiar las formas de dosificación y su fabricación y procesamiento. Debe señalarse que debido a la gama de temas cubiertos por esta sección fue necesariamente difícil y en profundidad, sino por el contrario, en forma difícil y en profundidad, sino por el contrario, mostrar un panorama general de los estados significativos, sobre todo macroscópicos, de la materia.

Normalmente, la materia existe en uno de tres estados: sólido, líquido o gaseoso. Aunque esto no tiene importancia en farmacia, existen otros dos estados de la materia: uno es el estado de plasma, en el que la materia existe como una nube gaseosa caliente de átomos y electrones; y el otro es un estado más especial, cuya existencia sólo puede ser momentánea y con características de supermetal superdenso. Este estado transitorio se produce cuando el material es sometido a presiones muy altas como las utilizadas para hacer diamantes comprimiendo grafito.

Para evitar las trampas semánticas, no hay necesidad de mencionar otros sistemas de clasificación ya que en la práctica lo más cómodo es pensar sólo en los tres estados más evidentes, que en realidad forman un todo continuo con dos factores comunes que determinan la posición en la *escala de estados*.

El primer factor es la intensidad de las fuerzas intermoleculares de todas clases; los sólidos tienen las más fuertes y los gases las más débiles. El otro factor común es la temperatura. Es evidente que al aumentar la temperatura de las sustancias, éstas pasan de sólidos a líquidos y gases. Cuando se utiliza la frase "al aumentar la temperatura", debemos recordar que es una frase relativa. Aun en lo que se llama temperatura ambiente están presentes algunos de los efectos de un aumento de temperatura porque ésta se encuentra muy por encima del cero absoluto.

Solvatos e hidratos. Durante el proceso de cristalización, algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en estado cristalino (sólido), que se denominan *solvatos*. Cuando se utiliza agua como solvente, pueden formarse *hidratos*. Algunos ejemplos farmacéuticos recientes incluyen nitrato de galio, $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ y acetato de nafarelina, donde cada decahidrato contiene 1 a 2 moléculas de ácido acético y 2 a 8 moléculas de agua.

Como tema de interés histórico diremos que Lavoisier, el gran "padre de la química moderna", creyó que el calor era un tipo de materia y sostuvo el punto de vista de que los tres estados de agregación sólo difieren con respecto a la cantidad de calor que contienen aun en el siglo XVIII. Aunque no

186

Retrocediendo hasta los antiguos filósofos griegos y sus cuatro elementos originales (tierra, aire, fuego y agua), vemos otra vez la gran importancia asignada al calor. Aunque sus conceptos de la naturaleza de la materia no eran correctos, reconocieron al calor como parte integrante del esquema de las cosas; nada pudo ser más cierto. El calor, una forma vital de la energía, espejo del movimiento molecular, es la forma de energía de mayor importancia para la humanidad.

Como ya dijimos, no hay una línea limitante clara entre los estados de la materia, pero la siguiente división arbitraria puede hacer más coherente el enfoque de esta sección.

Cambios de estado

Cuando un sólido se convierte en un líquido y luego en un gas, se absorbe calor y la entalpía o contenido de calor aumenta a medida que el material pasa por estos cambios de fase. Así, la entalpía de un líquido es mayor que la de su forma sólida y la de un gas es mayor que la de su forma líquida, porque se absorbe calor al producirse la fusión y la vaporización. La *entropía* (medida del grado de arbitrariedad molecular total) también aumenta cuando los materiales pasan de sólido a líquido y a gas.

El equilibrio entre entalpía, entropía y temperatura determina si los cambios se producen espontáneamente o no. Es evidente que si los sistemas tienden a estabilizarse en estados de energía mínima esto significa que las consideraciones de entalpía y entropía pueden contrarrestarse mutuamente. En gran parte la termodinámica se ocupa de la explicación y la cuantificación de los cambios que sufren los sistemas.

El calor latente es el calor absorbido cuando ocurre un cambio de estado sin un cambio de la temperatura, como ocurre cuando el hielo se convierte en agua a 0°. En este ejemplo, el calor necesario para producir el cambio de estado se llama *calor de fusión*. Su contraparte, el *calor de vaporización*, se usa cuando hay un cambio de líquido a gas.

Cuando las moléculas de un líquido guardado en un recipiente evacuado y cerrado dejan continuamente la superficie y se dirigen al espacio libre por encima, algunas moléculas retornan a la superficie, según su concentración en el vapor. Por último, se establece una condición de equilibrio y la velocidad de escape iguala a la velocidad de retorno. Entonces el vapor está saturado y la presión se llama presión de vapor.

La presión de vapor depende de la temperatura, pero no de la cantidad de líquido y vapor, siempre que haya equilibrio y exista líquido y vapor. El calor es absorbido en el proceso de vaporización y, por lo tanto, la presión de vapor aumenta con la temperatura. Cuando la temperatura se eleva más, la densidad del vapor aumenta y la del líquido disminuye. Por último, esto sucede se llama *temperatura crítica* y por encima de ella no puede haber fase líquida.

Si la presión de vapor sobre el sólido es mayor que la del punto triple, la fase líquida se produce antes que sea posible la transformación en vapor. En la figura 13-9 se muestra un diagrama de fase que ilustra el principio respectivo. La línea OA indica el punto de fusión de la forma sólida de una sustancia a distintas presiones; sólo a lo largo de esta línea las formas sólida y líquida pueden coexistir en equilibrio. A la izquierda sólo la forma sólida es estable y a la derecha sólo es permanente la forma líquida. La línea OB muestra la presión de vapor de la forma líquida de la sustancia a diversas temperaturas. Se la denomina curva de presión de vapor del líquido y representa las condiciones de temperatura y presión de vapor para la coexistencia de las fases líquida y gaseosa. Por encima de esta línea, sólo la fase líquida tiene existencia permanente; y por debajo hay sólo vapor. La línea OC representa la presión de vapor del sólido a distintas temperaturas. Se la llama curva de sublimación del sólido y representa las condiciones de temperatura y presión de vapor para la coexistencia de las fases sólida y gaseosa. A la izquierda de esta línea, sólo pueden existir sólidos; a la derecha, sólo se establece la forma gaseosa. La intersección de las tres líneas, el punto O, es el punto triple. Vemos en el diagrama que a presiones de vapor inferiores a las del punto triple es posible pasar de manera directa de gas a sólido y viceversa, simplemente cambiando la temperatura. A presiones superiores al punto triple, la fase líquida debe intervenir en las transformaciones entre sólido y vapor, en un sistema cerrado. Como el punto de fusión de un sólido se toma comúnmente a una atmósfera de presión, es evidente que si la presión del punto triple es inferior a una atmósfera, la fusión del sólido se producirá por calentamiento en un recipiente cerrado. Por otra parte, si la presión del punto triple es mayor de una atmósfera, la forma sólida no puede fundirse por calentamiento a presión atmosférica.

Sin embargo, en una corriente de aire las condiciones son diferentes; algunos sólidos que funden calentándose en un sistema cerrado ahora subliman apreciablemente, incluso a temperaturas ordinarias, porque la presión de vapor del sólido no alcanza la presión del punto triple. Así, el alcanfor, el naftaleno, el *p*-diclorobenceno y el yodo, todos los cuales tienen una presión de punto triple inferior a una atmósfera, vaporizan en una corriente de aire pero funden calentándose en un sistema cerrado.

Punto crítico

El punto crítico, en una definición general, se expresa como un valor cierto de temperatura o presión (o volumen molar) por encima o por debajo del cual algunos cambios físicos no se producen, o ciertos estados de existencia no son posibles. En estos puntos, determinadas propiedades son constantes y se denominan propiedades críticas.

Si la presión de vapor sobre el líquido o al agregar solutos se eleva el punto de ebullición y viceversa. Estas mesetas observadas a ciertas temperaturas específicas se deben a la liberación de los calores de fusión o vaporización. Del mismo modo, cuando se enfrían soluciones, la pendiente de la curva de enfriamiento (fig. 13-11) cambia cuando uno de los componentes comienza a cristalizarse. Aunque puede no formarse una meseta muy horizontal, como en el caso de los materiales puros, el cambio de pendiente en

Líquido supercrítico

Cuando la temperatura y la presión de un líquido pasan los puntos críticos, se puede formar un líquido supercrítico. Bajo estas condiciones forzadas, los compuestos polares y no polares son completamente miscibles. Por ejemplo, se ha demostrado que los solventes líquidos densos, como el CO₂ ($T_c = 31.1^\circ$, $P_c = 73.8$ bar) y el etano ($T_c = 32.3^\circ$, $P_c = 48.8$ bar) supercríticos ofrecen ventajas para la solubilización de aminoácidos. Otras aplicaciones de los líquidos supercríticos incluyen cromatografía de drogas polares y eliminación de desechos tóxicos.^{19, 20}

Visualización de los cambios de estado

Esta sección sirve de introducción a la siguiente llamada *Eufética*.

Cuando una sustancia pura se enfría y se transforma de líquido en sólido, el gráfico (fig. 13-10) de su temperatura versus el tiempo es continuo. A la temperatura de pérdida de cristalización de un sólido (es decir, el punto de fusión) la curva de enfriamiento se vuelve horizontal. Lo mismo sucede con el punto de ebullición: la temperatura de un líquido a la cual la aplicación continua de calor ya no eleva la temperatura, pero convierte el líquido en vapor. Es el punto en el cual la presión de vapor del líquido (o la suma de sus componentes) iguala a la de la atmósfera sobre el líquido.

Al aumentar la presión sobre el líquido o al agregar solutos se eleva el punto de ebullición y viceversa. Estas mesetas observadas a ciertas temperaturas específicas se deben a la liberación de los calores de fusión o vaporización. Del mismo modo, cuando se enfrían soluciones, la pendiente de la curva de enfriamiento (fig. 13-11) cambia cuando uno de los componentes comienza a cristalizarse. Aunque puede no formarse una meseta muy horizontal, como en el caso de los materiales puros, el cambio de pendiente en

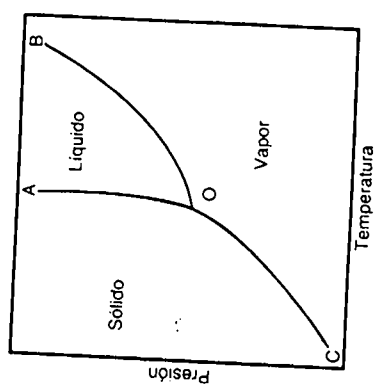


Fig. 13-9. Diagrama de fase para mostrar el principio de sublimación.

grado entre 3 y 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorberán con mayor rapidez en el estómago, mientras que las drogas más básicas (pK_a 8) lo harán en el tracto intestinal. Sin embargo, existen excepciones. Algunos compuestos poseen bajos coeficientes de partición o se encuentran altamente ionizados dentro de la totalidad de espectro de pH fisiológico, pero de todos modos se asocian con un buen grado de biodisponibilidad.

Polimorfismo

Un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado resultante de la posibilidad de como mínimo dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula propiamente dicha puede ser de distinta forma en ambos polimorfos, pero esta condición no es necesaria y, en realidad, ciertos cambios de forma conllevan a la formación de moléculas diferentes y por lo tanto no representan polimorfismos. Los isómeros geométricos o los tautómeros, aun cuando sean interconvertibles en forma reversible, no pueden ser considerados polimorfos, aunque pueden comportarse en forma muy similar y crear confusiones.

Un criterio seguro para la clasificación de un sistema como polimórfico es el siguiente: dos polimorfos mostrarán diferencias en la estructura de los cristales pero serán idénticos en los estados líquidos o de evaporación. Al igual que los polimorfos, los isómeros dinámicos funden a diferentes temperaturas pero arrojan productos fundidos de distinta composición. Con el curso del tiempo, cada uno de estos productos fundidos llega a una mezcla en equilibrio de los dos isómeros con composiciones dependientes de la temperatura. Algunos casos publicados de polimorfismo indudablemente representan isomerismo dinámico, dado que ambos sistemas se comportan en forma muy similar.

El polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en la forma de más de una especie cristalina, por ejemplo, el carbón en la forma de diamante cúbico o grafito hexagonal. Los distintos polimorfismos de un compuesto dado en general son diferentes en estructura y propiedades como los cristales de dos compuestos distintos. La solubilidad, el punto de fusión, la densidad, la dureza, la forma de los cristales, las propiedades ópticas y eléctricas, la presión de vapor, la estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general debería ser posible obtener distintas formas cristalinas de una droga que muestre polimorfismo y de esa manera modificar las propiedades de ese compuesto. Para ello se requiere un conocimiento del comportamiento de los polimorfos. Existen numerosas revisiones relacionadas con el polimorfismo; además, en la bibliografía aparecen numerosas indicaciones de la importancia del polimorfismo en los productos farmacéuticos.

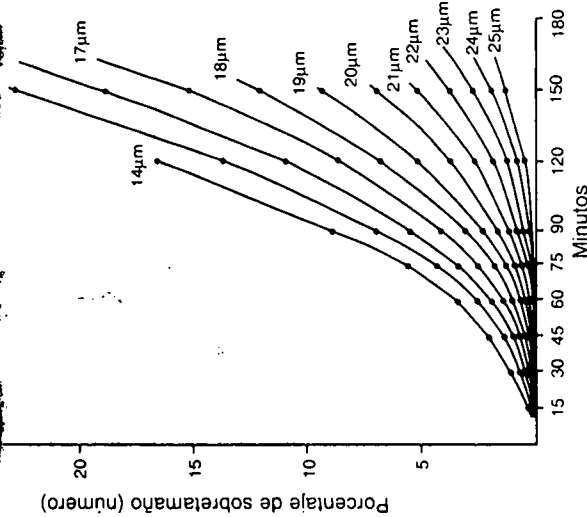


Fig. 83-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

céuticos. Se llevaron a cabo estudios extensivos de polimorfismo con esteroides, barbitúricos, antihistamínicos y sulfonamidas. La preformulación generalmente incluye estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos en las nuevas drogas preparadas para las investigaciones preliminares en animales de experimentación. Algunos de los parámetros investigados en forma rutinaria consisten en la cantidad de polimorfos presentes, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vídrioso, la estabilización de las formas metaestables, los rangos de estabilidad térmica para cada polimorfo, las solubilidades, el método de preparación de cada forma, los efectos de la micronización o la preparación de tabletas y la interacción con los componentes de la formulación.

La tarea inicial del formulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. Por lo general se utilizan los siguientes procedimientos para inducir la cristalización en forma metaestable:⁵

1. Fundir completamente una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjeto y observar la solidificación entre polares cruzados. Si después de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o inducida por la siembra o el raspado, es probable que del compuesto existan como mínimo dos formas polimórficas. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. Éste puede inducirse mediante el uso de

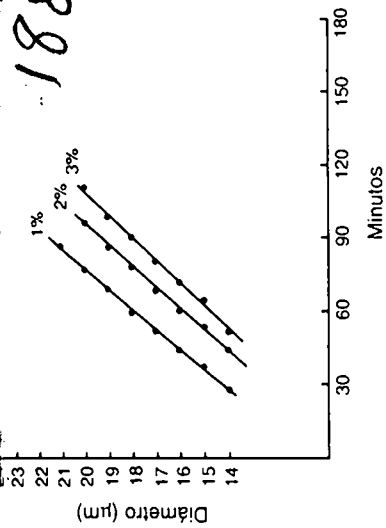


Fig. 83-6. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

una muestra pequeña, manteniendo el fundido durante aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 10°C por arriba del punto de fusión; separar en forma cuidadosa el compuesto evitando el shock físico antes de observarlo y enfriarlo con rapidez.

2. Calentar una muestra del compuesto sobre una placa caliente y observar si durante el calentamiento se produce una transformación sólido-sólido.

3. Sublimar una pequeña cantidad del compuesto e intentar inducir la transformación entre el sublimado y la muestra original mezclando ambos compuestos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si ambos son polimorfos, el más estable de los dos será insoluble y crecerá a expensas de la forma metaestable más soluble. Este proceso continuará hasta que la forma metaestable sea transformada completamente en la forma estable. Si las muestras no son polimorfos, una de ellas puede disolverse pero la otra no aumentará. Si ambas formas son idénticas no se observará ninguna modificación.

4. Mantener el exceso de compuesto en una pequeña cantidad de solvente cerca de su punto de fusión. Aislar el sólido suspendido. Es importante adoptar precauciones a fin de mantener la temperatura durante este paso. Evaluar el material aislado con una muestra original utilizando el procedimiento descrito antes en el paso 3.

5. Recristalizar el compuesto de la solución mediante enfriamiento rápido y observar una fracción del material precipitado suspendido en una gota del licor madre. La gota ulteriormente puede ser sembrada con el compuesto original para evaluar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo diferente debe observarse una transformación de fase en la solución.

Una vez establecida la presencia de polimorfismo se cuenta con procedimientos que permiten al preformulador preparar las diversas formas en mayores cantidades para una evaluación ulterior y adaptación para la incorporación en formas farmacéuticas.

Forma I
Suspensión inicial



Forma I
Suspensión después de las 6 horas

Fig. 83-4. Microfotografías que ilustran el cambio de tamaño de los cristales para una suspensión de la Forma I de una droga experimental.