

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: rubiolaw@cable.net.co
Apartado Aereo 21848
Bogota, D.C. - Colombia

Señor

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

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-098249- -00002-0000

Fecha: 2008-05-27 15:08:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

REF: Expediente No.:
Patente de Invención:

07-098.249

**"SALES DE FOSFATO DE COMPUESTOS
6-DIMETILAMINOMETIL-1-(3-
METOXIFENIL)-1,3-
DIHIDROXICICLOHEXANO"
GRUNENTHAL GmbH**

Titular:

**Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 587 de
18 de Enero de 2008**

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17.192.062 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007, expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de **APODERADO** de la sociedad **GRUNENTHAL GmbH**, domiciliada en Zieglerstrasse 6, 52078, Aachen, Alemania, respetuosamente solicito a esa Dependencia:

- 1.- De conformidad con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y estando dentro del término legal de seis (6) meses contados desde la fecha de publicación en la Gaceta No. 587 de 18 de enero de 2008, de la solicitud de la patente de la referencia, solicito se sirvan proceder a efectuar el examen de patentabilidad de la Invención.
- 2.- Para que la presente petición sea viable, estoy anexando el siguiente documento:
 - 2.1. Recibo de pago No. 08-41,601 de 23 de mayo de 2008; de acuerdo con la Resolución No. 44372 de 26 de diciembre de 2.007.
- 3.- Por lo anterior solicito se continúe con el trámite correspondiente.

Atentamente,

HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17.192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura.
COD.4134

07/1249/P000682
Bap-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 41,601
FECHA : MAYO 23 DE 2008

**PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-098249- -00002-0000

Fecha: 2008-05-27 15:08:46 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	3255792	23/05/2008	1,520,000.00

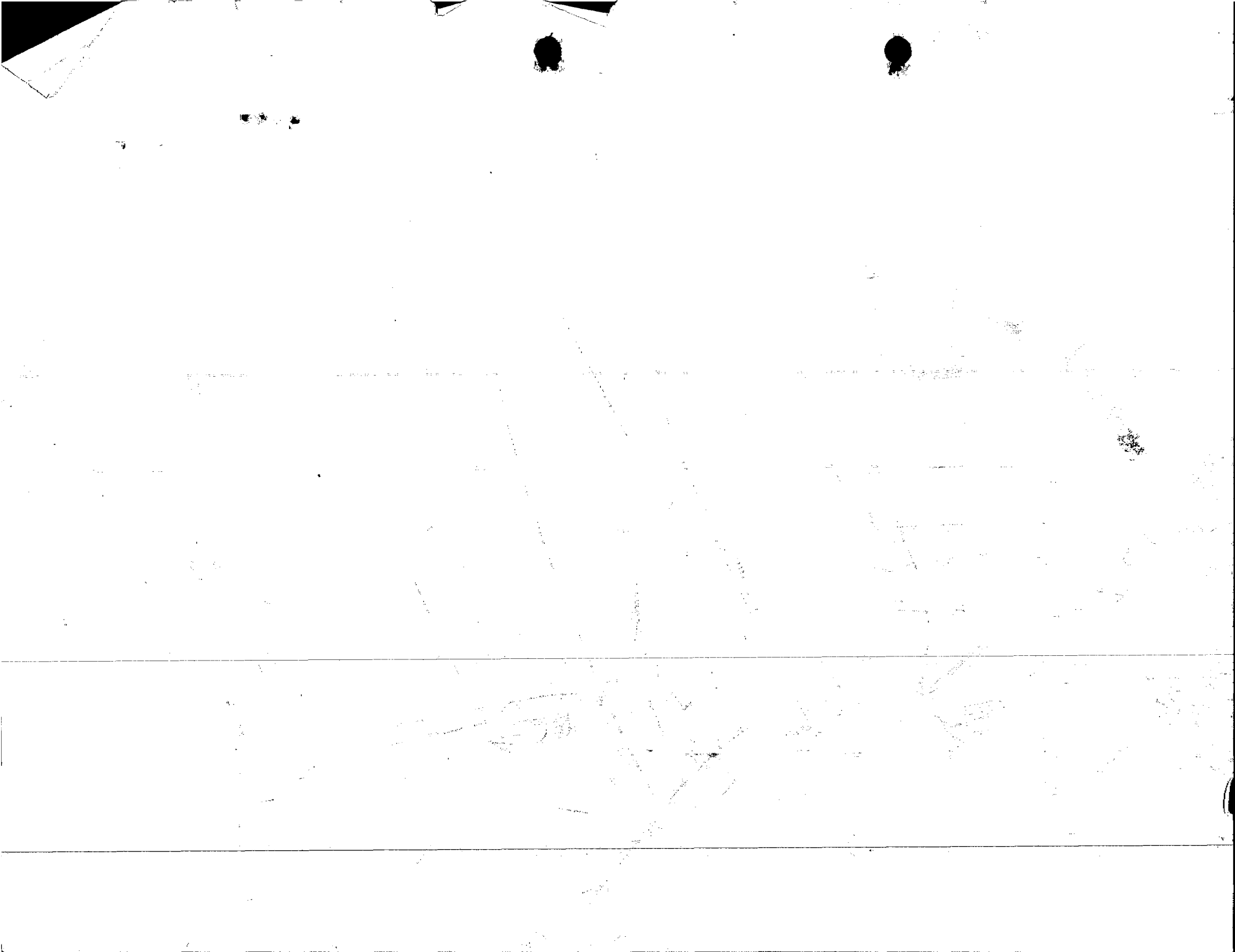
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	112 PTC CAP-1 EXAMEN DE PATENTIBILIDA	420,000.00
		TOTAL :	\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-98249

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 587 DE

FECHA 18 DE ENERO DE 2008 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 16 DE ABRIL DE 2008

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

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X



US005733936A

DI 137
136

United States Patent [19]

Buschmann et al.

[11] Patent Number: 5,733,936

[45] Date of Patent: Mar. 31, 1998

[54] 6-DIMETHYLAMINOMETHYL-1-PHENYL-CYCLOHEXANE COMPOUNDS AS PHARMACEUTICAL ACTIVE INGREDIENTS

[75] Inventors: Helmut Heinrich Buschmann, Aachen; Wolfgang Werner Alfred Strassburger, Wuerselen; Norma Selve, Aachen; Elmar Josef Friderichs, Stolberg, all of Germany

[73] Assignee: Gruenenthal GmbH, Aachen, Germany

[21] Appl. No.: 679,756

[22] Filed: Jul. 10, 1996

[30] Foreign Application Priority Data

Jul. 11, 1995 [DE] Germany 195 25 137.7

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/135; A61K 31/21; A61K 31/16; A61K 31/44; A61K 31/425; A61K 31/38; C07C 211/35; C07D 211/72

[52] U.S. Cl. 514/646; 514/506; 514/620; 514/349; 514/369; 514/445; 564/305; 560/39; 558/70; 546/300; 548/189; 549/65

[58] Field of Search 514/646, 506, 514/546, 620, 349, 369, 445; 564/305, 165; 560/39; 558/70; 546/300; 548/189; 549/65

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,652,589 3/1972 Flick et al. 564/305

OTHER PUBLICATIONS

Sauda et al (I) "Aralkylcyclohexanemethylamines", CA 88: 22336, 1988.

Sawa et al (II) "Phenylcyclohexane and Benzylcyclohexane derivatives", CA 87: 52931, 1987.

Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 443 (1991).
Bundgaard et al., *J. Med. Chem.*, 32, 2503 (1989).
Craig et al., *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1316 (1952).
D'Amour et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 72, 74 -79 (1941).
Dittert et al., *J. Pharm. Sci.*, 57, 774 (1968).
Flick et al., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 28 (IA) 107 (1978).
Hudlicky, *Org. Reac.*, 35, 513 (1988).
Jaffe et al., Goodman, Gilman "The Pharmaceutical Basis of Therapeutics" Pergamon Press, New York, 1990, pp. 485-521.
Kato et al., *Chem. Pharm. Bull.* 32 2279 (1984).
Kim et al., *Angew. Chem.*, 95 568 (1983).
Litchfield et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 96, 99-113, (1949).
Olofson et al., *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1571.
Raffa et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 260, 275 (1992).
Raffa et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267, 331 (1993).
Smith et al., *J. Org. Chem.*, 17, 1116 (1952).
Thornberg et al., *J. Med. Chem.*, 30, 2008 (1989).
Tietze et al., "Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum", [Reactions and Synthesis in the Practice of Organic Chemistry], Thieme-Verlag, Stuttgart 1991, p. 189.
Tramontini, *Synthesis*, 1973, 703.
Vogel, *J. Chem. Soc.*, 1943, 636.
Wang et al., *J. Org. Chem.*, 59, 6895 (1994).
Welch et al., *J. Org. Chem.*, 43, 4797 (1978).
Winterfeldt, *Synthesis*, 1975, 617.

Primary Examiner—Deborah Lambkin

Attorney, Agent, or Firm—Evenson, McKeown, Edwards & Lenahan P.L.L.C.

[57] ABSTRACT

6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds, methods of preparing them and the use of these compounds in drugs are described.

5 Claims, No Drawings

introduced on to a 4x20 cm column packed with silica gel. Elution with 2/1 diisopropyl ether/methanol gave 0.77 g base, from which 0.41 g (10% theoretical) of dihydrochloride (-12) were obtained with trimethylchlorosilane/water in ether.

m.p.: 234°-236° C. $[\alpha]_D^{25} = -26.8^\circ$ (c=1.00; methanol)

Example 16

(+)-(2S,3S)-2-amino-3-methyl-pentanoic acid-(1R,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenyl ester dihydrochloride (+13)

1st Step

(-)-(2S,3S)-2-tert.-butoxycarbonylamino-3-methyl-pentanoic acid-(1R,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenyl ester (-14)

The base was released with dichloromethane/aqueous sodium hydrogen carbonate solution from enantiomer (-7), which was prepared according to Example 10, and the dichloromethane was removed by distillation after drying the solution. 2.1 g (9.8 mmole) of the base obtained were dissolved in 140 ml of dry dichloromethane and mixed in succession at room temperature with 2.19 g (9.5 mmole) (-)-(2S,3S)-2-tert.-butoxycarbonyl-amino-3-methyl-pentanoic acid monohydrate, 2.63 ml (19 mmole) triethylamine and 4.94 g (9.5 mmole) benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate. After stirring for 2 hours at room temperature, the solvent was distilled off and the residue (10.1 g) was introduced on to a 7x40 cm column packed with silica gel. Elution with 1/1 ethyl acetate/methanol gave 2.66 g of base (-14).

2nd Step

(+)-(2S,3S)-2-amino-3-methyl-pentanoic acid-(1R,2S)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenyl-ester hydrochloride (+13)

2.66 g (5.7 mmole) of (-14) were dissolved in 60 ml of dry dichloromethane and mixed with 0.23 ml water (13 mmole) and 2.52 ml (19.5 mmole) trimethylchlorosilane. The mixture was then stirred for 20 hours at room temperature. After adding 100 ml ether, 2.1 g (56% theoretical) of hydrochloride (+13) crystallised out.

m.p.: 154° C. (decomposition) $[\alpha]_D^{25} = +16.6^\circ$ (c=1.05; methanol)

Example 17

(-)-(1R,2S)-dimethyl-[2-[3-(6-methyl-pyridin-2-yloxy)-phenyl]-cyclohexyl-methyl]-amine dihydrochloride (-15)

The base was released with dichloromethane/aqueous sodium hydrogen carbonate solution from enantiomer (-7), which was prepared according to Example 10, and the dichloromethane was removed by distillation after drying the solution. 2.1 g (9.0 mmole) of the base obtained were dissolved in 10 ml of dry dimethylformamide and added drop-wise to a suspension of 475 mg sodium hydride (50%) in 5 ml of dry dimethylformamide. The mixture was then stirred for 10 minutes at 60° C. 1.5 ml (13.7 mmole) 2-chloro-6-methylpyridine were added drop-wise at this temperature. After adding 30 mg copper powder and 30 mg copper(I) chloride, the reaction mixture was stirred for 7 hours at 140° C. before cooling to room temperature. The reaction mixture was mixed with 50 ml water and the aqueous phase was extracted three times with 50 ml ether. The organic phases were combined, washed with 10 ml sodium hydroxide solution and then with 10 ml water and dried over sodium sulphate. After removing the solvent by distillation, 3.2 g of crude mixture were obtained and were introduced on to a 5x20 cm column packed with silica gel. Elution with 99.5/0.5 ether/concentrated ammonia solution gave 1.0 g base, from which 1.89 g (53% theoretical) of

dihydrochloride (-15) was obtained with trimethylchlorosilane/water in 2-butanone/ethyl acetate. m.p.: 60° C. (sintering) $[\alpha]_D^{25} = -44.6^\circ$ (c=1.0; methanol)

Example 18

(1RS,3SR,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (16) and (1RS,3RS,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (17)

1st Step

9-dimethylaminomethyl-3,3-dimethyl-1,5-dioxo-spiro[5.5]undec-8-one hydrochloride (18)

125 g (630 mmole) 3,3-dimethyl-1,5-dioxo-spiro[5.5]undecan-8-one, which was obtained by the azeotropic acetylation of cyclohexane-1,3-dione with 2,2-dimethylpropane-1,3-diol in toluene as a solvent using p-toluenesulphonic acid as a catalyst, and 59 g (630 mmole) dimethylammonium methylene chloride were stirred at room temperature in 400 ml of dry acetonitrile. After adding 1 ml acetyl chloride the mixture was stirred for a further 3 hours at room temperature, whereupon a clear colourless solution was obtained. 800 ml of dry ether were then added drop-wise to the reaction mixture, whereupon the hydrochloride crystallised out. 158 g of (18) were obtained (98% theoretical).

2nd Step

(8RS,9RS)-9-dimethylaminomethyl-8-(3-methoxy-phenyl)-3,3-dimethyl-1,5-dioxo-spiro[5.5]undecan-8-ol (19)

20 ml (158 mmole) 1-bromo-3-methoxybenzene, dissolved in 100 ml of dry tetrahydrofuran, were added drop-wise to 3.88 g (160 mmole) magnesium turnings in 10 ml of dry tetrahydrofuran so that the reaction mixture boiled gently. After the addition of 1-bromo-3-methoxybenzene was complete, the mixture was heated for one hour under reflux and was thereafter cooled to 5°-10° C. The base was, released from hydrochloride (18) from step 1 with dichloromethane/sodium hydroxide solution and the dichloromethane was removed by distillation after drying the solution. 32.7 g (150 mmole) of the base obtained were dissolved in 50 ml of dry tetrahydrofuran and added to the Grignard solution. The reaction mixture was allowed to stand overnight and was then cooled to 5°-10° C. again. The Grignard solution was decomposed by the addition of 140 ml of 20% ammonium chloride solution. The reaction mixture was diluted with 200 ml of 1/1 ether/tetrahydrofuran, and the organic phase was separated off and extracted twice with 100 ml ether. The combined organic phases were dried over sodium sulphate. After removing the solvent by distillation, the residue (43.6 g) was introduced on to an 8x50 cm column packed with silica gel and extracted with 1/1 ethyl acetate/methanol. The base obtained was again introduced on to a 5x13 cm column packed with silica gel and eluted with 1/1 diisopropyl ether/methanol. 22.1 g base (42% theoretical) were obtained as a light yellow, viscous oil.

3rd Step

(3RS,4RS)-4-dimethylaminomethyl-3-hydroxy-3-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanone (20)

61.8 g (176 mmole) of base (19) from step 2 were dissolved in 800 ml tetrahydrofuran and cooled to 0°-5° C. 800 ml of aqueous hydrochloric acid (conc. hydrochloric acid/water=1/5) were added over 30 minutes at this temperature. The mixture was then stirred for a further one hour at room temperature before it was cooled again to 0°-5° C. 200 ml concentrated sodium hydroxide solution were added at this temperature. The reaction mixture was then extracted three times with 250 ml ether. The combined organic phases were dried over sodium sulphate. After removing the solvent by distillation, the residue (55 g) was introduced on to an

138
(38)

15

8x50 cm column packed with silica gel and eluted with 7/1 diisopropyl ether/methanol and then with 4/1 ethyl acetate/methanol. The base obtained (24.7 g) was taken up in 1000 ml 2-butanone and mixed with trimethylchlorosilane/water. 16.5 g of hydrochloride (20) (24% theoretical) with a melting point of 161°–163° C. crystallised out.

4th Step

(1RS,3SR,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (16) and (1RS,3RS,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (17)

The base was released with dichloromethane/sodium hydroxide solution from hydrochloride (20), which was prepared according to step 3, and the dichloromethane was removed by distillation after drying the solution. 27 g (97 mmole) of the base obtained were dissolved in 300 ml isopropanol and mixed in portions at room temperature with 1.8 g (47.5 mmole) sodium borohydride. The mixture was stirred for one hour at room temperature before it was cooled to 0°–5° C. 68 ml of diluted hydrochloric acid (conc. hydrochloric acid/water=1/3) were added at this temperature. Immediately after the addition, the reaction mixture was made alkaline with concentrated sodium hydroxide solution. After removing the solvent by distillation, the residue (40 g) was taken up in 200 ml water and extracted three times with 50 ml dichloromethane. The combined organic phases were dried over sodium sulphate and the solvent was removed by distillation. The residue (29.6 g) was introduced on to a 7x45 cm column packed with silica gel and eluted firstly with methanol and then with 99.5/0.5 methanol/concentrated ammonia solution. It was possible to obtain 11.3 g of the base of compound (16) and 13.5 g of the base of compound (17) in this manner. The bases obtained were taken up in 2-butanone and mixed with trimethylchlorosilane/water, whereupon the hydrochlorides crystallised out.

(16): yield: 9.9 g (32% theoretical) m.p.: 263°–264° C.

(17): yield: 13.7 g (45% theoretical) m.p.: 197°–198° C.

Example 19

Enantiomers of (17)

(+)-(1R,3R,6R)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (+17) and (–)-(1S,3S,6S)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (–17)

The base was released from (17) with dichloromethane/sodium hydroxide solution. The dichloromethane was removed by distillation under vacuum after drying the solution. The racemate was then separated on the chiral HPLC column. The hydrochlorides, which had a melting point of 232°–233° C., were prepared from the enantiomers obtained by reaction with trimethylchlorosilane/water in 2-butanone.

(+17): yield: 42% theoretical $[\alpha]_D^{25} = +14.0^\circ$ (c=1.12; methanol)

(–17): yield: 44% theoretical $[\alpha]_D^{25} = -13.5^\circ$ (c=0.99; methanol)

Example 20

(1RS,3RS,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (21)

The base was released with dichloromethane/sodium hydroxide solution from compound (17), which was obtained according to Example 18. The dichloromethane was removed by distillation after drying the solution. 8.06 g (28.8 mmole) base were dissolved in 70 ml of dry toluene and slowly added drop-wise to 120 ml (144 mmole) of a 1.2 molar solution of diisobutylaluminium hydride in toluene.

16

After the addition was complete, the mixture was heated for 8 hours under reflux and then cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with 50 ml toluene. 13 ml ethanol and then 13 ml water were added drop-wise whilst cooling in an ice bath. After stirring for one hour whilst cooling in the ice bath, the reaction mixture was freed from aluminium salts by filtration, and the residue was washed three times with 50 ml ethyl acetate each time. Thereafter, the combined organic phases were dried and the solvent was removed by distillation. 7.3 g of the base (84% theoretical), which had a melting point of 226°–228° C. were obtained with aqueous hydrochloric acid solution in acetone.

Example 21

Enantiomers of (21)

(+)-(1R,3R,6R)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (+21) and (–)-(1S,3S,6S)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol hydrochloride (–21)

The base was released from (21) with dichloromethane/ aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The dichloromethane was removed by distillation under vacuum after drying the solution. The racemate was then separated on the chiral HPLC column. The hydrochlorides, which had a melting point of 217°–219° C., were prepared from the enantiomers obtained with aqueous hydrochloric acid in acetone.

(+21): yield: 40% theoretical $[\alpha]_D^{25} = +11.3^\circ$ (c=1.04; methanol)

(–21): yield: 40% theoretical $[\alpha]_D^{25} = -11.1^\circ$ (c=1.02; methanol)

Example 22

(1RS,2RS,5RS)-5-benzyloxy-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride (22)

The base was released with dichloromethane/sodium hydroxide solution from hydrochloride (17), which was prepared according to Example 18, and the dichloromethane was removed by distillation after drying the solution. 4.0 g (14.3 mmole) of the base obtained were dissolved in 30 ml of dry dimethylformamide and added drop-wise to a suspension of 690 mg sodium hydride (50%) in 5 ml of dry dimethylformamide. The mixture was then stirred for two hours at room temperature. After heating to 50° C., 1.81 ml (14.3 mmole) benzyl chloride were added drop-wise, and the reaction mixture was stirred for a further two hours at 65° C. and for 15 hours at room temperature. The reaction mixture was then poured on to ice water. The aqueous phase was extracted three times with 50 ml ether. The organic phases were combined and dried over sodium sulphate. After removing the solvent by distillation, 4.6 g of crude mixture were obtained and were introduced on to a 4x30 cm column packed with silica gel. Elution with 4/1 ethyl acetate/methanol gave 1.5 g base, from which 1.38 g (24% theoretical) of hydrochloride (22), which had a melting point of 138°–139° C., were obtained with trimethylchlorosilane/water in 2-butanone/diisopropyl ether.

Example 23

(1RS,2RS,5SR)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-cyclohexanol hydrochloride (23)

95 ml (750 mmole) 1-bromo-3-methoxybenzene were dissolved in 425 ml of dry tetrahydrofuran and cooled to –75° C. After adding 469 ml (750 mmole) of 1.6 molar n-butyllithium solution in hexane, the mixture was stirred for one hour at –75° C. 82 g (484 mmole) (2RS,5SR)-dimethylaminomethyl-5-methyl-cyclohexanone, prepared from 3-methyl-cyclohexanone, dimethylamine hydrochloride



US 20040242617A1

D2 140
139

(19) **United States**
(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2004/0242617 A1**
Christoph (43) **Pub. Date: Dec. 2, 2004**

(54) **COMBINATION OF SELECTED OPIOIDS
WITH MUSCARINE ANTAGONISTS FOR
TREATING URINARY INCONTINENCE**

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. PCT/EP02/10460,
filed on Sep. 18, 2002.

(75) Inventor: **Thomas Christoph, Aachen (DE)**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Sep. 18, 2001 (DE)..... 101 46 275.1

Correspondence Address:
**CROWELL & MORING LLP
INTELLECTUAL PROPERTY GROUP
P.O. BOX 14300
WASHINGTON, DC 20044-4300 (US)**

Publication Classification

(51) **Int. Cl.⁷** **A61K 31/485**
(52) **U.S. Cl.** **514/282**

(57) **ABSTRACT**

Active compound combinations of compounds of group A, particularly opioids, and compounds of group B, particularly anti-muscarine agents and other substances suitable for treatment of an increased urge to urinate or urinary incontinence. Related pharmaceutical formulations and methods of treatment of an increased urge to urinate or urinary incontinence are also provided.

(73) Assignee: **Gruenthal GmbH, Aachen (DE)**

(21) Appl. No.: **10/803,187**

(22) Filed: **Mar. 18, 2004**

unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted, or

[0054] R^2 and R^3 together form a saturated C_{1-7} -cycloalkyl radical, unsubstituted or mono- or polysubstituted,

[0055] R^9 to R^{13} in each case independently of one another are chosen from H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$, C_{1-6} -alkyl, branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted; phenyl, unsubstituted or mono- or polysubstituted;

[0056] where R^{14} is chosen from C_{1-6} -alkyl; pyridyl, thienyl, thiazolyl, phenyl, benzyl or phenethyl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted; $PO(O-C_{1-4}$ -alkyl) $_2$, $CO(OC_{1-5}$ -alkyl), $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}$ -alkyl), $CO(C_{1-5}$ -alkyl), $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, where R^{15} is ortho- $OCOC_{1-3}$ -alkyl or meta- or para- $CH_2N(R^{16})_2$ where R^{16} is C_{1-4} -alkyl or 4-morpholino, wherein in the radicals R^{14} , R^{15} and R^{16} the alkyl groups can be branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted;

[0057] where R^{17} and R^{18} in each case independently of one another are chosen from H; C_{1-6} -alkyl, branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted; phenyl, benzyl or phenethyl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted,

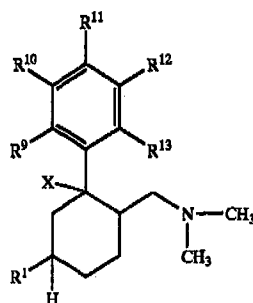
[0058] or

[0059] R^9 and R^{10} or R^{10} and R^{11} together form an OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ or $OCH=CHO$ ring,

[0060] optionally in the form of their racemates, their pure stereoisomers, in particular enantiomers or diastereomers, or in the form of mixtures of the stereoisomers, in particular the enantiomers or diastereomers, in any desired mixing ratio; in the form shown or in the form of their acids or their bases or in the form of their salts, in particular the physiologically acceptable salts, or in the form of their solvates, in particular the hydrates;

[0061] Group d) comprising:

[0062] substituted 6-dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexane compounds according to the general formula II



[0063] wherein

[0064] X is chosen from OH, F, Cl, H or $OC(O)R^7$, where R^7 is chosen from C_{1-3} -alkyl, branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted,

[0065] R^1 is chosen from C_{1-4} -alkyl, benzyl, CF_3 , OH, $OCH_2-C_6H_5$, $O-C_{1-4}$ -alkyl, Cl or F and

[0066] R^9 to R^{13} in each case independently of one another are chosen from H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$, C_{1-6} -alkyl, branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted; phenyl, unsubstituted or mono- or polysubstituted;

[0067] where R^{14} is chosen from C_{1-6} -alkyl; pyridyl, thienyl, thiazolyl, phenyl, benzyl or phenethyl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted; $PO(O-C_{1-4}$ -alkyl) $_2$, $CO(OC_{1-5}$ -alkyl), $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}$ -alkyl), $CO(C_{1-5}$ -alkyl), $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, where R^{15} is ortho- $OCOC_{1-3}$ -alkyl or meta- or para- $CH_2N(R^{16})_2$ where R^{16} is C_{1-4} -alkyl or 4-morpholino, wherein in the radicals R^{14} , R^{15} and R^{16} the alkyl groups can be branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted;

[0068] where R^{17} and R^{18} in each case independently of one another are chosen from H; C_{1-6} -alkyl, branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted; phenyl, benzyl or phenethyl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted,

[0069] or

[0070] R^9 and R^{10} or R^{10} and R^{11} together form an OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ or $OCH=CHO$ ring,

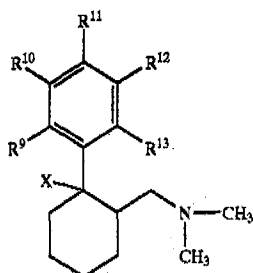
[0071] optionally in the form of their racemates, their pure stereoisomers, in particular enantiomers or diastereomers, or in the form of mixtures of the stereoisomers, in particular the enantiomers or diastereomers, in any desired mixing ratio; in the form shown or in the form of their acids or their bases or in the form of their salts, in particular the physiologically acceptable salts, or in the form of their solvates, in particular the hydrates; and/or

[0072] Group e) comprising:

[0073] 6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds according to the general formula III

142/141

III



[0074] wherein

[0075] X is chosen from OH, F, Cl, H or OC(O)R⁷, where R⁷ is chosen from C₁₋₃-alkyl, branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted, and

[0076] R⁹ to R¹³ in each case independently of one another are chosen from H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸, C₁₋₆-alkyl, branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted; phenyl, unsubstituted or mono- or polysubstituted;

[0077] where R¹⁴ is chosen from C₁₋₆-alkyl; pyridyl, thienyl, thiazolyl, phenyl, benzyl or phenethyl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted; PO(O-C₁₋₄-alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-alkyl), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-alkyl), CO(C₁₋₅-alkyl), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, where R¹⁵ is ortho-OCOC₁₋₃-alkyl or meta- or para-CH₂N(R¹⁶)₂ where R¹⁶ is C₁₋₄-alkyl or 4-morpholino, wherein in the radicals R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ the alkyl groups can be branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted; where R¹⁷ and R¹⁸ in each case independently of one another are chosen from H; C₁₋₆-alkyl, branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or polysubstituted; phenyl, benzyl or phenethyl, in each case unsubstituted or mono- or polysubstituted,

[0078] or

[0079] R⁹ and R¹⁰ or R¹⁰ and R¹¹ together form an OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ or OCH=CHO ring,

[0080] with the proviso that if R⁹, R¹¹ and R¹³ correspond to H and one of R¹⁰ or R¹² corresponds to H and the other corresponds to OCH₃, X may not be OH,

[0081] optionally in the form of their racemates, their pure stereoisomers, in particular enantiomers or diastereomers, or in the form of mixtures of the stereoisomers, in particular the enantiomers or diastereomers, in any desired mixing ratio; in the form shown or in the form of their acids or their bases or

in the form of their salts, in particular the physiologically acceptable salts, or in the form of their solvates, in particular the hydrates;

[0082] and with at least one of the compounds B chosen from:

[0083] the anti-muscarine agents: atropine, oxybutynin, propiverine, propantheline, cimepronium, trospium, tolterodine, darifenacin and α,α -diphenylacetic acid 4-(N-methylpiperidyl) ester, as well as duloxetine, imipramine and desmopressin,

[0084] optionally in the form of their racemates, their pure stereoisomers, in particular enantiomers or diastereomers, or in the form of mixtures of the stereoisomers, in particular the enantiomers or diastereomers, in any desired mixing ratio; in the form of their acids or their bases or in the form of their salts, in particular the physiologically acceptable salts, or in the form of their solvates, in particular the hydrates;

[0085] for the preparation of medicament for treatment of an increased urge to urinate or urinary incontinence.

[0086] Surprisingly, it has been found that the combination of the substances mentioned has a significantly positive influence on certain physiological parameters, which are of importance in cases of an increased urge to urinate or urinary incontinence. Each individual of these compounds can mean a significant alleviation in the symptomatic picture of the patient affected.

[0087] In the context of this invention, alkyl or cycloalkyl radicals are understood as meaning saturated and unsaturated (but not aromatic), branched, unbranched and cyclic hydrocarbons, which can be unsubstituted or mono- or polysubstituted. In this context, C₁₋₂-alkyl represents C1- or C2-alkyl, C₁₋₃-alkyl represents C1-, C2- or C3-alkyl, C₁₋₄-alkyl represents C1-, C2-, C3- or C4-alkyl, C₁₋₅-alkyl represents C1-, C2-, C3-, C4- or C5-alkyl, C₁₋₆-alkyl represents C1-, C2-, C3-, C4-, C5- or C6-alkyl, C₁₋₇-alkyl represents C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- or C7-alkyl, C₁₋₈-alkyl represents C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- or C8-alkyl, C₁₋₁₀-alkyl represents C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- or C10-alkyl and C₁₋₁₈-alkyl represents C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- or C18-alkyl. Furthermore, C₃₋₄-cycloalkyl represents C3- or C4-cycloalkyl, C₃₋₅-cycloalkyl represents C3-, C4- or C5-cycloalkyl, C3-6-cycloalkyl represents C3-, C4-, C5- or C6-cycloalkyl, C₃₋₇-cycloalkyl represents C3-, C4-, C5-, C6- or C7-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl represents C3-, C4-, C5-, C6-, C7- or C8-cycloalkyl, C₄₋₅-cycloalkyl represents C4- or C5-cycloalkyl, C₄₋₆-cycloalkyl represents C4-, C5- or C6-cycloalkyl, C₄₋₇-cycloalkyl represents C4-, C5-, C6- or C7-cycloalkyl, C₅₋₆-cycloalkyl represents C5- or C6-cycloalkyl and C₅₋₇-cycloalkyl represents C5-, C6- or C7-cycloalkyl. In respect of cycloalkyl, the term also includes saturated cycloalkyls in which one or 2 carbon atoms are replaced by a heteroatom, S, N or O. However, the term cycloalkyl also includes, in particular, mono- or poly-, preferably monounsaturated cycloalkyls without a heteroatom in the ring as long as the cycloalkyl is not an aromatic system. The alkyl and cycloalkyl radicals are preferably methyl, ethyl, vinyl (ethenyl), propyl, allyl (2-propenyl), 1-propenyl, methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl,



D3 143
142

(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: 04/12/2003 (51) Int. Cl. 7: **A61K 31/135, A61K 09/22, A61K 09/52, A61P 01/12, A61P 11/14, A61P 13/10, A61P 25/00, A61P 25/24, A61P 29/00**

(22) Fecha de presentación: 20/08/2003

(21) Número de solicitud: PA03007467

(86) Número de solicitud PCT: EP 02/01763
(87) Número de publicación PCT: WO 02/066026 (29/08/2002)

(30) Prioridad(es): 21/02/2001 DE 101 08 122.7

(71) Solicitante:
GRYNENTHAL GMBH*
Zieglerstrasse 8 D-52078 Aachen DE

(72) Inventor(es):
JOHANNES BARTHOLOMYUS
In den Atzenbenden 54 Aachen D-52080 DE

(74) Representante:
GLORIA G. ISLA DEL CAMPO
San Francisco 310 Distrito Federal 03100 MX

(54) Título: **MEDICAMENTO A BASE DE TRAMADOL.**

(54) Title: **TRAMADOL-BASED MEDICAMENT.**

(57) Resumen

La presente invención se refiere a un medicamento que contiene el racemato de tramadol en una forma retardada y el (+) antiomero de tramadol en una forma no retardada.

(57) Abstract

The invention relates to a medicament containing the racemate of tramadol in a retarded form and the (+)-enantiomer of tramadol in a non-retarded form.

LA 143

MEDICAMENTO A BASE DE TRAMADOL

Campo del Invento

La presente invención se refiere a un
5 medicamento que contiene el racemato de tramadol
en forma de liberación lenta y el (+)enantiomero
de tramadol en forma de liberación inmediata

Antecedentes del Invento

10 Normalmente el tramadol de ingrediente
farmacéuticamente activo en la forma de su
racemato compuesto de (+)-tramadol - por ejemplo,
(1R, 2R)-2-[dimetilamina)-metilo] -1-(3-
metoxifenilo)ciclohexanol y (-)-tramadol- por
15 ejemplo, (1S, 2S)-2-[dimetilamina)-metilo]-1-(3-
metoxifenilo)ciclohexanol- se emplea para
controlar el dolor de moderadamente severo a
severo. Sin embargo, cuando se excede una cierta
intensidad de dolor, con frecuencia la eficacia
20 analgésica de tramadol no es lo suficientemente
larga para una terapia satisfactoria contra el
dolor del paciente.

La eficacia analgésica de tramadol, resulta de
un complicado juego interno de sus enantiomeros
25 mediante un mecanismo que comprende un componente

presente invención, proporcionando un medicamento que contiene el racemato de tramadol en una forma de liberación lenta y el (+)enantiomero de tramadol en una forma de liberación inmediata.

5 A través de métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica, los cuales se describen por ejemplo en la publicación de Frankus y asociados, *Arzneim.-Forschung. Drug Res.* 28, paginas 114-121, 1978 ó en la Patente EP 0 787715
10 El, puede tener lugar la preparación, y en donde es adecuado, la purificación y/o aislamiento de (+) - tramadol. Los documentos correspondientes están incorporados a la presente invención como referencia, y por lo tanto se consideran como
15 parte de la descripción. Generalmente el racemato de tramadol está disponible en el mercado.

El medicamento de la presente invención, también puede contener al menos uno de los componentes de ingrediente activo, el racemato o
20 el (+)enantiomero de tramadol, en la forma de al menos una sal fisiológicamente tolerada correspondiente.

Estas sales fisiológicamente toleradas son seleccionadas preferentemente del grupo de
25 cloruro, bromuro, sulfato, sulfonato, fosfato,

tartrato, teoclarato, embonato, formato, acetato,
propionato, benzoato, oxalato, succinato, citrato,
diclofenacato, naproxenato, salicilato,
acetilsalicilato, glutamato, fumarato, aspartato,
5 glutarato, astiarato, butirato, malonato, lactato,
mesilato, sacarinato, ciclamato y acesulfamato, en
donde se prefieren particularmente del grupo de
cloruro, sulfato, sacarinato, teoclarato, embonato,
diclofenacato, naproxenato y salicilato. La sal
10 del componente de ingrediente activo respectivo,
la cual es muy particularmente preferida, es el
cloruro correspondiente.

Las sales fisiológicamente toleradas o sales
de adición de ácido se pueden obtener a través de
15 los métodos convencionales conocidos por los
expertos en la técnica, por ejemplo, haciendo
reaccionar el racemato de tramadol ó (+)-tramadol
con el ácido adecuado, preferentemente en una
solución acuosa.

20 El medicamento de la presente invención
contiene preferentemente de 10 al 75 % por peso de
(+)-tramadol y del 90 al 25 % por peso de tramadol
racemico de liberación lenta, siendo
particularmente preferido del 20 al 50 % en peso
25 de (+)-tramadol y del 80 al 50 % en peso del



Crystalline solids

Sudha R. Vippagunta^a, Harry G. Brittain^b, David J.W. Grant^{a,*}^aDepartment of Pharmaceutics, College of Pharmacy, University of Minnesota, Weaver-Densford Hall, 308 Harvard Street S.E., Minneapolis, MN 55455, USA^bCenter for Pharmaceutical Physics, 10 Charles Road, Milford, NJ 08848, USA

Received 18 October 2000; accepted 21 December 2000

Abstract

Many drugs exist in the crystalline solid state due to reasons of stability and ease of handling during the various stages of drug development. Crystalline solids can exist in the form of polymorphs, solvates or hydrates. Phase transitions such as polymorph interconversion, desolvation of solvate, formation of hydrate and conversion of crystalline to amorphous form may occur during various pharmaceutical processes, which may alter the dissolution rate and transport characteristics of the drug. Hence it is desirable to choose the most suitable and stable form of the drug in the initial stages of drug development. The current focus of research in the solid-state area is to understand the origins of polymorphism at the molecular level, and to predict and prepare the most stable polymorph of a drug. The recent advances in computational tools allow the prediction of possible polymorphs of the drug from its molecular structure. Sensitive analytical methods are being developed to understand the nature of polymorphism and to characterize the various crystalline forms of a drug in its dosage form. The aim of this review is to emphasize the recent advances made in the area of prediction and characterization of polymorphs and solvates, to address the current challenges faced by pharmaceutical scientists and to anticipate future developments. © 2001 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Crystallinity; Polymorphs; Hydrates; Solvates; Formulation; Drug substance; Phase transformation; Characterization

Contents

1. Introduction	4
2. Recent advances in the identification, prediction and characterization of polymorphs	6
2.1. Types of polymorphism	6
2.2. Packing polymorphism	7
2.3. Conformational polymorphism	8
2.4. Phase transformations in the solid state	9
2.5. Prediction of polymorphs	11
2.6. Directing the crystallization of specific polymorphs	12
2.7. Characterization of polymorphs using a combination of analytical techniques	13
3. Recent advances in the identification and characterization of hydrates and solvates	15
3.1. Introduction to solvates and hydrates	15
3.2. Structural aspects	15

*Corresponding author. Tel.: +1-612-6243-956; fax: +1-612-6250-609.

E-mail address: grant001@tc.umn.edu (D.J.W. Grant).

different temperatures, such as solubility [34] and intrinsic dissolution rate. Yu [35] has derived thermodynamic equations to calculate ΔG between two polymorphs and its temperature slope from the melting data. This method is essentially an extension of the heat of fusion rule, which is based on statistical mechanics. Extrapolating ΔG to zero gives an estimate of the transition temperature, from which the existence of monotropy or enantiotropy is inferred. The integration of different types of data provides the ΔG vs. T curve over a wide temperature range and allows the consistency between techniques to be checked [22]. Another approach to establish the order of stability among various polymorphs has been studied using pressure versus temperature plots, e.g., for sulfanilamide and piracetam [36]. This approach is based upon Ostwald's principle of least vapor pressure, according to which the stable polymorph exhibits the lowest vapor pressure. The accuracy of this approach to establish the stability hierarchy among the polymorphs has been shown to be very much dependent on the accuracy of the experimental data.

In recent years, the main focus of research has been the characterization of polymorphs arising from structural differences in the crystal lattice. It has been established for some time that organic molecules are capable of forming different crystal lattices through two different mechanisms. One of the mechanisms is termed *packing polymorphism*, and represents instances where conformationally relatively rigid molecules can be assembled into different three-dimensional structures through the invocation of different intermolecular mechanisms. The other mechanism is termed *conformational polymorphism* and arises when a nonconformationally rigid molecule can be folded into different arrangements, which subsequently can be packed into alternative crystal structures. The distinction between *packing polymorphism* and *conformational polymorphism* is somewhat artificial because different packing arrangements impose different conformations on the molecules, however slight, and different conformations will inevitably pack differently. The structural aspects associated with polymorphs have been reviewed recently [2], as have the analogous features of solvate and hydrate systems [9]. In the next

section, the results of some more recent investigations are discussed.

2.2. Packing polymorphism

An investigation into the structures and charge densities of two polymorphs of *p*-nitrophenol has been performed with the aim of deducing the different modes of inter-molecular hydrogen bonding that lead to the formation of the two structures shown in Fig. 1a and b [37]. A detailed analysis of the charge density of the two forms indicates charge migration from the benzene ring region to the nitro and hydroxyl groups that accompanies the transformation of one form into the other. In addition, polarization of the oxygen lone-pair electrons was found to be substantially larger in the crystal forms than in the free molecule, resulting in considerably larger dipole moments in the solid state.

During the study of a new crystal form (form I) of

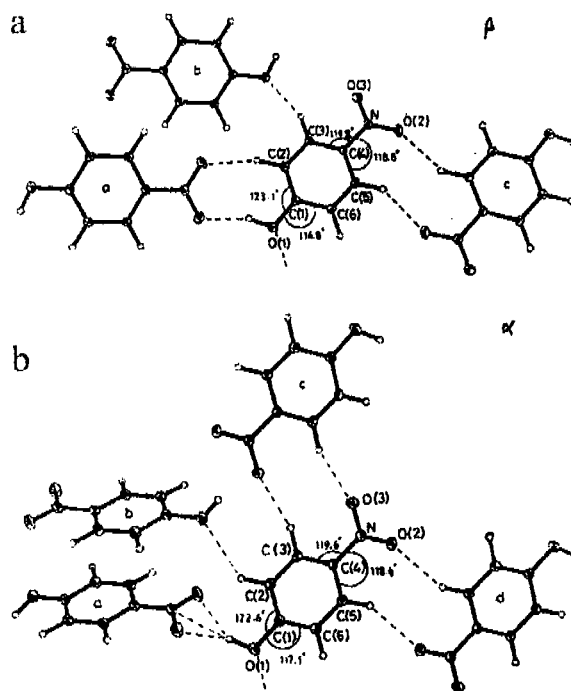


Fig. 1. Molecular packing diagrams of the (a) β polymorph of *p*-nitrophenol, (b) α polymorph of *p*-nitrophenol, showing 50% probability displacement ellipsoids ([37], reproduced with the permission of the American Chemical Society).

chlordiazepoxide, it was found that the heat of transition between the two forms (forms I and II) is rather modest, and kinetic factors permit the existence of the metastable phase [38]. Both structures contain four crystallographically independent molecules linked in dimers through hydrogen bonding, but the dimers are packed differently to yield the two crystal forms. Because the dimers in the fundamental units are spaced differently in the two forms, it was proposed that the solid-state enantiotropic transformation entailed rearrangement of the dimer units.

A different approach has been taken during an evaluation of the different structures formed by sulfathiazole [39]. Using a graph set approach to classify the known structural differences and similarities among the various forms, it became possible to identify packing motifs common to three of the four crystal structures. Fig. 2 shows the unit cells of the polymorphs I, II, III and IV, where molecules are paired as hydrogen-bonded dimers. At the end of the process, the authors were able to deduce possible links between the observed patterns of hydrogen bonding, processes of nucleation, and the crystal growth observed from a number of solvent systems. Interestingly, the analysis did not indicate a relationship between the appearance of a particular polymorph from solution and the growth of its fastest

growing surface. Rather, it appeared as if the different solvents affected the process of polymorph formation through their effects on nucleation of the various forms.

2.3. Conformational polymorphism

The conformational polymorphism of the two forms of piroxicam pivalate has been studied in detail [40]. This compound is distinctive in that the high-melting form (polymorph 1) contains an unanticipated array of associated molecules bound as centrosymmetric dimers through hydrogen bonding, with the amido nitrogen atom acting as the donor and the pyridine nitrogen as the acceptor (Scheme 1, structure I). The low-melting form (polymorph 2) contains molecules of two distinct conformational states coexisting in the same crystal (Fig. 3), but linked through different hydrogen bonding arrangements. This latter finding represents another unusual aspect of the crystallography of the substance.

The inclusion of different solvent molecules in a crystal lattice can lead to the existence of different packing patterns, and has also been found to influence the molecular conformation of paroxetine hydrochloride in two solvate forms [41]. One form

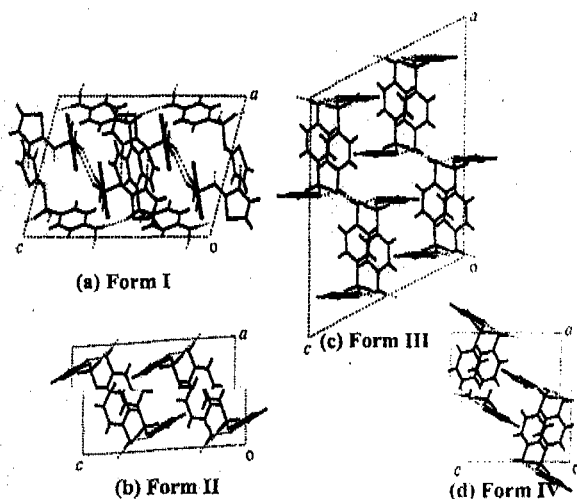
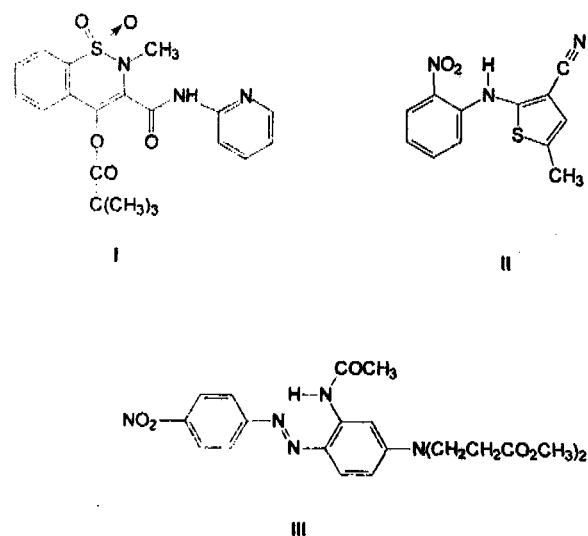


Fig. 2. Unit cells of four polymorphs (I, II, III and IV) of sulfathiazole showing hydrogen bonds, with the dimer structure clearly discernible ([39], reproduced with the permission of the Royal Society of Chemistry).



Scheme 1. Molecular structure of piroxicam pivalate (I) [40], 5-methyl-2-[2-(nitrophenyl)amino]-3-thiophenecarbonitrile (II) [30], 2'-acetamido-4'-[N,N-bis(2-methylcarbonylethyl)amino]-4-nitroazobenzene (III) [48].

A combination of solid-state ^{15}N -NMR spectroscopy and X-ray crystallography was used to study polymorphic transitions in an azobenzene dyestuff, 2'-acetamido-4'-[*N,N*-bis(2-methoxycarbonyl)ethyl]amino]-4-nitroazobenzene (Scheme 1, structure III) [48]. This work established that the structure of one polymorph was disordered, and that the process of phase transformation entailed a crankshaft-type motion of the azo linkage. The ORTEP plots of the two molecular conformations for the X-ray structure determination of structure III at 293 K are shown in Fig. 5. Selective polarization inversion and band shape-fitting experiments were used to deduce the thermodynamic parameters of the exchange process.

Raman spectroscopy was used to study the effect of pressure on the phase transitions in hexamethylbenzene and hexa(methyl- d_3)benzene [49]. The form II $\rightarrow$ form III transition of the partially deuterated substance was found to take place at a lower pressure relative to that of the analogous hexamethylbenzene compound, which was attributed to differences in the energies of the intramolecular methyl torsional vibration in the two crystal forms. In another study performed by the same group, the effects of both temperature and pressure on the phase transitions of tetrafluoro-1,4-benzoquinone were considered [50]. In this system, the changes in en-

vironmental conditions were found to influence a number of intermolecular and intramolecular vibrational modes, yielding conformational changes that in turn produced the observed phase transitions.

2.5. Prediction of polymorphs

The main challenge in managing the phenomenon of multiple solid forms of a drug is the inability to predict the number of forms that can be expected in a given case. This prediction would involve quantification of the myriad intermolecular forces within any proposed crystal structure as well as the ability to postulate the likely packing modes for a given molecule in all its configurations [10]. Accurate theoretical prediction of polymorphs from studies of molecular dynamics and crystal structure generation would be of outstanding importance in drug research [36].

More research is now being directed towards developing computational tools to understand the nature of polymorphism and to predict polymorphic forms at an early stage in the drug development process. The recent developments in computational chemistry allow the prediction of possible polymorphic forms based only on the molecular structure of the drug. The Polymorph Predictor, from Molecular Simulations, is currently the only commercial software package that can predict the possible polymorphs of an organic compound from its molecular structure [51]. The package developed by Karfunkel and co-workers [52–54] uses a Monte Carlo simulated annealing approach to generate thousands of possible crystal packing alternatives for a given molecule. Each of the unique crystal structures is then subjected to a lattice energy minimization to obtain the relative stability ranking of the various packing possibilities and the resulting lowest-energy structures are the potential polymorphs. This method has been successfully employed to generate known polymorphs of primidone (Fig. 6A and B) and progesterone, starting from the molecular structures alone [55]. It has also been used to predict polymorphs for a range of small molecules and to predict unknown polymorphic structures of 4-amidinoin-danone guanyldiazide, a selective inhibitor of *S*-adenosylmethionine decarboxylase [56], and of aspirin [57].

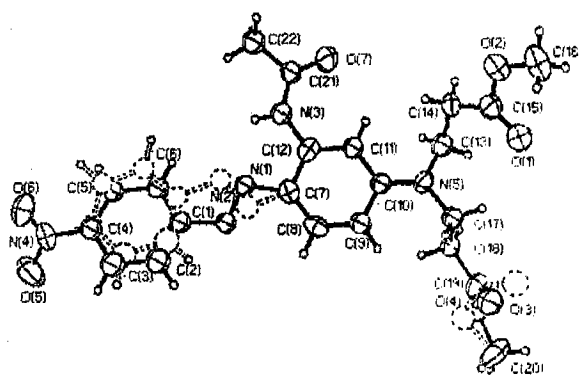


Fig. 5. ORTEP plots of the two molecular conformations (1 and 2) for the X-ray structure determination of 2'-acetamido-4'-[*N,N*-bis(2-methoxycarbonyl)ethyl]amino]-4-nitroazobenzene (Scheme 1 Structure) at 293 K. Thermal ellipsoids are shown at 30% for clarity, with conformer 2 being represented by the solid lines and Conformer 1 by the dotted lines ([48], reproduced with the permission of the American Chemical Society).

312
151
150

sion of a crystalline phase to an amorphous state and, because the amorphous state is metastable with respect to the crystalline form, phase transformations are likely to occur within the shelf life of the pharmaceutical product, resulting in loss of quality and potency in the product [86].

In view of the significant effects that the state of disorder in crystalline solids caused by pharmaceutical processing can have on the properties of pharmaceutical solids, it is important to be able to assess the extent of disorder in a solid quantitatively down to very low levels. Various methods have been used to measure the percent disorder, such as using predetermined mixtures, measurements of X-ray powder diffraction, density and heats of crystallization which revealed limits of detectability down to about 10%. Using water vapor sorption measurements under very carefully controlled conditions, it was possible to detect disorder as low as 1% in milled samples of sucrose [87]. A comparison of the four methods mentioned above for estimating the percent disorder of milled samples of sucrose gave very consistent results, once the underlying factors that make these techniques sensitive to the concentration of amorphous content were recognized and taken into account.

4.3. Degree of crystallinity

The previous section has emphasized that many pharmaceutical processes lead to a decrease in crystallinity of drug phases. Various studies have concluded that the formation of amorphous material during processing is highly undesirable. The amorphous material, being in a thermodynamically metastable state, is susceptible to reconversion to the crystalline state, affecting many physico-chemical characteristics of the drug. A later chapter provides detailed coverage of amorphous materials. An estimation of the degree of crystallinity of a sample before and after processing poses one of the larger challenges facing the pharmaceutical field. Powder X-ray diffractometry is still the commonly used method for determining the degree of crystallinity, though this method suffers from some limitations due to peak broadening, amorphous halo, and preferred orientation which make interpretation and quantitation difficult. DSC may not be a sensitive method for measuring crystallinity due to crystalliza-

tion of the amorphous content at elevated temperatures and the effects of differences in heat capacity. Solution calorimetry has been proposed as an accurate method for analysis of percent crystallinity [11,88,89]. A decrease in the endothermic enthalpy of solution indicates a decrease in the crystallinity of the sample. However, differences in surface area produced by grinding or by other processing techniques can also result in changes in the heat of wetting of a sample. Judicious choice of solvent can be employed to reduce such surface effects, which themselves contribute to the observed crystallinity of the sample.

Near infrared (NIR) spectroscopy is another technique being used to measure the degree of crystallinity, and has also proved useful in studies of the polymorphism and water content of sugars. The NIR spectrum of a sample contains both physical and chemical information. Being noninvasive, nondestructive and operable at room temperature, the method is a valuable tool with which to assess changes in the amorphous and crystalline state of lactose [90]. NIR has been used to follow the changes in the amorphous state, the onset of crystallization, and the changes between α - and β -lactose, which accompany the onset of crystallization. In another study, the nucleation and crystallization kinetics of amorphous lactose was investigated by gravimetry in an automated vacuum moisture balance. The combination of isothermal and nonisothermal activation energies allowed the investigation of both crystal growth and nucleation mechanisms and led to the separation of activation energies for nucleation and growth [91].

4.4. Characterization of mixtures of polymorphs

Another common problem encountered during drug development is quantitative control of the proportion of polymorphic forms present in a mixture. According to the US FDA regulations, the method of analysis for the proportion of forms must be validated, and also the proportion of forms must remain within stated limits through the retest date of the drug substance and potentially throughout the shelf life of the product. This is a very onerous requirement, especially if the forms have a tendency to interconvert. Byrn et al. [11] suggested that the best way to deal with this problem is probably by



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.

de una nueva entidad química. Si se presume que el pH gástrico oscila entre 1 y 3 y el del intestino delgado entre 5 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 farma-

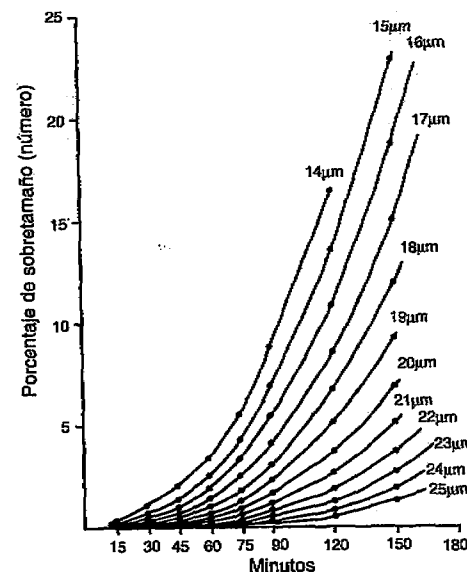


Fig. 83-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

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 preformulador 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

151

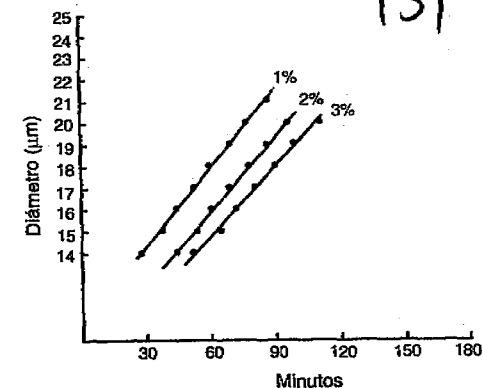


Fig. 83-6. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

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.

158
152

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

2020

Bogotá, D.C., 14 de Febrero de 2011

Abogado

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

ASUNTO

Radicación 07 098 249
Trámite 011
Evento 378
Actuación 519
Oficio 004553
Folios 25

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☒

Cap. II

☐

No. Solicitud Internacional PCT/EP2006/001547

Fecha de Presentación Internacional 21/Febrero/2006

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 14 a 85	como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones:	Folios 86 a 99	como se radicó inicialmente
Dibujos:	Folios 100 a 127	como se radicó inicialmente

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:

Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).

Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Sales de fosfato de compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidrox ciclohexano".

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de disminuir los efectos no deseados de la forma clorhidrato cristalina del 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidrox ciclohexano, la cual muestra baja reproducibilidad en su proceso de preparación y almacenamiento, al ser susceptible de transformarse en otro polimorfo y tener tendencia absorber agua del medio.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona sales de
Expediente 07 098 249 1er Art 45

D2	US 2004/242617	Combination of selected opioids with muscarine antagonists for treating urinary incontinence	02/Diciembre/2004
D3	MXPA03007467A	Tramadol-based medicament.	4/Diciembre/2003
D4	S.R Vippagunta. Advance Drug Delivery Reviews. 48(2001) 3 – 26	Crystalline Solids	21/Diciembre/2000

D1 divulga (Ejemplo 18, folios 138 - 139) un compuesto cristalino (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol clorhidrato y su forma de preparación y obtención

D2 divulga (página 3, párrafo 0073, folio 141; página 4, párrafos 0074-0081, folio 142) una compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano dentro de una composición para la continencia urinaria.

D3 divulga (Página 1, líneas 4 – 7, folio 144) un medicamento que contiene 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol (tramadol), para liberación retardada y liberación inmediata.

D4 divulga (Pagina 1, Abstract, folio 308) una revisión acerca de los conceptos más relevantes de lo sólidos cristalinos utilizados en la industria farmacéutica.

12. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en compuestos 6-dimetlaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3 dihidroxiciclohexano de formula I caracterizados porque R¹ es OH; R² es OH y R³ es H ó R³ es OH y R² es H; R⁴ es CH₃, en forma de sus sales de ácidos fosfóricos, preferentemente ácidos difosfóricos y/o ácidos ortofosfóricos.

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 1, con las del estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3
compuestos 6-dimetlaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3dihidroxíciclohexano de formula I	✓	✓	✓
R ¹ es OH	✓	✓	✓
R ² es OH y R ³ es H ó R ³ es OH y R ² es H	✓	✓	✓
R ⁴ es CH ₃	✓	✓	✓
forma de sus sales de ácidos fosfóricos	-	-	-

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga (Ejemplo 18) un compuesto (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la divulgación de D1, consiste en que la invención se refiere a la sal del ácido fosfórico, y D1 indica la forma base de la molécula.

No hay evidencia de que la sal del acido fosfórico logre efectos o propiedades

fosfato cristalinas del 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidrox ciclohexano.

154

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61K 31/135, A 61P 25/04, C 07C 217/04

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 47 – 50 no es patentable de acuerdo con los Art citados.

5. De la Solicitud de Patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque no indica las formas cristalinas de las sales fosfato de 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-1,3-dihidrox ciclohexano.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 12, 13, 15, 24, 27, 36, 37 y 40 no son claras porque hacen referencia a la a los dibujos, según la expresión, "tal como se indica en la Fig. X" o "mostrados en la tabla XX". Se sugiere eliminar la referencia a los dibujos si esta no es estrictamente necesaria.

Las reivindicaciones 12, 13 y 15 corresponden al mismo polimorfo de la reivindicación 10, por lo cual se sugiere establecer la correspondiente dependencia.

Las reivindicaciones 24, 25 y 27 corresponden al mismo polimorfo de la reivindicación 22, por lo cual se sugiere establecer la correspondiente dependencia.

Las reivindicaciones 36 y 37 corresponden al mismo polimorfo de la reivindicación 34, por lo cual se sugiere establecer la correspondiente dependencia.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Febrero 25 de 2005

Y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5'733.936 A	6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclo-hexane compounds as pharmaceutical agents	31/Marzo/1998

Expediente 07 098 249 1er Art 45

adicionales a las de la forma base divulgada en D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3dihidrox ciclohexano de formula I conocidos en D1 para desarrollar sales nuevas de la molécula?"

Se debe considerar que D3 (página 3, líneas 23 – 25, folio 145) señala que compuestos de formula I pueden generar sales con ácido fosfórico.

De esta manera, la reivindicación 1 se considera obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de modificar la molécula conocida en D1 para desarrollar sales nuevas, formaría la sal con el ácido fosfórico que se revela en D3, logrando así el objeto de esta solicitud.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 6 no mencionan características adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

Conclusión:

La reivindicación 1 – 6 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 7 consiste en un procedimiento para preparar una sal fosfato de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 – 6 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de formula general I, opcionalmente en forma de no sal, con ácido fosfórico en medio de reacción

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7, divulga (Ejemplo 18) un procedimiento de preparación de un compuesto (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7, y la divulgación de D1, consiste en que el proceso de la invención obtiene la sal del ácido fosfórico del compuesto.

El resultado que logra el proceso reivindicado es la obtención de la sal del ácido fosfórico de la molécula.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar el proceso de obtención de compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3dihidrox ciclohexano de formula I conocido en D1 para desarrollar la sal del ácido fosfórico de la molécula?"

Se debe considerar que D3 (página 4, líneas 13 – 19, folio 146) muestra que la obtención de las sales se puede realizar a través de la reacción de la molécula con un ácido en una solución acuosa.

De esta manera, la reivindicación 7 se considera obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de modificar el proceso de obtención conocido en D1 para desarrollar sales nuevas, incluiría la obtención de la sal fosfato por la adición del ácido en solución acuosa revelado en D3, logrando así el objeto de esta solicitud.

La reivindicación dependiente 8 – 9 no menciona características adicionales y tampoco son consideradas inventivas.

Conclusión:

La reivindicación 7 – 9 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 10 consiste en una forma cristalina (Forma A) de la sal ortofosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol con un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, expresados en términos de 2θ : 30.0 ± 0.2 , 33.7 ± 0.2 .

El documento D3, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10, divulga la sal clorhidrato de tramadol (2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol) (página 4, renglones 9 – 12, folio 146)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 10, y la divulgación de D3, consiste en que la invención es la forma cristalina de la sal del ácido fosfórico.

El efecto que logra la forma cristalina de la sal ortofosfato de la molécula es disminuir la higroscopicidad.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar la molécula conocida en D3 para obtener sales de la molécula en forma cristalina con menor higroscopicidad?”.

Sin embargo, se conoce (Farmacia de Remington, 19ª edición, folio 152) que los polimorfos de una molécula presentan diferencias en su comportamiento y propiedades, como la higroscopicidad. Al obtener formas cristalinas distintas, se modifican las propiedades del compuesto.

De esta manera el Estado de la Técnica sugiere al Experto en la Materia que, con el fin de lograr una forma cristalina con una higroscopicidad menor, tal como lo enseña la solicitud (tablas 1 – 8, folios 31 – 39), forme diversas sales que cambien la forma cristalina de la molécula. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 10 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero No cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 16 consiste en un procedimiento de preparación del polimorfo A, que comprende la reacción de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol con ácido ortofosfórico y luego se purifica y aísla.

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 16, divulga (Ejemplo 18) un procedimiento de preparación de una forma cristalina del compuesto (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 16, y la divulgación de D1, consiste en que el proceso de la invención obtiene la forma cristalina A de la sal del ácido fosfórico del compuesto.

El resultado que logra en el proceso reivindicado es la obtención de la forma cristalina A de la sal del ácido fosfórico de la molécula.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar el proceso de obtención de compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxiciclohexano de fórmula I conocido en D1 para obtener la forma cristalina de la sal del ácido fosfórico de la molécula?"

Se debe considerar que D4 (página 11, líneas 8 – 18, folio 150) muestra que la forma cristalina de una molécula puede anticiparse conociendo las fuerzas intermoleculares de la misma.

De esta manera, la reivindicación 16 se considera obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de modificar el proceso de obtención conocido en D1 para desarrollar formas cristalinas de sales nuevas, presumiría que la formación de la sal fosfato de la molécula presenta fuerzas intermoleculares que difieren de las de la forma cristalina de la molécula base, logrando así el objeto de esta solicitud.

Conclusión:

La reivindicación 16 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero No cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 22 y 34 consisten en una formas cristalinas (Forma B y C respectivamente) de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol con un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos para cada una de las formas cristalinas.

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 22 y 34, divulga una forma cristalina (Ejemplo 18) del compuesto (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 22 y 34 y la molécula de D1 consiste en que la invención corresponde a una forma cristalina de la sal fosfato de la molécula, que registra parámetros de difracción de rayos X característicos que D1 no tiene.

No hay evidencia de que las formas cristalinas reivindicadas presenten efectos o propiedades adicionales a la forma cristalina divulgada en D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar la molécula conocida en D1 para desarrollar sales en formas cristalinas nuevas de la molécula?"

Sin embargo, se debe considerar que D1 divulga la obtención de la molécula base en forma cristalina (ejemplo 18). Del mismo modo, D3 divulga sales farmacéuticamente aceptables que indican la sal fosfato en la página 3 renglones 23 – 25 y D2 en la página 4, párrafo 0081 .

De esta manera, las reivindicaciones 22 y 34 se consideran obvias, debido a que Expediente 07 098 249 1er Art 45

D1 y D3 sugieren al experto en la materia la forma en que se resuelve el problema en estas reivindicaciones.

Conclusión:

las reivindicaciones 22 y 34 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 28 consiste en un procedimiento de preparación del polimorfo B, descrito en la reivindicación 22, que comprende la agitación del polimorfo A en acetonitrilo o en un medio basado en acetonitrilo, opcionalmente a temperatura aumentada, y el aislamiento del polimorfo B.

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 28, divulga (Ejemplo 18) un procedimiento para obtener una forma cristalina del compuesto (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol por cristalización con 2-butanona/triclorometilsilano-agua.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 28, y la divulgación de D1, consiste en que el procedimiento de obtención de la forma cristalina divulgada por D1 se realiza por una cristalización con 2-butanona/triclorometilsilano-agua de la molécula base, mientras que el procedimiento de la invención comprende la agitación del polimorfo A de la sal del ácido fosfórico de la molécula en acetonitrilo y su posterior aislamiento.

El resultado que logra el procedimiento indicado en la reivindicación 28 es la obtención la sal orto fosfato de la molécula en una forma cristalina nueva (Forma B).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar el procedimiento de obtención de la molécula conocido en D1 para obtener sales de la molécula en una forma cristalina nueva?".

No existe indicación en el Estado de la Técnica de que la cristalización en acetonitrilo dé como resultado una forma cristalina nueva de la sal suspendida.

De manera que el Estado de la Técnica no sugiere al Experto en la Materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación. Por lo cual no se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 28 cumple el requisito de novedad (Art. 16), y con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 38 consiste en un procedimiento para preparar C que consiste en suspender una cantidad de la sal ortofosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol durante 2 días a 50°C en acetonitrilo y posteriormente se filtra el sobrenadante, se evapora lentamente el acetonitrilo y el sólido obtenido se seca durante un día a temperatura ambiente en vacío.

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención
Expediente 07 098 249 1er Art 45

159
160

definida en la reivindicación 38, divulga (Ejemplo 18) un procedimiento para obtener una forma cristalina del compuesto (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol por cristalización con 2-butanona/triclorometilsilano-agua.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 38, y la divulgación de D1, consiste en que el procedimiento de obtención de la forma cristalina divulgada por D1 se realiza por una por cristalización con 2-butanona/triclorometilsilano-agua de la molécula base, mientras que el procedimiento de la invención comprende la suspensión de la sal en acetonitrilo, la evaporación lenta del solvente y el secado por vacío a temperatura ambiente.

El efecto que logra el procedimiento indicado en la reivindicación es la obtención la sal orto fosfato de la molécula en una forma cristalina nueva (Forma C).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar el procedimiento de obtención de la molécula conocido en D1 para obtener sales de la molécula en una forma cristalina nueva?".

No existe indicación en el Estado de la Técnica de que la inclusión del acetonitrilo y su evaporación lenta dé como resultado una forma cristalina nueva de la sal suspendida.

De manera que el Estado de la Técnica no sugiere al Experto en la Materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación. Por lo cual no se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 38 cumple el requisito de novedad (Art. 16), y con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 40 consiste en una forma amorfa de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol con un patrón de difracción de rayos X en polvo como el mostrado en la figura 4.

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 40, divulga (Ejemplo 18) una forma cristalina del compuesto (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 40, y la divulgación de D1, consiste en que la molecula divulgada por D1 está en forma cristalina de la molécula base y la invención indica el polimorfo "amorfo" de la sal fosfato.

No hay evidencia de que las forma amorfa de la sal fosfato reivindicada presente efectos o propiedades adicionales a la forma cristalina divulgada en D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar la forma cristalina de la molécula conocido en D1 para obtener la forma amorfa de la sal fosfato de la molécula?".

Sin embargo, debe considerarse que D4 (página 21, líneas 30 – 38 folio 151) enseña la posibilidad de obtener polimorfos "amorfos" a partir de estructuras

Expediente 07 098 249 1er Art 45

cristalinas y viceversa.

De manera que el Estado de la Técnica sugiere al Experto en la Materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación. Por lo cual se considera obvia.

la reivindicación 41 consiste en el proceso de obtención de la forma amorfa de la sal orto-fosfato de la molécula A por calentamiento de la forma cristalina B a una temperatura mayor de 50°C a presión reducida.

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 41, divulga (Ejemplo 18) el procedimiento de obtención de una forma cristalina del compuesto (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 41, y la divulgación de D1, consiste en que el proceso divulgado por D1 se prepara la forma cristalina de la molécula base y la invención indica el proceso para la obtención del polimorfo "amorfo" de la sal fosfato.

El resultado obtenido por el procedimiento de la reivindicación 41 es el polimorfo "amorfo" de la sal fosfato de la molécula.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar el procedimiento de obtención de la forma cristalina de la molécula conocido en D1 para obtener la forma amorfa de la sal fosfato de la molécula?".

Sin embargo, Se conoce (Farmacia de Remington, 19ª edición, folio 152; D4, página 7, línea 19, folio 148; página 8, líneas 1 – 4, folio 149) que la temperatura puede producir la transformación de un polimorfo.

De manera que el Estado de la Técnica sugiere al Experto en la Materia que el calentamiento de una forma cristalina de una molécula cambia el polimorfo de dicha molécula, resolviendo el problema en esta reivindicación. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
Las reivindicaciones 40 – 41 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no Cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

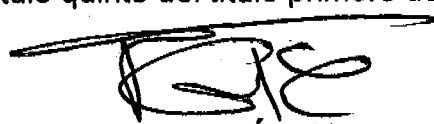
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5'733.936 A	1 – 9, 16 – 27, 34 – 45	Nivel Inventivo
D2	US 2004/242617	22 – 27, 34 – 37	Nivel Inventivo
D3	MXPA03007467A	1 – 15, 22 – 27, 34 – 37	Nivel Inventivo
D4	S.R Vippagunta. Advance Drug Delivery Reviews. 48(2001) 3 – 2	16 – 21, 40 – 41	Nivel Inventivo

162 / 161

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

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



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
11 MAR. 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 595	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202098
------------------------------------	--