



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-098249- -00000-0000

Fecha: 2007-09-21 15:06:37 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Fcllos: 123

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

25/09/2008

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y **GRÜNENTHAL GmbH**
(71) Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078**
AACHEN, ALEMANIA.
Lugar de
Constitución: **AACHEN, ALEMANIA.**

REPRESENTANTE	Nombre: HUMBERTO RUBIO CAMACHO	IDENTIFICACIÓN
O APODERADO	Dirección: Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506	C.C. 17'192.062
(74)	Teléfono: 3132408 Fax: 3131647	T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES) Nombre y **1) Michael GRUSS**
(72) Dirección: **Krebsstrasse 61,**
52080 Aachen, Alemania
2) Andreas FISCHER
Stockberg 16a,
52393 Hürtgenwald, Alemania
3) Wolfgang HELL
Marshallstrasse 10,
52066 Aachen, Alemania

PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/EP2006/001547	Fecha 21 DE FEBRERO DE 2006
Publicación Internacional No.	WO 2006/089707	Fecha 31 DE AGOSTO DE 2006

TÍTULO (54) **"SALES DE FOSFATO DE COMPUESTOS 6-DIMETILAMINOMETIL-1-(3-METOXIFENIL)-1,3-DIHIDROXICICLOHEXANO"**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/135 A61P 25/04
C07C 217/04

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	ALEMANIA	25/02/2005	10 2005 009 217.9

Comprobante de pago No. **07-64,365** Fecha: **10 DE AGOSTO DE 2007**

BAP

X
2

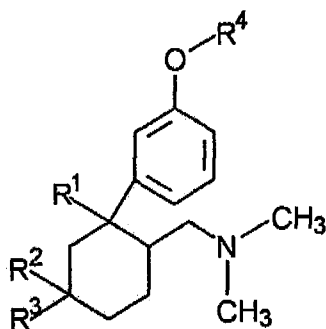
**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GmbH**
(30) PRIORIDAD: **ALEMANA**
(31) No. DE SOLICITUD: **10 2005 009 217.9** (72) INVENTORES: **Michael GRUSS
Andreas FISCHER
Wolfgang HELL**
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: **25 DE FEBRERO DE 2005**
(33) PAÍS: (74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**
Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/001547 Fecha 21 DE FEBRERO DE 2006
Publicación Internacional No. WO 2006/089707 Fecha 31 DE AGOSTO DE 2006
FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "SALES DE FOSFATO DE COMPUESTOS 6-DIMETILAMINOMETIL-1-(3-METOXIFENIL)-1,3-DIHI-DROXICICLOHEXANO"

RESUMEN:

Compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidrox ciclohexano de la fórmula (I).



(I)

CARACTERIZADOS porque: R¹ es OH y R² es OH y R³ es H ó R³ es OH y R² es H, y R⁴ es CH₃, en forma de sus sales de ácidos fosfóricos, preferentemente ácidos difosfóricos y/o ácidos ortofosfóricos.

ANEXOS

- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- X Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica *Copia autentica reposa en el Exp No 02-113541*
- X Poderes, si fuere el caso. *Copia autentica reposa en el Exp 02-113541*
- Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
- Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 36.2.b PCT en Fase Nacional.
- De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- X Arte final 12 x 12
- De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- X Otros *Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad (cap I)*

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

13

3

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO S. C. S. A. S. A.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 64,365
FECHA : AGOSTO 10 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-098249- -00000-0000

Fecha: 2007-09-21 15:06:37 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CAMACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51110909	10/08/2007	3,742,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. August 2006 (31.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/089707 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07C 217/54 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/001547

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Februar 2006 (21.02.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 009 217.9
25. Februar 2005 (25.02.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRUSS, Michael
[DE/DE]; Krebsstrasse 61, 52080 Aachen (DE). FIS-
CHER, Andreas [DE/DE]; Stockberg 16a, 52393
Hürtgenwald (DE). HELL, Wolfgang [DE/DE]; Mar-
shallstrasse 10, 52066 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHOSPHATE SALTS OF 6-DIMETHYLAMINOMETHYL-L-(3-METHOXYPHENYL)-1,3-DIHYDROXYCYCLO-
HEXANE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: PHOSPHATSALZE DER 6-DIMETHYLAMINOMETHYL-L- (3-METHOXYPHENYL) -1,3-DIHY-
DROXY- CYCLOHEXANVERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to 6-dimethylaminomethyl-1-(3- methoxyphenyl) -1,3-dihydroxycyclohexane compounds in
the form of phosphate salts, to processes for preparing them and to the use of these compounds in pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 6-Dimethylaminomethyl-1- (3- methoxyphenyl) -1, 3-dihydroxy-cyclohexanver-
bindungen in Form von Phosphat-Salzen, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung dieser Verbindungen in Arzneimit-
teln.

WO 2006/089707 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/001547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C217/54 A61K31/135

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 753 506 A (GRUENENTHAL GMBH) 15 January 1997 (1997-01-15) cited in the application page 7, last paragraph; example 18	1-50
A	US R E37 355 E1 (BUSCHMANN HELMUT HEINRICH ET AL) 4 September 2001 (2001-09-04) example 18	1-50
A	US 2004/242617 A1 (CHRISTOPH THOMAS) 2 December 2004 (2004-12-02) the whole document	1-50
A	WO 2005/009329 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES) 3 February 2005 (2005-02-03) the whole document	1-50

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2006

Date of mailing of the international search report

12/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Österle, C

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference GRAB 3272-PCT	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/EP2006/001547	International filing date (day/month/year) 21 February 2006 (21.02.2006)	Priority date (day/month/year) 25 February 2005 (25.02.2005)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant GRÜNENTHAL GMBH		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☒ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☒ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 11 September 2007 (11.09.2007)
	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis e-mail: pt06.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

TRANSLATION

PCT

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYWRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To:

Date of mailing (day/month/year) **See form PCT/ISA/210**

Applicant's or agent's file reference

GRAB 3272-PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/EP2006/001547

International filing date (day/month/year)

21.02.2006

Priority date (day/month/year)

25.02.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

C07C217/54 A61K31/135

Applicant

GRÜNENTHAL GMBH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2006/001547

Box No. I	Basis of this opinion
1.	With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item. ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 12.3 and 23.1(b)).
2.	With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of: a. type of material ☐ a sequence listing ☐ table(s) related to the sequence listing b. format of material ☐ in written format ☐ in computer readable form c. time of filing/furnishing ☐ contained in the international application as filed. ☐ filed together with the international application in computer readable form. ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3.	☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4.	Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2006/001547

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-50	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-50	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-50	YES
	Claims		NO
2. Citations and explanations:			
1. Novelty (PCT Article 33(2))			
1.1 No phosphorus salts of the compounds of the formula (I) are known from D1-D4.			
The compounds of claim 1, and also the polymorphs of these compounds according to claims 10, 22, 33 and 40, are therefore novel.			
1.2 Since the compounds of claims 1, 10, 22, 33 and 40 are novel, the subject matter of the claims dependent thereon is also novel, as are the processes for their preparation and the subject matter of claims 44-50.			
2. Inventive step (PCT Article 33(3))			
The compounds of the present application differ from the compounds of the prior art in that they are salts of phosphoric acids. The compounds of the present application have low hygroscopicity and a low tendency to release water under moderate ambient conditions, and are stable in the polymorphic structures within a wide range of ambient conditions and are not converted to other polymorphic structures (see comparative tests in the description). The object of the present invention can therefore be			

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2006/001547

Box No. V

Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

considered that of providing compounds which, compared to the compounds of the prior art, have a lower hygroscopicity and a lower tendency to release water under moderate ambient conditions and are stable in their polymorphic structures within a wide range of ambient conditions.

The object was achieved by the provision of the inventive salts.

This solution was not discernible from D1-D4.

The subject matter of claims 1-50 is therefore also considered to be inventive.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2006/001547

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

1. Claims 12, 15, 27, 36, 37 and 40 relate to figures/tables and therefore do not satisfy the requirements of PCT Rule 6.2(a).
2. The compounds of the present claims are defined by "product-by-process" claims, by powder diffractogram reflections and by Raman spectrum signals. Since, however, powder diffractogram reflections are sufficient for the definition of the compounds, the claims which claim the Raman signals or are formulated as "product-by-process" claims appear to be superfluous (PCT Rule 6).

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2006/001547

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Claim 16 claims that polymorph A is obtainable by reacting (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexane-1,3-diol with orthophosphoric acid "in a reaction medium and optionally purifying and isolating the polymorph A thus obtained."

However, it is evident from the examples that particular reaction conditions have to be maintained in order to obtain the desired polymorph.

The subject matter of claim 16 therefore does not contain all features needed to perform the invention.

This is likewise the case for the subject matter of claim 28, since the term "medium based on acetonitrile" also includes mixtures which contain only a very small amount of acetonitrile.

The subject matter of claims 16 and 28 therefore does not meet the requirements of PCT Article 6.

2. Claims 13, 14, 25 and 26 disclose Raman signals without stating the excitation wavelength. The subject matter of these claims is unclear as a result (PCT Article 6).
3. Claims 10, 11, 22, 23, 34 and 35 disclose powder diffractogram reflections without the radiation with which the measurement has been made. The subject matter of these claims is unclear as a result (PCT Article 6).

SALES DE FOSFATO DE COMPUESTOS 6-DIMETILAMINOMETIL-1-(3-METOXIFENIL)-1,3-DIHIIDROXICICLOHEXANO

MEMORIA DESCRIPTIVA

5 **CAMPO DE APLICACIÓN**

La invención se relaciona con compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidrox ciclohexano (I) en forma de sales de fosfato, procedimiento para su preparación y el uso de dichos compuestos en medicamentos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

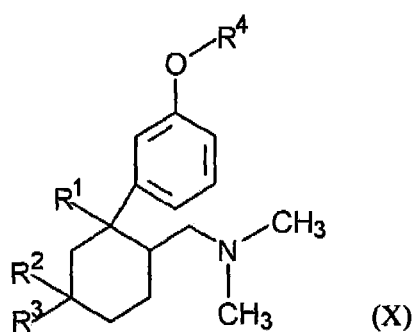
El tratamiento de estados de dolor crónicos y no crónicos tiene una gran importancia en la medicina. Actualmente, existe una necesidad mundial de una terapia del dolor adicional y eficaz, que no sea exclusivamente en base a opioides. En numerosos trabajos científicos se encuentra documentada la urgente necesidad de acción para un tratamiento adecuado de condiciones de dolor crónicas y no crónicas para el paciente y orientado a un objetivo, por lo que aquí cabe entender el tratamiento de dolor como eficaz y satisfactorio para los pacientes; dichos trabajos surgieron recientemente en el campo de analgésicos aplicados o bien de investigación básica acerca de la nocicepción.

Hace muchos años que se emplean los opioides para el tratamiento del dolor, aunque presentan una serie de efectos colaterales, como por ejemplo, dependencia, depresión respiratoria, inhibición gastrointestinal y estreñimiento. Por ello, los opioides sólo se pueden administrar bajo determinadas medidas de precaución, por ejemplo, bajo prescripción médica especial durante un periodo prolongado o en dosis más altas (Goodman, Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Pergamon Press, New York, 1990).

El clorhidrato de tramadol (1RS, 2RS)-2[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol, es un clorhidrato que ocupa un lugar especial dentro de los analgésicos centralmente eficaces, puesto que dicha sustancia activa causa una fuerte inhibición del dolor, sin los conocidos efectos colaterales de los opioides (J. Pharmacol. Exp. Ther. 267, 331 (1993)). El tramadol es un racemato y está compuesto de una cantidad similar de enantiómeros (+) y (-). La sustancia activa forma *in vivo* el metabolito O-demetil-tramadol, que asimismo se presenta como una mezcla de enantiómeros. Investigaciones han demostrado que tanto los enantiómeros de tramadol como también los enantiómeros de los metabolitos de tramadol intervienen en el efecto analgésico (J. Pharmacol. Exp. Ther. 260, 275 (1992)).

En la patente EP 0 753 506 B se exponen sustancias eficaces como analgésicos, útiles para el tratamiento de dolores fuertes, las cuales no exhiben los típicos efectos colaterales de los opioides.

El objetivo de la patente EP 0 753 506 B son los compuestos 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano la fórmula X:



donde

R¹ es HO, OH, Cl o F;

R² y R³ son, iguales o diferentes, alquilo-C₁₋₄, bencilo, CF₃, OH, OCH₂-C₆H₅, O-C₁₋₄-alquilo, Cl o F, con la condición de que al menos uno de los radicales R² o R³ sea H;

R^4 significa H, CH_3 , $PO(OC_{1-4}\text{-alquilo})_2$, $CO(OC_{1-5}\text{-alquilo})$, $CO-NH-C_6H_4-C_{1-3}\text{-alquilo}$, $CO-C_6H_4-R^5$, $CO-C_{1-5}\text{-alquilo}$, $CO-CHR^6-NHR^7$ o un grupo piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo sustituido o no sustituido;

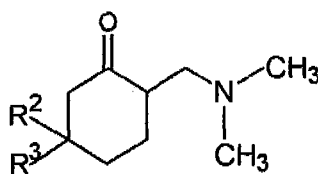
R^5 significa $OC(O)C_{1-3}\text{-alquilo}$ en posición orto o $CH_2-N(R^8)_2$ en posición meta o para, en donde R^8 representa alquilo- C_{1-4} o ambos radicales R^8 junto con N representan el radical 4-morfolino, y

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y significan H o alquilo- C_{1-6} ;

con la condición de que cuando ambos radicales R^2 y R^3 representan H, entonces R^4 no es CH_3 , cuando R^1 es H, OH o Cl o R^4 no es H, cuando R^1 es OH,

en forma de sus bases o sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

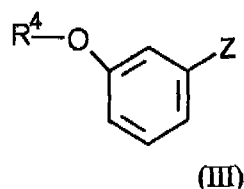
Otro objetivo de la invención de la patente EP 0 753 506 B es un procedimiento para la preparación de compuestos 6-dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano de fórmula X, en los cuales R^1 significa OH y R^2 y R^3 son iguales o diferentes y significan H, alquilo- C_{1-4} , bencilo, CF_3 , Cl o F, con la condición de que al menos uno de los radicales R^2 o R^3 sea H y R^4 significa H, CH_3 o un grupo piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo sustituido o no sustituido, con la condición de que R^4 no sea CH_3 ni H, cuando ambos radicales R^2 y R^3 son H, por lo que el procedimiento se caracteriza porque una β -dimetil-aminocetona de fórmula II:



(II)

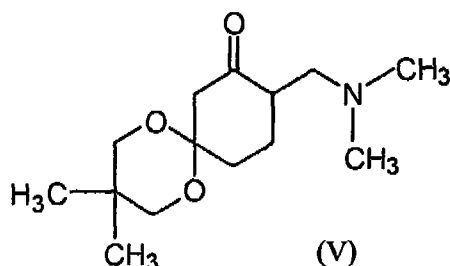
se transforma en un compuesto de la fórmula X, con un compuesto metalorgánico de la fórmula III:

17



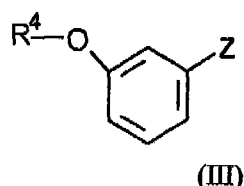
en donde Z significa MgCl, MgBr, Mgl o Li.

Otro objetivo de la invención de la patente EP 0 753 506 B es un procedimiento para la preparación de compuestos 6-dimetilaminometil-1-fenil-
 5 ciclohexano de fórmula X, en los cuales R¹ es OH, uno de los radicales R² o R³ es H y el otro es OH, O-C₁₋₄-alquilo u OCH₂C₆H₅ y R₄ es H, CH₃ o un grupo piridilo, tienilo, tiazolilo o fenilo sustituido o no sustituido, que se caracteriza porque una β-dimetil-aminocetona con una estructura de acetal espirocíclica de fórmula V:



10

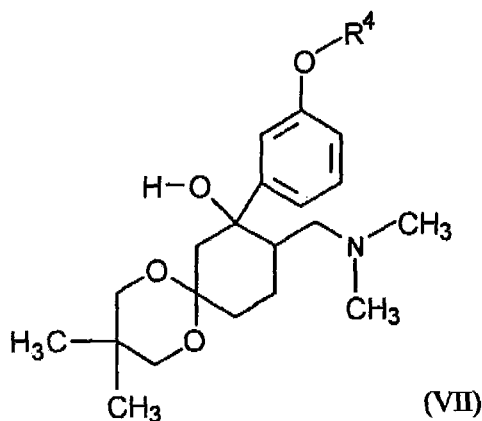
con un compuesto metalorgánico de fórmula III:



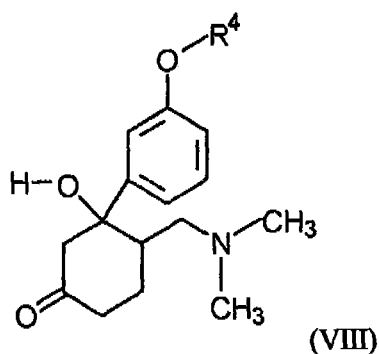
en el cual Z significa MgCl, MgBr, Mgl o Li, se transforman en un
 15 compuesto de fórmula VI:

17

13



donde mediante una desacetalización catalizada por protones el compuesto de fórmula VI obtenido se transforma en el correspondiente derivado de cetona de fórmula VIII:



5

y, a continuación, el derivado de cetona obtenido se reduce con un hidruro alcalinometálico complejo a un compuesto de fórmula I, en el cual uno de los radicales R^2 o R^3 significa OH y, opcionalmente, el compuesto de fórmula I que se obtiene mediante reducción se transforma en un compuesto de la fórmula I, en donde uno de los radicales R^2 o R^3 significa $O-C_{1-4}$ -alquilo u $OCH_2C_6H_5$, después de haberse transformado en una sal alcalina con un halogenuro de bencilo o C_{1-4} -alquilo.

Los compuestos de la patente EP 0 753 506 B tienen un marcado efecto analgésico y son toxicológicamente inocuos. Por ello, sirven como sustancias o principios activos farmacéuticos. Correspondientemente, un objetivo de la invención también es el uso de un compuesto de 6-dimetilaminometil-1-fenil-1-ciclohexano de fórmula X como sustancia activa en medicamentos, preferentemente, como sustancia activa en analgésicos.

10

En la patente EP 0 753 506 B, los compuestos se transforman en sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables, por lo que en la memoria descriptiva se especifican: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido amigdalico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico y/o ácido aspártico.

Todos los compuestos en los ejemplos de realización de la patente EP 0 753 506 B, por ejemplo, los ejemplos 18 y 19 se divulgan en forma del aducto de HCl, también en la forma del aducto de sal a partir de la reacción de los compuestos reivindicados en la patente EP 0 753 506 B con ácido clorhídrico.

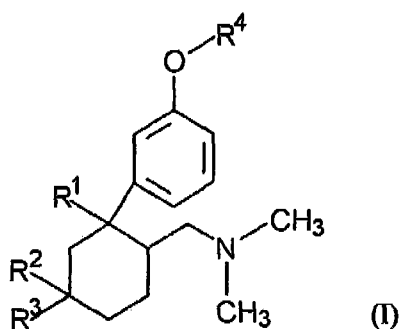
Sin embargo, en el caso de los compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi-ciclohexano eficaces (ejemplos 18 y 19 de la patente EP 0 753 506 B) se origina una pluralidad de polimorfos y solvatos (pseudopolimorfos) al convertirse en el aducto de HCl después de la etapa de síntesis, donde dichos polimorfos y solvatos (pseudopolimorfos) pueden transformarse uno en otro (ver la solicitud paralela, N° de solicitud EP 05004183.9 presentada en la Oficina Europea de Patentes de München en 25.02.2005). Lo anterior puede representar una seria desventaja, especialmente en el uso como medicamento, ya que debido a dicho polimorfismo y pseudopolimorfismo sólo con dificultad se pueden preparar de una forma reproducible determinadas formas polimorfas y solvatadas (pseudopolimorfas) del aducto HCl, según el procedimiento de preparación descrito en la patente EP 0 753 506 B. Otra propiedad de las sales de HCL de los compuestos de los ejemplos 18 y 19 de la patente EP 0 753 506 (6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi-ciclohexano) es la fuerte tendencia a la absorción y pérdida de agua de dichas sales y sus solvatos, lo cual puede ser problemático al momento de su preparación y almacenamiento.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención fue encontrar una forma del compuesto eficaz 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi-ciclohexano, la cual sea fisiológicamente tolerable y no presente las desventajas anteriormente señaladas, es decir, que se cristalice en una forma polimorfa dominante y, preferentemente, exhiba una higroscopía disminuida y una baja tendencia a la pérdida de agua en proporciones de reacción moderadas y, por ello, se pueda preparar de un modo sencillo y reproducible y se pueda almacenar sin grandes cambios.

Sorprendentemente, dicho objetivo se dilucidó mediante la sal de fosfato no descrita en la patente EP 0 753 506 B, es decir, el producto de la reacción del compuesto 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi-ciclohexano I con ácido fosfórico al correspondiente aducto de fosfato.

En consecuencia, el objetivo de la solicitud son los compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi-ciclohexano de fórmula I:



donde R^1 significa OH, y

R^2 significa OH y R^3 significa H o

R^3 significa OH y R^2 significa H y

R^4 significa CH_3 ;

en forma de sus sales de ácido fosfórico. En adelante, las así definidas sales de fosfato se denominarán como sales de fosfato I-P según la invención.

El técnico en el arte entenderá que los compuestos de la anterior fórmula general I, se pueden presentar -en virtud de sus estereocentros- en las sales de acuerdo con la invención, en la forma de uno de sus estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en la forma de una mezcla de estereoisómeros, especialmente enantiómeros y/o diastereómeros, en una relación de mezcla preferida.

Bajo el término "ácidos fosfóricos utilizados según la invención" están comprendidos los oxoácidos del fósforo. Del ácido ortofosfórico (masa molar relativa: 98,0 g/mol) se pueden derivar los ácidos difosfórico (también pirofosfórico) y los ácidos meta- y polifosfóricos condensados, que están comprendidos dentro de la invención.

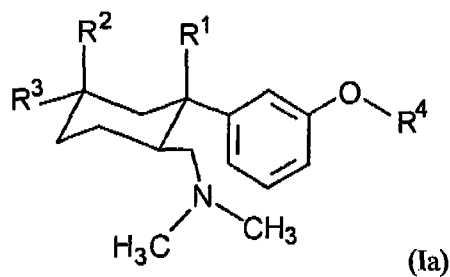
Al sustituir por etapas el átomo H de los ácidos ortofosfóricos se pueden formar fosfatos primarios, secundarios y terciarios, que también están incluidos en la invención.

Bajo el término "sales de fosfato I-P según la invención" están comprendidas las sales provenientes de la reacción de I, especialmente con ácidos fosfóricos condensados, tales como ácido meta- y difosfórico, así como las sales del ácido ortofosfórico.

Se prefieren las sales del ácido difosfórico y del ácido ortofosfórico. Particularmente, se prefieren las sales del ácido ortofosfórico.

Otro objetivo son las sales de fosfato I-P según la invención, las cuales se caracterizan porque los compuestos en las sales presentan la configuración de la fórmula Ia:

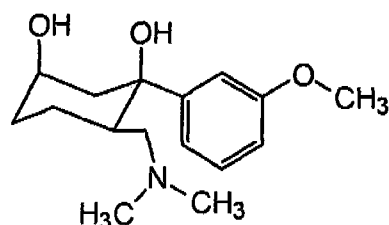
7/12



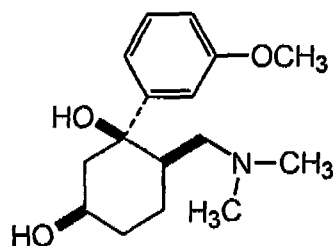
donde, preferentemente, R^1 y R^2 respectivamente representan OH, R^3 representa H y R^4 representan CH_3 .

Se prefieren las sales de fosfato de los compuestos (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexan-1,3-diol.

Particularmente, se prefiere la sal de ortofosfato del compuesto racémico (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol de la siguiente estructura:



o representado de otra forma:



En otra forma de realización, los fosfatos de acuerdo con la invención, especialmente los orto-fosfatos, uno de los enantiómeros (+)-(1R, 3R, 6R)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol y (-)-(1S, 3S, 6S)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol o ambos enantiómeros, se pueden presentar en una relación de mezcla no racémica.

v

17
23

Otro objetivo de la invención son procedimientos para la preparación de las sales de fosfato I-P según la invención, en los cuales la reacción de un compuesto de la fórmula general (I), preferentemente en un medio de reacción adecuado (medio de reacción) se realiza de preferencia con ácido fosfórico.

- 5 Otro objetivo de la invención es un procedimiento para la preparación de una sal de fosfato según la invención, el cual se caracteriza porque otra sal (es decir, distinta a fosfato) de un compuesto de la fórmula general (I), especialmente una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido
- 10 succínico, ácido tartárico, ácido amigdalico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico y/o ácido aspártico o la base, muy especialmente el clorhidrato o la base libre I, se hace reaccionar con ácido fosfórico, preferentemente con una relación molar I de ácido fosfórico que fluctúa entre 2:1 y 1:2, muy preferentemente 1:1,5 y muy especialmente entre 1,1:1 y 1:1,1.
- 15 En este caso, el respectivo compuesto de la fórmula general (I) se puede liberar previa y ventajosamente de la sal empleada, del modo usual y conocido por el técnico, en forma de base libre.

- Otro objetivo de la invención es un procedimiento para la preparación de las sales de fosfato de I según la invención, en donde la base I se suspende a
- 20 10-40°C, preferentemente a 20-30°C, muy preferentemente a 25°C en alcohol, particularmente isopropanol, etanol, muy particularmente en etanol y se mezcla con ácido fosfórico diluido; luego, se agita a 0-10°C, preferentemente 5-7°C y, opcionalmente, se le siembra sal de fosfato de I a 0-10°C, preferentemente a 5-7°C. A continuación, después de 2-5 horas, preferentemente entre 3 y 4
- 25 horas, el producto se puede filtrar y secar.

23

24

Preferentemente, se puede emplear un procedimiento según la invención para la preparación de sales de fosfato de I según la invención, en donde la base I se mezcla a 20-30°C en isopropanol y/o etanol, opcionalmente mezclado con agua con ácido fosfórico diluido; se agita entre 0 y 10°C y, 5 opcionalmente, se le siembra sal de fosfato de I entre 0 y 10°C. Posteriormente, después de 2-5 horas, el producto se puede filtrar y secar.

Otro objetivo de la presente invención es un medicamento que contiene al menos un sal de fosfato I-P según la invención, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o 10 diastereómeros o de sus racematos, o en forma de una mezcla de estereoisómeros, especialmente de enantiómeros y/o diastereómeros, en una relación de mezcla preferida o en forma de uno de sus correspondientes solvatos, así como, opcionalmente, una u varias sustancias auxiliares farmacéuticamente tolerables.

15 El medicamento de acuerdo con la invención es especialmente adecuado para el tratamiento y/o profilaxis del dolor, que preferentemente se selecciona del grupo compuesto por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migraña; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas del grupo compuesto por 20 la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple; enfermedades cognitivas o de conocimiento, de preferencia condiciones de déficit cognitivo, muy especialmente el síndrome de déficit atencional; ataques de pánico; epilepsia; tos; incontinencia urinaria; diarrea; prurito; esquizofrenia; isquemia cerebral; espasmos musculares; 25 calambres; trastornos alimenticios, que de preferencia se seleccionan del grupo compuesto por bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; abuso del alcohol y/o drogas (especialmente nicotina o cocaína) y/o medicamentos;

24

26

dependencia del alcohol y/o drogas (especialmente nicotina o cocaína) y/o medicamentos, preferentemente para la profilaxis y/o reducción de desórdenes asociados a la abstinencia del alcohol y/o drogas (especialmente nicotina o cocaína) y/o medicamentos; desarrollo de la tolerancia frente a medicamentos, especialmente frente a opioides; síndrome de reflujo gastroesofágico; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para la ansiólisis; para el aumento de la vigilia; para el aumento de la libido; para la modulación de la actividad del movimiento y para la anestesia local.

Muy particularmente, el medicamento de acuerdo con la invención es adecuado para el tratamiento y/o profilaxis de dolores, especialmente de dolores agudos, dolores crónicos, dolores neuropáticos y dolores viscerales; depresiones; epilepsia; enfermedad de Parkinson; abuso del alcohol y/o drogas (especialmente nicotina o cocaína) y/o medicamentos; dependencia del alcohol y/o drogas (especialmente nicotina o cocaína) y/o medicamentos, preferentemente para la profilaxis y/o reducción de desórdenes asociados a la abstinencia del alcohol y/o drogas (especialmente nicotina o cocaína) y/o medicamentos; desarrollo de la tolerancia frente a medicamentos, especialmente frente a opioides y para la ansiólisis.

Muy especialmente, el medicamento de acuerdo con la invención es adecuado para el tratamiento y/o profilaxis de dolores, especialmente de dolores agudos, dolores crónicos, dolores neuropáticos y dolores viscerales.

En particular, el medicamento de acuerdo con la invención sirve también para el tratamiento y/o profilaxis de dolores inflamatorios.

Se prefiere especialmente el uso de al menos una sal de fosfato de acuerdo con la invención, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o de

27

/ 70

sus racematos, o en forma de una mezcla de estereoisómeros, especialmente de enantiómeros y/o diastereómeros, en una relación de mezcla preferida o en forma de uno de sus correspondientes solvatos, así como, opcionalmente, una u varias sustancias auxiliares farmacéuticamente tolerables, para la

5 preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del dolor, que preferentemente se selecciona del grupo compuesto por dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migraña; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas del grupo compuesto por la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la

10 enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple; enfermedades cognitivas, de preferencia condiciones de déficit cognitivo, muy especialmente el síndrome de déficit atencional; ataques de pánico; epilepsia; tos; incontinencia urinaria; diarrea; prurito; esquizofrenia; isquemia cerebral; espasmos musculares; calambres; trastornos alimenticios, que de preferencia se seleccionan del

15 grupo compuesto por bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; abuso del alcohol y/o drogas (especialmente nicotina o cocaína) y/o medicamentos; dependencia del alcohol y/o drogas (especialmente nicotina o cocaína) y/o medicamentos, preferentemente para la profilaxis y/o reducción de desórdenes asociados a la abstinencia del alcohol y/o drogas (especialmente nicotina o

20 cocaína) y/o medicamentos; desarrollo de la tolerancia frente a medicamentos, especialmente frente a opioides; síndrome de reflujo gastroesofágico; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para la ansiólisis; para el aumento de la vigilia; para el aumento de la libido; para la modulación de la actividad del movimiento y para la anestesia local.

25 El medicamento de acuerdo con la invención puede formularse en forma de líquido, semi-sólido o sólida, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, pulverizadores, suspensiones, tabletas,

26

27

parches, cápsulas, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma de partículas múltiples, por ejemplo, en forma de pellets o granulados, opcionalmente se pueden comprimir en tabletas, rellenar en cápsulas o suspender en un líquido y como tales, se

5 suministran.

Junto con al menos una sal de fosfato de acuerdo con la invención, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o de sus racematos, o en forma de una mezcla de estereoisómeros, especialmente de enantiómeros y/o diastereómeros, en

10 una relación de mezcla preferida o en forma de uno de sus correspondientes solvatos, el medicamento de acuerdo con la invención contiene usualmente otras sustancias auxiliares farmacéuticas fisiológicamente aceptables, las que preferentemente se seleccionan del grupo compuesto por materiales portadores, de relleno, solventes, diluyentes, sustancias tensoactivas,

15 colorantes, preservantes, agentes de aspersion, lubricantes, aromas y aglutinantes o aglomerantes.

La selección de las sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables, así como de la cantidad de las mismas que se empleará, depende de si el medicamento se debe aplicar por vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa,

20 intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo, para las infecciones en la piel, mucosas y en los ojos. Para la aplicación oral sirven, preferentemente, las preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, pellets, gotas, jugos y jarabes; para la aplicación parenteral, tópica u por inhalación son útiles las soluciones, las

25 suspensiones, las preparaciones secas que se pueden reconstituir fácilmente y los atomizadores. Las preparaciones adecuadas para la aplicación percutánea son también las preparaciones en un depósito en forma disuelta o en un

27

parche, opcionalmente con la incorporación de agentes que fomentan la penetración en la piel.

Las correspondientes sales de fosfato según la invención pueden liberarse con retardo en forma de preparaciones aplicables por vía oral o
5 percutánea.

La preparación del medicamento según la invención se realiza con la ayuda de agentes, dispositivos, métodos y procedimientos usuales y conocidos en el estado del arte, tal como éstos se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A. R. Gennaro (editor), edición No.
10 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, especialmente en la sección 8, capítulos 76-93. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y se considera como una parte de la publicación.

La cantidad de la correspondiente sal de fosfato según la invención que se administrará al paciente, puede variar y depende, por ejemplo, del peso y la
15 edad del paciente, así como también del tipo de aplicación, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Usualmente se aplican entre 0,005 y 5000 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 500 mg/kg, muy especialmente entre 0,1 y 50 mg por kilo de peso corporal del paciente, de al menos uno de tales compuestos.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Gráfico 1 muestra un diagrama de difracción en polvo, forma A

Gráfico 2 muestra un diagrama de difracción en polvo, forma B

Gráfico 3 muestra un diagrama de difracción en polvo, forma C

Gráfico 4 muestra un diagrama de difracción en polvo, forma amorfa

25 Gráfico 5 es un Espectro Raman P3

29
29

Gráfico 6 muestra un diagrama de difracción en polvo P3

Gráfico 7 es un espectro infrarrojo Forma A y Forma B (Rango 4000 - 1
cm⁻¹)

Gráfico 8 muestra un espectro infrarrojo Forma A y Forma B (Rango
5 1800 - 400 cm⁻¹)

Gráfico 9 muestra un espectro infrarrojo Forma A y Forma B (Rango
3500 - 400 cm⁻¹)

Gráfico 10 muestra un espectro infrarrojo Forma A y Forma B (Rango
3150 - 2750 cm⁻¹)

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A continuación, se detallarán los ensayos experimentales que determinan la ventaja de la sal de fosfato I-P de acuerdo con la invención frente a la sal de HCl descrita en la patente EP 0 753 506 B, que en adelante se denominará como I-H. La sal de HCl preparada según la patente EP 0 753
15 506 B se comparará con la sal de fosfato I-P preparada según la presente invención.

En primer lugar, la sal de HCl, I-H, preparada según la patente EP 0 753 506 se expone durante periodos determinados a una humedad del aire definida
20 y, posteriormente, se seca (Tabla 1-4; ver la síntesis de los compuestos en la subsiguiente parte experimental; ver la definición de polimorfos en la solicitud EP 05004183.9, presentada simultáneamente el 25.02.2005).

EJEMPLOS DE COMPARACIÓN de I-H

29

20
30

El almacenamiento de la sal de clorhidrato que no pertenece a la presente invención (denominada como H1 a H3 en los siguientes compuestos ejemplares; ver la síntesis en la subsiguiente parte experimental) a temperatura ambiente en una solución de cloruro de sodio da como resultado una humedad relativa del aire de alrededor de 75% ($\pm 5\%$). El almacenamiento de las muestras a temperatura ambiente en una solución saturada de sulfato de potasio, da como resultado una humedad relativa del aire de alrededor de 95% ($\pm 5\%$).

Un almacenamiento de las muestras a temperatura ambiente sobre perlas de secado (azul+, de la firma Engelhardt, Nienburg, Alemania) produce una humedad relativa de aproximadamente 4% ($\pm 5\%$).

Tabla 1 (ejemplos comparativos sal de HCl, I-H)

El almacenamiento de las muestras se realizó a alrededor de 75% de humedad relativa del aire, durante alrededor de 8,5 días. A continuación, las muestras se almacenaron por otras 6 horas aproximadamente, con una humedad relativa del aire de alrededor de 4%. A través de análisis termogravimétrico (cantidad de muestra: alrededor de 5-20 mg, velocidad de calentamiento de alrededor de 10 K/min, rango de calentamiento de alrededor de 25 °C a 240 °C) se analizó la pérdida de masa de las muestras.

Se indica la diferencia aproximada del contenido de humedad (en puntos porcentuales; % Pt) desde después del almacenamiento hasta antes del mismo.

Además, se determinó la variación porcentual de la masa total de la muestra en la correspondiente etapa del almacenamiento al pesarla ("Labor").

30

La determinación de la forma cristalina se realizó mediante difracción de rayos X de polvo.

Tabla 1 (ejemplos comparativos sal de HCl, I-H)

Muestra	Forma Inicial	Forma Final	% Pt	Labor / %
H1	Forma A, Forma D	Forma B, Otros peaks	-1,22	+1,14
H2	Forma A, Forma C, Forma D	Forma B, Otros peaks	-2,85	+2,61

5

Tabla 2 (Ejemplos comparativos sal de HCl, I-H)

El almacenamiento de las muestras se realizó a alrededor de 95% de humedad relativa del aire, durante alrededor de 8,5 días. A continuación, las muestras se almacenaron por otras 6 horas aproximadamente, con una
10 humedad relativa del aire de alrededor de 4%. A través de análisis termogravimétrico (cantidad de muestra: alrededor de 5-20 mg, velocidad de calentamiento de alrededor de 10 K/min, rango de calentamiento de alrededor de 25 °C a 240 °C) se analizó la pérdida de masa de las muestras.

Se indica la diferencia aproximada del contenido de humedad (en
15 puntos porcentuales; % Pt) desde después del almacenamiento hasta antes del mismo.

Además, se determinó la variación porcentual de la masa total de la muestra en la correspondiente etapa del almacenamiento al pesarla ("Labor").

32

La determinación de la forma cristalina se realizó mediante difracción de rayos X de polvo.

Tabla 2 (Ejemplos comparativos sal de HCl, I-H)

Muestra	Forma Inicial	Forma Final	% Pt	Labor / %
H1	Forma A, Forma D	Forma B, Otros peaks	-4,89	+4,99
H2	Forma A, Forma C, Forma D	Forma B, Otros peaks	-4,95	+4,88

5

Tabla 3 (Ejemplos comparativos sal de HCl, I-H)

El almacenamiento de las muestras se realizó por alrededor de 7 días a 75% aproximadamente de humedad relativa del aire. Luego continuaron almacenadas por alrededor de 2,5 días a 4% aproximadamente de humedad relativa del aire.

Se examinó la pérdida de masa de las muestras mediante análisis termogravimétricos (cantidades de muestras: aprox. 5 - 20 mg; velocidad de calentamiento: aprox. 10 K/min; temperatura: desde aprox. 25 °C hasta aproximadamente 240 °C).

La diferencia aproximada del contenido de humedad (en puntos porcentuales; % Pt) se determina desde después del almacenamiento hasta antes del mismo.

32

✓
37

Además, se determinó la variación porcentual de la masa total de la muestra en la correspondiente etapa del almacenamiento al pesarla ("Labor").

La forma cristalina se determinó mediante difracción de polvo de rayos X.

5

Tabla 3 (Ejemplos comparativos sal de HCl, I-H)

Muestra	Forma Inicial	Forma Media	% Pt	Labor / %	Forma Final	% Pt	Labor / %
H1	Forma A, Forma D	Forma A, Forma B, Forma C, Forma D	-2,73	2,89	Forma B, Forma A	-2,20	-1,24
H3	Forma B	Forma B	+0,20	+0,02	Forma B	+0,66	+3,68

10

Tabla 4 (Ejemplos comparativos sal de HCl, I-H)

El almacenamiento de las muestras se realizó por alrededor de 7 días a 95% aproximadamente de humedad relativa del aire. Luego continuaron almacenadas por alrededor de 2,5 días a 4% aproximadamente de humedad relativa del aire.

15

Se examinó la pérdida de masa de las muestras mediante análisis termogravimétricos (cantidades de muestras: aprox. 5 - 20 mg; velocidad de calentamiento: aprox. 10 K/min; temperatura: desde aprox. 25°C hasta aprox. 240°C).

33

34

La diferencia aproximada del contenido de humedad (en puntos porcentuales; % Pt) se determina desde después del almacenamiento hasta antes del mismo.

Además, se determinó la variación porcentual de la masa total de la muestra en la correspondiente etapa del almacenamiento al pesarla ("Labor").

La forma cristalina se determinó mediante difracción de polvo de rayos X.

Tabla 4 (Ejemplos comparativos sal de HCl, I-H)

Muestra	Forma Inicial	Forma Media	% Pt	Labor / %	Forma Final	% Pt	Labor / %
H1	Forma A, Forma D	Forma B	-4.88	+13.72	Forma B	-3,84	-22,76
H3	Forma B	Forma B	-2.37	+4.34	Forma B	+0,49	-9,19

10

A partir de las tablas 1 a 4 se desprende que el aducto de HCl (ejemplos comparativos I-H), que se cristaliza en distintas formas polimórficas, absorbe agua, realizándose esta absorción en distintas cantidades, según la humedad atmosférica y la mezcla establecida de polimorfo/polimorfos. Conforme a la forma polimórfica establecida A, B, C o D, ya no se obtiene un polimorfo homogéneo al término después del secado, sino que mezclas distintas de polimorfos, las que también después del secado presentan contenidos de agua distintos y parcialmente no reproducibles.

15

De manera opuesta, sucede que en los casos de acuerdo a la invención de sales de fosfato I-P del enlace 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi-ciclohexano así como también dependiendo de la exposición a 75% o bien 95% de humedad atmosférica por un periodo definido, la Forma A vuelve a ser idéntica sin absorber agua. Lo mismo ocurre después del secado

20

34

9
35

mediante la exposición a 4% aproximadamente de humedad relativa a temperatura ambiente, la Forma A vuelve a ser la misma, con un contenido de agua constante y reproducible. Esto se comprueba mediante el siguiente resumen (Tablas 5 a 8; véase la sección experimental para la síntesis de las

5 muestras P1, P2, P3):

Un almacenamiento conforme a la invención de sales de fosfato I-P, en las muestras a continuación mencionadas, a temperatura ambiente en una solución salina saturada produce una humedad relativa de aproximadamente 75($\pm$ 5)%.

10 Un almacenamiento de las muestras a temperatura ambiente en una solución saturada de sulfato potásico produce una humedad relativa de aproximadamente 95% ($\pm$ 5%).

Un almacenamiento de las muestras a temperatura ambiente sobre perlas secas (azul+, de la firma Engelhardt, Nienburg, Alemania) produce una

15 humedad relativa de aproximadamente 4% ($\pm$ 5%).

Tabla 5 (conforme a la invención)

El almacenamiento de las muestras se realizó por alrededor de 8,5 días a 75% ($\pm$ 5%) aproximadamente de humedad relativa del aire. Luego continuaron almacenadas por alrededor de 6 horas a 4% ($\pm$ 5%)

20 aproximadamente de humedad relativa del aire.

Se examinó la pérdida de masa de las muestras mediante análisis termogravimétricos (cantidades de muestras: aprox. 5 - 20 mg; velocidad de calentamiento: aprox. 10 K/min; temperatura: desde aprox. 25°C hasta aprox. 240°C).

35

26
36

La diferencia aproximada del contenido de humedad (en puntos porcentuales; % Pt) se determina desde después del almacenamiento hasta antes del mismo.

Además, se determinó la variación porcentual de la masa total de la muestra en la correspondiente etapa del almacenamiento al pesarla ("Labor").

La forma cristalina se determinó mediante difracción de rayos X en polvo.

Tabla 5 (conforme a la invención)

Muestra	Forma Inicial	Forma Final	% Pt	Labor
P1	Forma A	Forma A	-0,05	-0,01%
P2	Forma A	Forma A	-0,17	+0,06%
P3	Forma A	Forma A	-0,24	-0,47%

10

Tabla 6 (conforme a la invención)

El almacenamiento de las muestras se realizó por alrededor de 8,5 días a 95% ($\pm$ 5%) aproximadamente de humedad relativa del aire. Luego continuaron almacenadas por alrededor de 6 horas a 4% ($\pm$ 5%) aproximadamente de humedad relativa del aire.

Se examinó la pérdida de masa de las muestras mediante análisis termogravimétricos (cantidades de muestras: aprox. 5 - 20 mg; velocidad de calentamiento: aproximadamente 10 K/min; temperatura: desde aprox. 25 °C hasta aproximadamente 240 °C).

36

37
37

La diferencia aproximada del contenido de humedad (en puntos porcentuales; % Pt) se determina desde después del almacenamiento hasta antes del mismo.

Además, se determinó la variación porcentual de la masa total de la muestra en la correspondiente etapa del almacenamiento al pesarla ("Labor").

La forma cristalina se determinó mediante difracción de rayos X en polvo.

Tabla 6 (conforme a la invención)

Muestra	Forma Inicial	Forma Final	% Pt	Labor
P1	Forma A	Forma A	-0,22	+0,12%
P2	Forma A	Forma A	-0,25	+0,02%
P3	Forma A	Forma A	-0,25	-0,39%

10

Tabla 7 (conforme a la invención)

El almacenamiento de las muestras se realizó por alrededor de 7 días a 75% ($\pm$ 5%) aproximadamente de humedad relativa del aire. Luego continuaron almacenadas por alrededor de 20 horas a 4% ($\pm$ 5%) aproximadamente de humedad relativa del aire.

Se examinó la pérdida de masa de las muestras mediante análisis termogravimétricos (cantidades de muestras: aprox. 5 - 20 mg; velocidad de calentamiento: aproximadamente 10 K/min; temperatura: desde aprox. 25 °C hasta aproximadamente 240 °C).

37

La diferencia aproximada del contenido de humedad (en puntos porcentuales; % Pt) se determina desde después de la etapa de almacenamiento hasta antes del mismo.

Además, se determinó la variación porcentual de la masa total de la muestra en la correspondiente etapa del almacenamiento al pesarla ("Labor").

La forma cristalina se determinó mediante difracción de rayos X en polvo.

Tabla 7 (conforme a la invención)

Muestra	Forma Inicial	Forma Media	% Pt Medio	Labor Media	Forma Final	% Pt Final	Labor Final
P1	Forma A	Forma A	-0,21	-0,08%	Forma A	-0,04	+0,07%
P2	Forma A	Forma A	-0,42	+0,02%	Forma A	-0,44	+0,08%
P3	Forma A	Forma A	-0,25	+0,23%	Forma A	-0,33	-0,75%

10

Tabla 8 (conforme a la invención)

El almacenamiento de las muestras se realizó por alrededor de 7 días a 955 ($\pm 5\%$) aproximadamente de humedad relativa del aire. Luego continuaron almacenadas por alrededor de 20 horas a 4% ($\pm 5\%$) aproximadamente de humedad relativa del aire.

Se examinó la pérdida de masa de las muestras mediante análisis termogravimétricos (cantidades de muestras: aprox. 5 - 20 mg; velocidad de calentamiento: aproximadamente 10 K/min; temperatura: desde aprox. 25 °C hasta aproximadamente 240 °C).

20

39

La diferencia aproximada del contenido de humedad (en puntos porcentuales; % Pt) se determina desde después de la etapa de almacenamiento hasta antes del mismo.

Además, se determinó la variación porcentual de la masa total de la muestra en la correspondiente etapa del almacenamiento al pesarla ("Labor").

La forma cristalina se determinó mediante difracción de polvo de rayos X.

Tabla 8 (conforme a la invención)

Muestra	Forma Inicial	Forma Media	% Pt Media	Labor Media	Forma Final	% Pt Final	Labor Final
P1	Forma A	Forma A	-0,19	+2,16%	Forma A	-0,02	-0,04%
P2	Forma A	Forma A	-0,24	+0,52%	Forma A	-0,21	-0,60%
P3	Forma A	Forma A	+0,21	+5,33%	Forma A	+0,27	-0,04%

10

La muestra P3 se extrajo antes del segundo paso de almacenamiento por alrededor de 55 minutos en condiciones ambientales durante la Labor.

La interpretación de los datos presentados se desarrollará a continuación una vez más como ejemplo de los datos presentados en la precedente Tabla 8 respecto a P1:

15

Almacenamiento de P1:

Primera etapa de almacenamiento: 95% de humedad atmosférica o del aire.

Segunda etapa de almacenamiento: 4% de humedad atmosférica.

20 Muestra: designación de la muestra

Forma inicial: forma polimorfa determinada mediante una difracción de polvo de rayos X del material antes del almacenamiento.

39

Labor:

Masa de la muestra antes del almacenamiento a 95% = 119,58 mg.

Masa de la muestra después del almacenamiento a 95% = 122,16 mg.

Diferencia de masa = $((122,16 \text{ mg} - 119,58 \text{ mg}) * 100 / 119,58 \text{ mg} =$
5 +2,16%.

Posteriormente se extrajo el material analítico instrumental de las muestras.

Forma media: forma polimorfa determinada mediante una difracción de rayos X en polvo del material después de la etapa de almacenamiento a
10 una mayor humedad atmosférica.

%Pt: diferencia de la pérdida de masa determinada mediante termogravimetría.

TG pérdida de masa (inicial) = -4,36%.

TG pérdida de masa (media) = -4,55%.

15 %Pt = $(\text{TG (media)} - \text{TG (inicial)}) * 100$.

-0,19% Pt = $(-4,55\% - -4,36\%) * 100$.

La segunda etapa de almacenamiento se realiza a 4% aproximadamente de humedad atmosférica o del aire.

Labor:

20 Masa de la muestra antes del almacenamiento a 4% = 73,40 mg.

Masa de la muestra después del almacenamiento a 4% = 73,37 mg.

Diferencia de masa = $((73,37 \text{ mg} - 73,40 \text{ mg}) * 100 / 73,40 \text{ mg} = -$
0,04%.

Posteriormente se extrajo el material para la analítica instrumental.

Forma final: forma polimorfa determinada mediante una difracción de rayos X en polvo del material después de esta etapa de almacenamiento a una menor humedad atmosférica.

5 %Pt: diferencia de la pérdida de masa determinada mediante termogravimetría.

TG pérdida de masa (inicial) = -4,36% (el mismo valor que la TG (inicial) previa).

TG pérdida de masa (final) = -4,38%.

%Pt = (TG (final) - TG (inicial)) * 100.

10 -0,02% Pt = (-4,38% - -4,36%) * 100.

Los datos en las tablas 1 a 8 se presentan similares a los otros.

La comparación demuestra que la sal de fosfato I-P conforme a la invención se define estequiométricamente como aplicable y almacenable, en oposición al aducto HCl I-H. Igualmente, de acuerdo a las condiciones
15 regularmente preferidas de la invención, la forma polimorfa A estable, que en un área más amplia de condiciones ambientales ya no puede convertirse en otro polimorfo (potencialmente la forma amorfa se puede obtener por medio de condiciones especiales, o bien en suspensión en acetonitrilo se puede obtener otro solvato), se elabora de manera opuesta al caso del aducto HCl de 6-
20 dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxi-ciclohexano, no realizado conforme a la invención. Las mezclas de sal de HCl realizadas de acuerdo a la patente EP-B 0753506, que no varían de manera reproducible, se convierten, por ejemplo, de Forma A y C a Forma B preferentemente de Forma A, C y D a Forma B, preferentemente de Forma A, C y D a Forma B y A o sólo a Forma B;
25 no absorben cantidades de agua reproducibles en condiciones con elevada humedad atmosférica (desde un margen inferior de aproximadamente 60% HR

42

hasta un margen superior de aproximadamente 100% HR, especialmente en el área entre aproximadamente 70% y 100% HR, de preferencia en el área entre aproximadamente 75% y 100% HR).

Preparación del "polimorfo principal A" y de otros polimorfos B, C y "amorfos" de las sales de fosfato de acuerdo a la invención:

mediante la precipitación de la base I libre con los ácidos fosfóricos a emplear de acuerdo a la invención, preferentemente ácido ortofosfórico, o las reacciones del aducto de HCl de I con ácidos fosfóricos, se origina regularmente -de preferencia, bajo condiciones de acuerdo a la invención- la forma polimorfa dominante A, cuyos datos se mencionan en el Ejemplo 7, donde la proporción molar de la base I en relación con los ácidos fosfóricos es de 2:1 a 1:2, especialmente de preferencia 1:1,5; particularmente de preferencia 1,1:1 a 1:1,1. Además, en los Ejemplos 5, 6, 8 y 9 se muestra la resistencia de la síntesis del polimorfo A respecto de las variaciones de las condiciones de reacción.

Mediante manipulaciones especialmente diseñadas de las condiciones de reacción diferentes de las condiciones de reacción de acuerdo a la invención se obtienen más polimorfos parcialmente inestables: Ejemplo 10, 11, 12 (Forma B; acetonitril-solvato), Ejemplo 16 (Forma C; metaestable), Ejemplo 15, 18, 19 (Forma amorfa). En el Ejemplo 21 se presentan para la caracterización difractogramas de rayos X de las Formas A, B, C y amorfas, en tanto que en el Ejemplo 22 o 23 se muestra el resultado de un análisis comparativo IR (infrarrojo) o RAMAN.

A continuación se presentan los solventes preferidos para obtener Polimorfos I-P A, B, C y amorfos:

42

43

- Forma A: elaboración a partir de una solución o suspensión de la base de I en solventes orgánicos o agua o una mezcla de ambos. Los solventes se pueden escoger preferentemente entre: agua; metanol; etanol; 1-propanol; 2-propanol; cetona; éster etílico de ácido acético; hexano; 2-butanon; tolueno; tetrahidrofurano; éter de isopropilo; 1,4-dioxano; 1-propanol; 1-butanol; 2-metil-1-propanol; 1-pentanol; 3-metil-1-butanol; éter dietílico; (tert-butil)éter metílico; tetrahidrofurano; metoxibenceno; 4-metil-2-pentanona; iso-butilmetilcetona; ácido fórmico; ácido acético; éster etílico de ácido fórmico; éster metílico de ácido acético; éster etílico de ácido acético; ácido acético-n-éster propílico; ácido acético-n éster butílico; diclorometano; dimetilsulfóxido; (E)-1,2-dicloroeteno; (Z)-1,2-dicloroeteno; tricloroeteno; tolueno; clorobenceno; piridina; 2-metoxietanol; 1,2-etandiol; glicol; 1,2-dimetoxietano; 1,4-dioxano; 3,3-dimetil-2-butanon, tert-butilmetilcetona; formamida; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; 1-metilpirrolidin-2-ona;
- 15 o la mezcla de ellos,
- de preferencia:
- agua; metano; etano; 1-propanol; 2-propanol; cetona; éster etílico de ácido acético; hexano; 2-butanon; tolueno; tetrahidrofurano; éter isopropílico; 1,4 dioxano; 1-propanol; 1-butanol; 2-metil-1-propanol; 1-pentanol; 3-metil-1-butanol; éter dietílico; (tert-butil)éter metílico; tetrahidrofurano; metoxibenceno; 4-metil-2-pentanona; iso-butilmetilcetona; ácido fórmico; ácido acético; éster etílico de ácido fórmico; éster metílico de ácido acético; éster etílico de ácido acético; ácido acético-n-éster propílico; ácido acético-n-éster butílico; diclorometano; dimetilsulfóxido;
- 25 o la mezcla de ellos,
- con especial preferencia:
- agua; metanol; etanol; 1-propanol; 2-propanol; cetona; éster etílico de ácido acético; hexano; 2-butanona o la mezcla de ellos.

43

44
44

Forma B: preferentemente a partir de acetonitrilo o la mezcla de acetonitrilo y solventes orgánicos o agua.

Polimorfo "Amorfo":

5 De preferencia: agua; metanol; etanol; 1-propanol; 2-propanol; cetona; éster etílico de ácido acético; hexano; 2-butanon; tolueno; tetra-hidrofurano; éter isopropílico; 1,4-dioxano; 1-propanol; 1-butanol; 2-metil-1-propanol; 1-pentanol; 3-metil-1-butanol; éter dietílico; (tert-butil)éter metílico; tetrahidrofurano; metoxibenzol; 4-metil-2-pentanon; ácido fórmico; ácido
10 acético; éster etílico de ácido fórmico; éster metílico de ácido acético; éster etílico de ácido acético; ácido acético-n-éster propílico; ácido acético-n-éster butílico; diclorometano; dimetilsulfóxido o la mezcla de ellos.

El objetivo de la solicitud consiste además en todos los polimorfos de I-P, especialmente polimorfo A, B, C, "amorfo" y las mezclas de ellos, entre los
15 cuales es particularmente preferido el polimorfo A.

Un objetivo adicional consiste en procedimientos para elaborar polimorfos de I-P.

Otro objetivo radica en las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más polimorfos del grupo A, B, C, "amorfo", de preferencia A. entre los
20 objetivos también se cuenta el uso de uno o más polimorfos de I-P para elaborar un medicamento para el tratamiento del dolor, incontinencia, depresión, estados depresivos, de preferencia el dolor, particularmente agudo y crónico.

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo A del ortofosfato I-P, caracterizado por un diagrama de polvo, tal como lo presenta la Figura 1,
25 medido con radiación CuK alfa.

44

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo A del ortofosfato I-P, caracterizado por *peaks* máximos medidos correspondientes a la Tabla 1 en el difractograma de polvo, medido con radiación CuK alfa.

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo A del ortofosfato I-P,
5 caracterizado por un espectro RAMAN a 1064 nm, así como lo presenta la Figura 9.

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo A de sales de ortofosfato de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol, caracterizado por un difractograma de polvo que comprende uno o ambos de
10 los siguientes reflejos: 30,0 y 33,7 ($\pm 0,2 \ 2\Theta$). De preferencia el difractograma de polvo puede presentar adicionalmente uno o más de los siguientes reflejos: 4,6, 13,8, 15,6, 15,9, 18,0, 18,4, 19,1, 19,6, 21,6, 24,9, y 32,0 ($\pm 0,2 \ 2\Theta$).

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo A de sales de ortofosfato de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol,
15 caracterizado por un espectro RAMAN que comprende una o más de las siguientes señales: 2912, 3020 y 3060 ($\text{en cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$). De preferencia el espectro RAMAN puede presentar una o más de las siguientes señales: 2843, 2922, 2966 y 3089 ($\text{en cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$).

Un objetivo de la solicitud es un procedimiento para elaborar un
20 polimorfo A, conforme a (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol con ácido de ortofosfato transformado en un medio de reacción y el polimorfo A así obtenido se purifica y aísla.

De acuerdo a una realización preferida del procedimiento, (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol y el ácido de
25 ortofosfato se pueden usar en una relación molar de 2:1 a 1:2; de preferencia 1,5:1 a 1:1,5; particularmente de preferencia de 1,1: 1 a 1:1,1.

En una realización igualmente preferida del procedimiento, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de 10 – 40 °C, de preferencia 20 – 30 °C, particularmente de preferencia a 25 °C aproximadamente.

En una realización igualmente preferida del procedimiento, como medio
5 de reacción puede haber un alcohol mezclado con agua, de preferencia isopropanol y/o etanol mezclados con agua, particularmente de preferencia etanol mezclado con agua.

En una realización igualmente preferida del procedimiento, la mezcla de
10 (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol y ácido de ortofosfórico a 0 – 10 °C, de preferencia 5 – 7 °C, se mezcla y puede sembrarse con el polimorfo A a 0 – 10 °C, de preferencia 5 – 7 °C.

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo A que puede obtenerse a partir del procedimiento anteriormente descrito.

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo B del ortofosfato I-P,
15 caracterizado por un diagrama de polvo, tal como lo presenta la Figura 2, medido con radiación CuK alfa.

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo B del ortofosfato I-P, caracterizado por *peaks* medidos correspondientes a la Tabla 2 en el difractograma de polvo, medido con radiación CuK alfa.

20 Un objetivo de la solicitud es un polimorfo B del ortofosfato I-P, caracterizado por un espectro RAMAN a 1064 nm, así como lo presenta la Figura 9.

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo B de sales de ortofosfato de
25 (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol, caracterizado por un difractograma de polvo que comprende uno o más de los

47
48

siguientes reflejos: 17,0; 17,4 y 20,2 ($\pm 0,2 \ 2\Theta$). De preferencia el difractograma de polvo puede presentar adicionalmente uno o más de los siguientes reflejos: 4,3, 14,6 15,2, 15,6, 18,0, y 31,6 ($\pm 0,2 \ 2\Theta$).

5 Un objetivo de la solicitud es un polimorfo B de sales de ortofosfato de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol, caracterizado por un espectro RAMAN que comprende una o ambas de las siguientes señales: 2940 y 3070 ($\text{en cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$). De preferencia el espectro RAMAN puede presentar adicionalmente una o más de las siguientes señales: 2839, 2926, 2964 y 3084 ($\text{en cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$).

10 Un objetivo de la solicitud es un procedimiento para elaborar un polimorfo B, conforme al polimorfo A en acetonitrilo o en un medio en una base de acetonitrilo, a una temperatura mayor, se mezcla y el polimorfo B así obtenido se aísla.

15 En una forma de realización preferida del procedimiento, el medio puede presentar acetonitrilo sobre la base de acetonitrilo $> 50\%$ en volumen, de preferencia $\geq 75\%$ en volumen.

En una realización igualmente preferida del procedimiento, el medio puede presentar además de acetonitrilo, un alcohol, de preferencia etanol.

20 En una realización igualmente preferida del procedimiento, la reacción al polimorfo B puede ocurrir a una temperatura entre 10 y 60 °C, de preferencia 20 a 50 °C.

En una realización igualmente preferida del procedimiento, el polimorfo B después del aislamiento puede secarse a una temperatura de $\leq 60 \text{ °C}$, de preferencia $\leq 40 \text{ °C}$ bajo presión reducida.

47

48

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo B que puede obtenerse a partir del procedimiento anteriormente descrito.

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo C del ortofosfato I-P, caracterizado por un diagrama de polvo, tal como lo presenta la Figura 3,
5 medido con radiación CuK alfa.

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo C del ortofosfato I-P, caracterizado por *peaks* medidos correspondientes a la Tabla 3 en el difractograma de polvo, medido con radiación CuK alfa.

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo C de sal de ortofosfato de
10 (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol, caracterizado por un difractograma de polvo que comprende uno o ambos de los siguientes reflejos: 10,7 y 11,4 (cada uno $\pm 0,2$ 2Θ). De preferencia el difractograma de polvo puede presentar adicionalmente uno o ambos de los siguientes reflejos: 16,7 y 18,8 (cada uno $\pm 0,2$ 2Θ).

Un objetivo de la solicitud es un procedimiento para elaborar un
15 polimorfo C, conforme a menos 10 mm de la sal de ortofosfato de (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol, que se suspende en acetonitrilo por 2 días a 50 °C, se filtra la solución excedente, se evapora lentamente el acetonitrilo y se seca al vacío el extracto seco así
20 obtenido por un día a temperatura ambiente.

Un objetivo de la invención es un polimorfo C que se obtiene a partir de los procedimientos anteriormente descritos.

Un objetivo de la solicitud es un polimorfo "amorfo" del ortofosfato I-P, caracterizado por un diagrama de polvo, tal como lo presenta la Figura 4,
25 medido con radiación CuK alfa.

48

Un objetivo de la solicitud es un procedimiento para elaborar un polimorfo "amorfo", conforme al polimorfo B que se seca a una temperatura de $> 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, de preferencia bajo presión reducida.

5 En una realización preferida del procedimiento, el polimorfo B se puede secar en un periodo de ≥ 24 horas, de preferencia ≥ 48 horas, particularmente de preferencia ≥ 72 horas, a una temperatura de $> 60\text{ }^{\circ}\text{C}$, de preferencia a $68\text{ }^{\circ}\text{C}$ aproximadamente al vacío.

10 Un objetivo de la solicitud es un polimorfo "amorfo" obtenido a partir de uno de los procedimientos ya descritos.

Ejemplos de Síntesis y Caracterización de I-H y I-P

Procedimientos y Métodos

TA significa temperatura ambiente; PF, punto de fusión.

15 Salvo que se describa algo diferente, en los procedimientos con una evaporación más lenta o más rápida del solvente en los ejemplos para la síntesis de las sales de fosfato de acuerdo a la invención se procedió de la siguiente manera.

20 Se emplean alrededor de 30 a 50 mg de sal de fosfato de I con 100 μl aproximadamente de solución. Para una disolución más rápida de la muestra se empleó la muestra entre las etapas suplementarias en el baño de ultrasonido.

25 Hubo que añadir tanto del solvente mencionado, hasta que las muestras, después del examen visual, se disolvieron completamente. Luego se filtró la solución por medio de un filtro de $0,2\text{ }\mu\text{m}$, que se encontraba instalado junto a una jeringa de inyección.

En otro procedimiento se diferenci6 entre dos modos de proceder.

Con el fin de remover r6pidamente el solvente, se almacen6 la muestra en un vaso de muestras a temperatura ambiente sin recubrimiento, para conseguir una r6pida evaporaci6n del solvente.

5 Con el fin de remover lentamente el solvente, se almacen6 la muestra en un vaso de muestras a temperatura ambiente con una l6mina, a la que se le hicieron agujeros con ayuda de una aguja. Por consiguiente, la evaporaci6n del solvente pudo realizarse de manera m6s lenta en comparaci6n a la muestra abierta.

10 Salvo que se describa algo diferente, se subentiende que a continuaci6n hay un vaci6 entre 10 y 150 mBar aproximadamente.

Equipos

Los difractogramas de polvo se llevaron a cabo mediante el instrumento

15 STOE Stadi P, Shimadzu XRD-600 6 XRG-3000.

Stoe Stadi P

Difract6metro : transmisi6n

Monocromador : curvado, germanio (111)

Longitud de onda : radiaci6n CuK alfa

20 Detector : PSD lineal

Modo de barrido : transmisi6n / PSD m6vil / omega fijo

Tipo de barrido : 2Theta:Omega (2Theta: 2° - 50°, paso 0,5°; omega 1° - 25°, paso 0,25°, tiempo/paso 30s).

Shimadzu XRD-6000

25 Radiaci6n CuK alfa

51

Detector de centelleo NaI. Theta-2Theta barrido continuo con 3°/min
(0,4 sec/0,02° paso) de 2,5 a 40° 2 Θ .

Difractómetro Inel XRG-3000

Detector : CPS (Curved Position Sensitive),

5 2Theta hasta 120°

Longitud de onda : radiación CuK

Disolución : 0,03° (2Theta)

Registro : 2,5 - 40° (2Theta)

Calorimetría diferencial de barrido.

10

Salvo indicación contraria, las determinaciones de calorimetría diferencial (DSC) se realizaron con un instrumento (calorímetro diferencial de barrido) TA 2920 o en un analizador termodiferencial Mettler-Toledo DSC 821.

15 Las muestras se pesaron y colocaron en un panecillo de aluminio, el cual se sello mediante una tapa perforada.

En general, se ensayan las muestras en el rango de 25°C hasta 250°C ó 350°C en una corriente de nitrógeno. La velocidad o tasa de calentamiento fue de 10°C/ min.

20 Los datos del calorímetro diferencial de barrido DSC, fueron registrados en un instrumento TA 2920, provisto de un sistema de refrigeración.

Las muestras se pesaron y colocaron en un panecillo de aluminio, el cual se cerró con una tapa, pero no se encrimpó. La multitud de modulación fue de $\pm 0,8$ °C y un período o ciclo de 60 segundos con una velocidad de calentamiento subyacente de 1°C/min a 0/150 °C.

25

Análisis Termogravimétrico (ATG)

51

52

Las investigaciones del ATG se realizaron con el instrumento analizador Termogravimétrico TA 2950 o el Mettler-Toledo TGA/SDTA851. Termogravimetría isotérmica se realizó con un instrumento TA 2050.

5 Las muestras se pesaron y colocaron en un panecillo o lentejuela de aluminio y se calentaron bajo nitrógeno en un rango de temperatura de 25 hasta aproximadamente 200 °C ó 350 °C, con una tasa o velocidad de calentamiento de 10°C/min.

Espectrometría Raman

10 Los espectros FT-Raman fueron registrados con un espectrómetro FT-Raman 960 (Termo Nicolet).

La longitud de onda de excitación del láser fue de 1064 nm. La energía del láser ND:YVO₄ en la irradiación de las muestras fue de alrededor de 0,5 W. Como detector se empleó un detector de germanio (GE). Para el ensayo se
15 colocaron las muestras en un tubito de vidrio o en un tubo capilar de 0,8 mm en un soporte de recubierto de oro. Se sumaron 128 ó 256 escaneador, cuyo rango de onda fue de 98-3600 cm⁻¹, con una resolución espectral de 4 cm⁻¹, mediante la aplicación de una apodización de Happ-Genzel.

20 Espectroscopía Infrarroja (IR)

Los espectros infrarrojos fueron registrados mediante un espectrómetro infrarrojo Magna-IR 860 Fourier-Transform (FT-IR) (Termo Nicolet). El instrumento está provisto de una fuente de radiación-IR Ever-Glo mid/far, un divisor del haz de radiación de bromuro de potasio con un "rango extendido" y
25 un detector DTGS (sulfato de triglicina deuterado). Además, se utilizó un dispositivo Termo Spectra-Tech Collector. Para un espectro se procedió

52

53

sumar 128 ó 256 barridos de escaneo, con una resolución de aproximadamente $1-4 \text{ cm}^{-1}$.

Las muestras se mezclaron con KBr seco en una proporción másica de 99:1 hasta 97:3 (KBr con respecto de la muestra). Para la medición se colocó la muestra en un portamuestra con un tamaño de alrededor de 1,3cm. El espectro de referencia o de base se midió en una muestra de KBr para obtener un espectro Log 1/R.

Espectroscopia de RMN (Resonancia Magnética Nuclear)

Los espectros $^1\text{H-NMR}$ fueron registrados a temperatura ambiente con un instrumento espectrómetro Bruker AM-250. Usualmente se disolvieron aproximadamente 5 mg del material de la muestra en aproximadamente 0,5 ml DMSO- d_6 (RMN), el cual se había tratado con aproximadamente 0,3% (v/v) tetrametilsilano.

15

Ejemplo Comparativo 1

La preparación de las sales clorhidrato I-H se realizó de acuerdo al método descrito en el documento EP-B 0753506, en el Ejemplo 18:

Síntesis de las muestras H1 hasta H3

20

Ejemplo Comparativo H2

La base I se preparó según se describe en el Ejemplo 18 de la patente EP0753506. En un aparato de reacción de manto doble y 100 l de capacidad con agitador eléctrico tipo ancla, elemento de medición de la temperatura PT100 y sistema de refrigerador/calentamiento basado en aceite, se colocaron 13,83 kg de una solución de la base I en acetona, equivalente a 6,09 kg de la base I pura, 25 l acetona y 3,18 l agua, a la temperatura de $25 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$, con

53

54

agitación. A continuación se enfrió hasta 3 ± 2 °C y se dosificó lentamente 1,81 l de ácido clorhídrico de 37% de concentración, de tal modo que la temperatura no excedió los +10 °C. El producto fue cristalizado 5 ± 12 °C durante 22 horas.

- 5 A continuación se separó el sólido precipitado mediante centrifugado y primero se secó a 50 °C en el vacío (presión inferior a 150 mbar) durante 21 horas y finalmente se secó en el vacío a 130 °C (a una presión menor a 150 mbar) durante 18 horas.

Rendimiento: 4,34kg (63%).

- 10 La evaluación del diagrama de difracción de rayos X indica la presencia de las formas A, C y D de la sal clorhidrato I-H.

El análisis térmico diferencial muestra la presencia de tres endotérmicas, con temperaturas de punta correspondientes alrededor de 110 °C, alrededor de 133 °C, alrededor de 200 °C y 207 °C.

- 15 El análisis termogravimétrico no indicó una pérdida de peso hasta la descomposición (termobalanza).

Ejemplo Comparativo Muestra H1

- 20 Se secaron 1,3g de la sal clorhidrato H2 en un platillo Petri en la cámara secadora de vacío, a la temperatura de 140 °C durante 46 horas.

La evaluación del diagrama de difracción de rayos X muestra la presencia de las formas A y D de la sal clorhidrato.

El termoanálisis diferencial muestra tres endotérmicas, con temperaturas máximas o de punta de alrededor de 133 °C, alrededor de 200

54

°C y 206 °C. El análisis termogravimétricos no indicó una pérdida de peso hasta la descomposición.

Ejemplo Comparativo Muestra H3

5 Se pesaron 501,3 mg H2 en un platillo Petri y se conservaron aproximadamente 95% ($\pm$ 5%) humedad relativa del aire a la temperatura ambiente durante 180 horas. A continuación se almacenó la muestra durante alrededor de otras 6 horas en presencia de perlas secadoras de aproximadamente 5% ($\pm$ 5%) humedad relativa del aire.

10 El contenido de humedad de la muestra asciende, según análisis Termogravimétrico, a alrededor de un 5%.

Ejemplos de la invención

Ejemplo 1 (Muestra P3)

15 La liberación de la base de la sal clorhidrato I-H se realizó en la siguiente forma:

 Se disolvieron 27,69g de la sal clorhidrato de la base I en una matriz de 3 cuellos de 500 ml de capacidad, en aproximadamente 140 ml agua destilada, se enfrió hasta alrededor de 15 °C y se hizo reaccionar a una temperatura inferior a 25 °C con hidróxido de sodio (de 32%) hasta alcanzar un pH de 11. Durante esta reacción se agitó continuamente con un agitador de aire comprimido con una varilla agitadora provista de aletas de PTFE. Después de haber incorporado 10 ml de lejía de soda precipita un sólido viscoso blanco, el cual se disolvió después de haber agregado una cantidad adicional de energía para mejorar las condiciones de agitación y agregar aproximadamente 10 ml

6
96

éster acético. Al incorporar 20 ml se alcanza un pH 11. El control del valor del pH se realizó mediante papel pH.

Para su elaboración se extrajo la base I con éster acético, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío en el evaporador rotatorio. La
5 solución evaporadora hasta la mitad se dejó reposar durante aproximadamente 5 días a temperatura ambiente.

Durante este período se han formado cristales de hasta 1 cm incoloros, en el fondo del matraz, los cuales se recuperaron mediante filtración y se lavan con un poco de éster acético (sólido 1). La solución se evaporó. En el matraz
10 se obtiene un sólido de color beage (sólido 2).

Analítica:

Sólido 1: punto de fusión: 134,1 °C

Sólido 2: punto de fusión: 118,0 °C

15

Rendimiento:

Sólido 1: 6,07g, 24,8% del teórico

Sólido 2: 16,49g, 67,3% del teórico

Rendimiento total: 92,1% del teórico

20 La reacción a la sal fosfato P3 se realizó aplicando el siguiente procedimiento:

Se suspendieron 11,58 g de la base I cruda en aproximadamente 58 ml etanol en el interior de un matraz de tres cuellos, enfriado hasta alrededor de 0-10 °C y se hicieron reaccionar lentamente con una solución de alrededor de
25 4,84 ml ácido fosfórico (concentración de alrededor de 85% en peso) en alrededor de 29 ml agua destilada, de tal modo de no exceder la temperatura

90

57

de 10 °C. Durante el desarrollo de esta reacción se agitó con ayuda de un agitador de aire comprimido, con una varilla agitadora de aletas de PTFE. Después de agregar aproximadamente 5 ml ácido fosfórico detenido, se clarifica mayormente la suspensión y después de incorporar aproximadamente

5 8 ml precipitó un sólido de color blanco. Después de haber completado la adición se sigue agitando la mezcla de reacción en el baño de hielo. Durante la agitación se funde el hielo del baño de hielo y la temperatura de reacción aumentó lentamente hasta la temperatura ambiente. El sólido precipitado se reposa en un embudo filtrante G3 y se seca en el vacío.

10 Rendimiento: 9,85 g (63% de teórico) sólido de color blanco P3.

El diagrama de difracción de rayos X indica la presencia de la Forma A.

Ejemplo 2 (Sal Fosfato Muestra P1).

En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se suspendió

15 17,5 g de base I en 55 ml etanol y se hicieron reaccionar con ácido fosfórico diluido (7,33 g ácido fosfórico de 89% en 45 ml agua). La mezcla de reacción se sembró con la sal fosfato de I para iniciar la cristalización y se agitó durante 3 y 5 horas a 5-7 °C. A continuación se aspiraron los cristales precipitados a través de un filtro de vidrio G3 y se secaron en la cámara de secado a una

20 presión de 60-80 mbar y una temperatura comprendida en el rango de 40 hasta 45 °C durante aproximadamente 16 horas.

Rendimiento: 10,92 g (46%).

Para la recristalización a partir de etanol se suspendieron 10,9 g de esta sal fosfato en un matraz de un solo cuello y 250 ml de capacidad en

25 aproximadamente 50 ml etanol y se disolvieron en un agitador de reflujo, a la temperatura de ebullición, en aproximadamente 100 ml etanol. Bajo

57

condiciones de agitación lenta con una varilla agitadora magnética se enfrió hasta la temperatura ambiente. A aproximadamente 60 °C se produjo un precipitado de color blanco con lo cual se volvió a calentar la suspensión hasta la temperatura de ebullición y se trató con 70 ml adicionales de etanol. La
5 solución se dejó enfriar bajo agitación lenta (a aproximadamente 40 °C se produjo un precipitado sólido blanco). Después de haber alcanzado la temperatura ambiente se enfrió lentamente en el baño de hielo y luego se mantuvo la temperatura a aproximadamente 4 °C.

Después de aproximadamente 16 horas se aspiró el sólido precipitado a
10 través de un embudo filtrante de vidrio y se secó en la cámara de secado de vacío a una temperatura de alrededor de 60 °C y un vacío de alrededor de 70-120 mbar, durante alrededor de 2 horas hasta obtener un peso constante.

El material era cristalino. En la muestra se observaron cristales tipo bastoncitos con una longitud de hasta alrededor de 0,2 mm.

15 Rendimiento: 0,47 g P1 (87% del teórico)

Analítica:

Mediante cromatografía HPLC se determinó el contenido con un 69,3% (referido a la base).

20 Mediante cromatografía HPLC se determinó una pureza de alrededor de 95,1%; el diagrama de difracción de rayos X indicó la presencia de la forma A.

Ejemplo 3 (Sal Fosfato Muestra P2)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad se
25 suspendieron 17,5 g de la base I en 55 ml de etanol y se trataron con ácido

fosfórico diluido (7,33 g de ácido fosfórico de 89% en 45 ml agua). La solución se recubrió con cristales de la sal fosfato de I para fines de la cristalización y se agitó a 5-7 °C durante 3,5 horas. A continuación se aspiraron los cristales precipitados a través de una frita de vidrio G3 y se secaron en una cámara
5 secadora 60-80 mbar a una temperatura comprendida en el rango de 40 hasta 45 °C, durante alrededor de 16 horas (ver el Ejemplo 2). Para fines de una purificación adicional se colocaron 1,5 g de esta sal fosfato en un matraz de un cuello y 25 ml de capacidad en aproximadamente 8 ml de mezcla etanol-agua (9:1 v/v) y se calentaron en condiciones de reflujo con agitación con una varilla
10 agitaron magnéticamente hasta la temperatura de ebullición. Se incorporó tanta mezcla solvente hasta haber obtenido una solución clara (volumen de aproximadamente 11,5 ml). La solución se enfrió con agitación lenta hasta la temperatura ambiente. Después de aproximadamente 5 minutos cristaliza un sólido de color blanco. La suspensión se agita luego adicionalmente en el
15 baño de hielo.

Después de 4 horas se separa el sólido blanco precipitado a través de un embudo filtrante de vidrio G4 y se secó mediante aspiración. Luego se secó el sólido en la cámara secadora de vacío a 25 °C durante la noche.

Rendimiento: 1,438 mg (95,8% del teórico), sólido cristalino blanco.

20 El espectro de Raman y el diagrama de difracción de rayos X muestran la presencia de la forma A.

Ejemplo 4

Para purificar y elaborar el producto se colocaron 0,5 g P1 en un matraz
25 de un solo cuello de 25 ml de capacidad en 3 ml etanol/agua (9:1 v/v) y se calentaron hasta ebullición con enfriador de aire instalado. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente bajo agitación con una varilla agitadora

magnética. Después de transcurridos 5 minutos precipitó un sólido blanco frío. Se agrega 1 ml solvente con el objeto de permitir agitar la suspensión. Este se sigue agitando durante la noche a alrededor de 4 °C.

Después de transcurrida 16 horas se separan mediante filtración, a través de un filtro de vidrio G4, un sólido cristalino blanco, se lavó una vez con 2 ml de mezcla etanol-agua fría y se secó mediante aspiración. Después de un secado completo de aire se determinó el rendimiento.

Rendimiento: 431 g (86,2%).

De acuerdo al resultado analítico de purificación mediante cromatografía TLC, la muestra contiene un 100% de la sal fosfato de I.

El resultado analítico mediante análisis térmico diferencial presentó una endotérmica de alrededor de 125 °C, una endotérmica a alrededor de 139 °C y luego una descomposición a partir de aproximadamente 200 °C. El diagrama de difracción de rayos X en polvo indicó la forma A.

Ejemplo 5

La robustez de la síntesis se manifiesta a través de una posible variación de las relaciones estequiométrica desde una base a un ácido. En este ejemplo, se tiene una relación base con respecto del ácido de aproximadamente 1:1.

En un matraz de 2 cuellos y 25 ml de capacidad se colocaron 1,4 g de la base I en 7 ml etanol. Al comienzo de la experiencia el pH fue de alrededor de 9,2. La solución colocada en el matraz se trató en etapas de 200 µl, se trató bajo agitación con una varilla agitadora magnética, con 2,4 ml de una solución de ácido fosfórico (c = 2 mol/l) y se midió el pH.

Después de agregar 600 μ l de la solución de ácido fosfórico se clarificó la suspensión. Después de 1,4 ml ($\text{pH} = 7,3$) se agitó la solución aproximadamente 40 minutos y sin una incorporación adicional. Se formó un precipitado sólido de color blanco y la suspensión tiene un valor pH de
5 alrededor de 8,7. El ácido se agregó nuevamente en etapas de 200 μ l.

Una vez completada la adición se sigue agitando durante aproximadamente 1 hora, separando a continuación el material sólido a través de un filtro de vidrio G4, con una tara o peso conocido, se lavó una vez con alrededor de 4 ml etanol y se secó con aplicación de vacío. Después de
10 aproximadamente 30 minutos se colocó el sólido en un vaso probeta.

Rendimiento: 1,826 g (99,7% del teórico); sólido de color blanco.

En el termoanálisis diferencial se presentó una endotérmica a alrededor de 134 $^{\circ}\text{C}$. El diagrama de difracción de rayos X mostró la presencia de la Forma A. La pérdida másica o de peso se determinó mediante
15 termogravimetría en un 4,21%, en el rango de 30-150 $^{\circ}\text{C}$.

Tabla: Desarrollo de la titulación con ácido fosfórico.

<u>Volumen ácido fosfórico</u>	<u>Valor del pH</u>
<u>ml</u>	
0,0	9,22
0,2	8,70
0,4	8,06
0,6	7,67
0,8	7,38
1,0	7,47
1,2	7,43
1,4	7,3
1,6	8,68
1,8	8,55

82
42

2,0	8,4
2,2	8,04
2,4	5,8

Ejemplo 6

La robustez o fuerza de la síntesis se manifiesta a través de una posible variación de las relaciones estequiométricas de la base con respecto del ácido.

- 5 En este ejemplo, se tiene una relación base/ácido a alrededor de 1/2.

1,4 g de la Base I se depositaron en un matraz de dos cuellos y 25 ml de capacidad en 7 ml etanol. El pH medido al inicio de la titulación fue de pH aproximadamente 9,1. Se incorporaron 5 ml de una solución de ácido fosfórico en etapas de 200 μ l ($c = 2 \text{ mol/l}$), midiendo el valor del pH y la temperatura.

- 10 Después de agregar 2,4 ml ($\text{pH} = 7,0$) se procedió a agitar la solución durante 40 minutos sin incorporación adicional. Precipitó un sólido de color blanco y después de este tiempo la suspensión alcanzó un pH de alrededor de 8,7. Continuó la incorporación de ácido en etapas de 200 μ l. Después de completada la incorporación se siguió agitando 1 hora, filtrando el sólido a
- 15 continuación a través de un filtro de óxido-G4, se lavó una vez con alrededor de 4 ml etanol y se secó mediante la aplicación de vacío. Se descartó el filtrado. Después de alrededor de 30 minutos de colocó el sólido en un tubo de ensayo.

Rendimiento 0,735 g (38,9% del teórico), sólido de color blanco.

- 20 El termoanálisis diferencial indicó una endotérmica a alrededor de 134 °C. El diagrama de difracción de rayos X mostró la presencia de la Forma A.

La pérdida de masa se deterioró mediante termogravimetría alcanzando un 4,12% en peso, medido en el rango de 30-170 °C.

62

64

Tabla: Desarrollo de la titulación con ácido fosfórico.

<u>Volumen ácido</u>		
<u>fosfórico ml</u>	<u>Valor del pH</u>	<u>Temperatura °C</u>
0,0	9,09	21,3
0,2	9,15	
0,4	9,32	
0,6	9,35	
0,8	9,29	24,3
1,0	9,18	24,6
1,2	9,08	25,2
1,4	8,93	25,7
1,6	8,74	26,3
1,8	8,56	26,8
2,0	8,31	27,2
2,2	7,98	27,5
2,4	7,01	27,7
2,6	4,54	27,7
2,8	4,23	27,4
3,0	4,04	26,8
3,2	3,90	26,5
3,4	3,80	26,3
3,6	3,50	26,2
3,8	3,38	25,9
4,0	3,35	25,7
4,2	3,31	25,6
4,4	3,28	25,4
4,6	3,25	25,3
4,8	3,21	25,1
5,0	3,20	25

Ejemplo 7

Diagrama de defracción de rayos X de la sal fosfato de I P3. (Ver Figura

5 6).

Listado de máximas en la Tabla 5.

64

Espectro de Raman de la sal fosfato de I P3.

Espectro con corrección de la línea base o de referencia.

Ver Figura 5

5 Ejemplo 8

La robustez o fuerza de la síntesis se manifiesta a través de la posible variación de las condiciones estequiométricas de la base con respecto del ácido y el uso de diferentes solventes.

En este ejemplo se tiene una relación base/ácido = aproximadamente

10 2/1.

Se agregan 14,5 ml éter etílico a 151,4 mg de la base I. La suspensión se trató en el baño de ultrasonido con el objeto de solubilizar los sólidos. A continuación se agitó la solución con una varilla agitadora magnética. A la solución de la base I un éter se incorporó, gota a gota, ácido fosfórico (30,6 mg, c = 85,7%) diluido con 2 ml éter etílico. La suspensión se agitó 30 minutos y luego se aisló el sólido mediante filtración, secando posteriormente en el vacío. El rendimiento ascendió 72,1 mg.

Mediante difracción de rayos X en polvo se identificó el precipitado como la Forma A.

20

Ejemplo 9

La robustez o fuerza de la síntesis se manifiesta a través de la posible variación de las relaciones estequiométricas de la base con respecto del ácido y el uso de diferentes solventes.

25 En este ejemplo, la relación de la base con respecto del ácido es de alrededor de 2:1.

66
66

Se pesaron 603,9 mg de la base I en un matraz de fondo redondo de 50 ml. A esto se agregaron 50 ml éter etílico y la suspensión se agitó con una varilla agitadora magnética. Se diluyó el ácido fosfórico (123,6 mg, c = 85%) con 0,5 ml metanol y se agregó, gota a gota, a la solución de la base I en éter.

- 5 El resto de la solución de ácido fosfórico se lavó hacia el matraz de fondo redondo con ayuda de un poco de éter etílico. Durante la incorporación de la solución de ácido fosfórico a la solución de la base se observó la formación de un sólido. La suspensión se agitó durante 15 minutos y se separó mediante filtración. Al secar (durante 3 horas en centrífuga de vacío) se obtuvieron 322,7
- 10 mg de un material sólido. Mediante un análisis de difracción de rayos X en polvo se determinó la Forma A. Por medio de termogravimetría se observó una pérdida de peso de 5,2%, en peso.

Ejemplo 10

- 15 Para formar el polimorfo de la Forma B se trataron alrededor de 30-50 mg de la sal fosfato de I con alrededor de 100 μ l del solvente. Con el objeto de acelerar la disolución de las muestras se trató la muestra entre las etapas de incorporación en el baño de ultrasonido. Se agregó tanto solvente hasta que se habían disuelto completamente las muestras, según determinación mediante
- 20 observación. A continuación se filtró la solución a través de un filtro a 0,2 μ m, instalados en una aguja hipodérmica y se conservó en un frasquito de ensayo a temperatura ambiente sin tapar, para lograr una rápida evaporación del solvente.

- Después de la evaporación completa del solvente se recopiló el sólido
- 25 formado.

Para un secado completo de la muestra se puede secar ésta opcionalmente a la temperatura ambiente con vacío.

66

67

En síntesis se efectuó en una mezcla de acetonitrilo/etanol en relación volumétrica de 75:25 (v/v).

Dado que el diagrama de difracción de la muestra obtenida de la evaporación rápida presentó la llamada orientación preferencial (abreviado: PO) (ver Figura 1), se trituro cuidadosamente la muestra en el mortero para obtener un difractograma de difracción representativo del material (ver Figura 2).

El diagrama de difracción de rayos X en polvo muestra la Forma B. El análisis térmico diferencial muestra una endotérmica a aproximadamente 117 °C, una endotérmica a alrededor de 145 °C y una endotérmica a alrededor de 150 °C.

La pérdida másica de acuerdo al ensayo Termogravimétrico es de alrededor de 8,5% hasta aproximadamente 160 °C.

La titulación Karl-Fischer indicó en contenido de agua de alrededor de 5,9%, en peso.

La espectroscopia RMN-H indica un componente de alrededor de 0,2 mol de acetonitrilo por molécula de la base.

Difractograma de rayos X en polvo de la Forma B. Ver Figura 2.

La forma B de la sal fosfato de I se diferencia de la forma A basado en sus datos térmicos, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de RMN-H¹ y el espectro de Raman.

El análisis térmico de la forma A muestra a alrededor de 117 °C y alrededor de 145 °C dos endotérmicas mayores y al alrededor de 150 °C una endotérmica más pequeña.

67

Mediante termogravimetría se determinó una pérdida de peso del 7,75% hasta aproximadamente 132 °C. Mediante titulación Karl-Fischer se determinó para la Forma B un contenido de agua de 5,9% en peso. A partir de la diferencia entre estos dos valores se dedujo entonces el contenido de
5 acetoniitrilo.

Tanto el espectro infrarrojo como también el espectro de Raman de la Forma A se diferencia de los espectros de la Forma B.

El espectro de Raman de la Forma B muestra la presencia de acetoniitrilo a través de un máximo a alrededor de 2249 cm^{-1} .

10 El espectro infrarrojo de la Forma B muestra la presencia de acetoniitrilo a través de un máximo a alrededor de 2247 cm^{-1} .

El espectro infrarrojo de la Forma B muestra algunos otros máximos, los cuales no se presentan en la Forma A.

Las diferentes cantidades de acetoniitrilo, determinadas después de
15 experimentos de secado a través de la evaluación de los espectros de RMN, indican que posiblemente la Forma B es un solvato variable.

La Forma B solamente se obtuvo a partir de muestras preparadas exclusivamente con el solvente acetoniitrilo o en el cual el acetoniitrilo lo constituía el mayor componente de la mezcla de solventes.

20

Ejemplo 11

La Forma B se puede preparar en forma reproducible, suspendiendo para ello la Forma A, a temperatura ambiente, durante 6 días en acetoniitrilo.

25 Ejemplo 12

La Forma B se puede preparar de manera reproducible, suspendiendo la Forma A a 50 °C durante dos días en acetonitrilo.

Ejemplo 13

- 5 La Forma B se secó durante 13 horas a 40 °C en el vacío. Basado en los análisis de difracción de rayos X en polvo, análisis térmico y espectros con que el RMN-H¹ no se observaron modificaciones en la forma física.

El contenido de acetonitrilo ascendió, después del tratamiento, a alrededor de 2,5%, basado en una evaluación del espectro RMN-H¹.

10

Ejemplo 14

La Forma B se secó durante 24 horas a 40 °C al vacío. Basado en la difracción de rayos X en polvo, análisis térmico y espectroscopia de RMN-H¹ no se observaron modificaciones en la forma física.

- 15 El contenido de acetonitrilo ascendió después del análisis a alrededor de 2,5%, basado en una evaluación del espectro RMN-H¹.

Ejemplo 15

- 20 La Forma B se secó durante 3 días a 68 °C en una cámara de secado al vacío. La muestra se transformó en un material amorfo.

Después de este tratamiento no habría acetonitrilo residual en la muestra.

Ejemplo 16

- 25 Se suspendieron algunos miligramos (menos que 10 mg) de la sal fosfato en I durante 2 días a la temperatura de 50 °C en acetonitrilo.

70

La solución superior se separó mediante filtración y el solvente se evaporó lentamente.

El sólido así obtenido se secó durante un día a temperatura ambiente en condiciones de vacío antes de efectuar el análisis.

5 A partir de la comparación del diagrama de difracción de rayos X con aquellos de las Formas A y B se observa que efectivamente coincide algunas posiciones de los máximos, pero se presentan otros máximos, los cuales indican que más bien se trata de una forma nueva, la llamada Forma C, que une mezcla de la Forma A y la Forma B.

10 El diagrama de difracción de rayos X en polvo se expone en la Figura 3.

Ejemplo 17

Se suspendieron 10 mg de la sal fosfato de I durante 2 días a la
15 temperatura de 50 °C en acetonitrilo.

La solución de la capa superior se separó mediante filtración y el solvente se evaporó lentamente.

La muestra sólida obtenida se secó durante 1 día a temperatura ambiente al vacío.

20 El diagrama de difracción de rayos X del sólido así obtenido correspondió a aquél de la Forma A. El espectro de Raman indicó que la muestra también contenía acetonitrilo.

Ejemplo 18

20

Mediante el secado de la Forma B durante aproximadamente 3 días a 68 °C, en el vacío, se pudo preparar la forma amorfa de la sal fosfato de I.

Ejemplo 19

- 5 La sal fosfato amorfa de I cristalizó durante una experiencia DVS (sorción dinámica de vapor) para una humedad relativa del aire de 45% (HR). El hidrato así formado (Forma A) permaneció estable durante la desorción).

Ejemplo 20

- 10 La sal fosfato amorfa cristalizó durante el almacenamiento en condiciones de humedad relativa del 75% (HR) al cabo de 8 días y formó la Forma A.

- El análisis térmico diferencial indica la presencia de una endotérmica a aproximadamente 57 °C, la pérdida de peso en el análisis Termogravimétrico
15 asciende a alrededor de 1,82% hasta la temperatura de 100 °C.

Ejemplo 32

- La investigación microscópica de la sal fosfato amorfa en una cámara de calentamiento indicó que dicha sal comienza a fundirse a alrededor de
20 105,6 °C, habiendo sido fundida totalmente a alrededor de 106,2 °C. Durante el calentamiento o el enfriado para efectuar la investigación microscópica en la cámara de calentamiento no se produjo ninguna recrystalización.

- La temperatura de transición vítrea se determinó mediante un termoanálisis diferencial modulado a aproximadamente 86,7 °C.
25

Ejemplo 21

Resumen de los diafragmas de difracción de las formas poliformes.

72
72

Las formas cristalinas y la forma amorfa se pueden diferenciar basadas en los diagramas de difracción en polvo.

Ver Figuras 1 hasta 4; Ver Tablas 1 hasta 3.

5 Ejemplo 22

Comparación de los espectros infrarrojos de las formas poliformes A y B.

Las Formas A y B se pueden diferenciar basado en sus espectros infrarrojos.

10 Ver Figuras 7 y 8.

Ejemplo 23

Comparación del los espectros de Raman de las Formas A y B polimorfos.

15 Las Formas A y B se pueden diferenciar basado en los espectros de Raman.

Ver Figuras 9 y 10.

72

ANEXO TABLAS

TABLA 1: Lista de picos de diagrama de difracción en polvo, forma A

Posición de los picos en el rango de 0 a 50 (2 Theta) con indicación de sus intensidades relativas

TABLA 1

2Theta	I(relativa)
3,51	14,7
4,52	87,6
7,08	19,2
11,21	21,0
12,91	44,8
13,39	48,1
14,22	35,0
14,90	21,1
15,55	31,2
15,79	33,2
17,89	100,0
18,35	40,8
19,04	31,7
19,58	34,0
20,09	22,3
21,08	44,7
21,53	35,5
22,00	32,7
22,80	38,4
23,96	30,5
24,89	34,9
25,45	45,0
25,87	40,9

26,84	30,7
27,02	28,8
27,62	19,1
28,67	20,1
29,37	19,8
29,99	29,4
30,67	16,6
31,09	19,3
32,03	16,9
33,77	15,9
34,52	13,3
35,11	13,8
35,46	13,7
35,97	12,8
36,40	12,6
37,05	13,1
37,91	11,2
38,64	15,3
40,60	12,0
40,99	12,3
41,60	12,1
42,09	10,0
43,16	10,9
44,56	9,0
45,91	8,6
46,75	9,2
47,16	9,9
47,82	8,7

~~74~~
74

74

25
25

TABLA 2: Lista de picos de diagrama de difracción en polvo, forma B
Posición de los picos en el rango de 0 a 50 (2 Theta) con indicación de sus intensidades relativas

TABLA 2

2Theta	I(relativo)
2,43	15,2
3,22	18,8
4,22	74,9
9,04	24,7
9,70	25,1
12,53	37,2
12,79	100,0
13,50	41,0
14,16	50,3
15,23	32
15,64	39,4
16,45	22,8
16,94	23,5
17,37	27,1
17,94	86,7
18,53	25,1
19,24	31,0
20,23	28,9
20,87	39,0
21,28	25,1
21,92	27,1
22,72	35,3
22,98	41,4
23,35	34,4
24,00	36,9
24,51	49,1
25,24	44,4

25

25,40	39,2
25,77	30,7
26,42	32,0
26,80	26,6
27,39	24,5
27,67	28,9
28,49	28,0
28,93	24,0
29,27	22,4
30,88	21,8
31,12	24,0
31,64	20,7
33,18	18,3
34,21	18,3
36,10	15,9
36,58	16,7
37,71	13,4
38,37	15,5
40,34	15,4
41,00	13,9
41,43	16,9
43,29	14,0
45,34	10,9
47,83	10,4

76
76

76

22
77

TABLA 3: Lista de picos de diagrama de difracción en polvo, forma C

Posición de los picos en el rango de 0 a 50 (2 Theta) con indicación de sus intensidades relativas

TABLA 3

2Theta	I(relativo)
2,95	21,4
4,20	90,1
4,51	66,8
5,96	30,6
6,71	30,6
8,01	31,4
10,75	39,5
11,28	45,5
12,78	100,0
13,45	50,3
13,84	46,0
14,07	47,0
15,26	38,2
15,62	42,1
16,68	43,8
17,93	84,2
18,79	68,9
19,19	46,0
19,67	54,6
20,13	62,2
20,87	46,4
21,26	48,8
21,43	48,6
21,95	40,4
22,78	42,7
22,90	43,2

77

23,41	39,2
23,94	42,2
24,53	37,6
25,54	49,0
25,88	44,6
26,36	34,9
26,94	34,6
27,62	32,6
28,39	32,3
30,03	29,4
30,85	27,0
31,11	25,6
31,67	25,3
32,04	25,7
38,37	18,9
40,96	17,9
41,46	17,6
43,17	16,0
47,00	13,5
49,00	12,3

70
70

70

TABLA 4: Espectro Raman P3 Listado de picos

Nº	Longitud de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (unidades arbitrarias)	Intensidad ¹⁾
1	3095.32	373.267	VW
2	3087.50	909.925	VW
3	3081.01	719.420	VW
4	3075.77	652.325	VW
5	3073.16	635.209	VW
6	3060.03	2029.268	VW
7	3038.31	780.541	VW
8	3035.69	806.550	VW
9	3033.69	767.019	VW
10	3019.14	1843.351	VW
11	3005.85	838.668	VW
12	2997.86	686.124	VW
13	2995.21	666.928	VW
14	2964.41	6001.350	W
15	2950.27	1537.279	VW
16	2946.90	1553.527	VW
17	2944.86	1544.498	VW
18	2921.85	5048.025	W
19	2912.33	2222.523	W
20	2901.45	1115.342	VW
21	2899.42	1039.114	VW
22	2895.98	1002.648	VW
23	2893.94	974.976	VW
24	2890.51	965.626	VW
25	2888.47	996.943	VW
26	2885.72	915.157	VW
27	2881.60	795.040	VW
28	2877.52	744.355	VW
29	2864.44	618.318	VW



30	2860.32	600.784	VW
31	2857.53	695.513	VW
32	2842.37	1363.608	VW
33	2835.44	609.472	VW
34	2833.37	499.440	VW
35	2828.50	472.479	VW
36	2826.43	378.600	VW
37	1769.23	977.420	VW
38	1757.47	912.361	VW
39	1734.63	307.558	VW
40	1718.48	322.062	VW
41	1714.23	367.023	VW
42	1700.60	1385.280	VW
43	1698.90	1425.467	VW
44	1686.97	443.182	VW
45	1684.39	411.298	VW
46	1681.80	440.587	VW
47	1669.77	646.553	VW
48	1659.50	844.990	VW
49	1652.60	1013.313	VW
50	1643.12	556.636	VW
51	1630.17	371.052	VW
52	1628.43	343.208	VW
53	1625.81	316.782	VW
54	1612.83	302.279	VW
55	1611.10	316.072	VW
56	1600.66	2721.860	W
57	1593.69	1060.126	VW
58	1482.77	422.416	VW
59	1472.98	1064.730	VW
60	1453.33	1751.903	VW
61	1445.28	1289.367	VW



9/21

62	1438.10	748.991	VW
63	1430.90	903.746	VW
64	1421.92	1061.428	VW
65	1405.71	411.555	VW
66	1401.19	313.264	VW
67	1396.66	300.139	VW
68	1394.83	299.692	VW
69	1381.27	443.042	VW
70	1373.99	302.731	VW
71	1372.22	326.932	VW
72	1348.53	896.632	VW
73	1334.83	614.743	VW
74	1324.77	678.131	VW
75	1320.18	340.504	VW
76	1307.36	834.950	VW
77	1261.23	2911.702	W
78	1247.30	3075.176	W
79	1229.62	406.217	VW
80	1193.18	1189.276	VW
81	1173.46	1015.231	VW
82	1105.68	751.882	VW
83	1100.99	708.313	VW
84	1080.29	2029.603	VW
85	1067.06	1690.953	VW
86	1051.97	506.540	VW
87	1050.07	429.445	VW
88	1033.92	1097.620	VW
89	1025.35	795.844	VW
90	992.89	21557.635	VS
91	983.30	2445.200	W
92	965.97	2397.792	W
93	955.40	1034.001	vW

91

94	923.48	831.589	VW
95	915.69	743.997	VW
96	902.09	3289.575	W
97	888.43	577.990	VW
98	884.52	813.653	VW
99	877.65	882.319	VW
100	864.94	2601.778	W
101	853.18	3208.830	W
102	850.22	3298.190	W
103	833.49	1591.106	VW
104	800.86	1455.381	VW
105	786.99	1328.160	VW
106	719.99	3546.134	W
107	702.89	3013.639	W
108	632.90	1592.570	VW
109	624.74	406.686	VW
110	550.70	368.151	VW
111	540.33	485.178	VW
112	536.19	718.754	VW
113	534.15	747.355	VW
114	515.42	305.718	VW
115	501.89	901.603	VW
116	493.56	614.861	VW
117	489.38	613.427	VW
118	487.27	650.248	VW
119	484.14	781.811	VW
120	451.10	1450.456	VW
121	452.70	2815.997	W
122	444.30	721.645	VW
123	432.68	715.178	VW
124	428.46	913.399	VW
125	426.35	968.725	VW

83

126	424.25	887.445	VW
127	400.96	545.811	VW
128	362.68	1222.129	VW
129	275.73	489.161	VW
130	271.38	621.841	VW
131	268.15	749.252	VW
132	261.66	903.591	VW
133	241.06	3984.266	W
134	225.79	731.208	VW
135	219.27	981.115	VW
136	216.00	969.247	VW

¹⁾: Significado de los datos de intensidad de pico

VW: muy débil

W: weak (schwach)

S: fuerte

VS: muy fuerte

83

34
P4

TABLA 5: Lista de picos de diagrama de difracción en polvo P3

2Theta	I(relativa)
4,62	82,2
12,41	5,9
12,98	31,9
13,48	39,2
13,76	20,7
14,31	20,6
14,97	6,6
15,64	18,7
15,88	23,2
17,95	100,0
18,43	31,1
18,71	8,2
19,10	19,4
19,64	21,8
21,12	35,0
21,56	23,0
22,03	20,3
22,34	8,2
22,82	24,5
23,95	16,8
24,88	23,0
25,47	35,8
25,88	32,8
26,31	5,1
26,87	14,7
27,05	16,0
27,64	4,5
28,44	5,9
28,71	6,5
28,99	5,9
29,39	6,5

8x

~~85~~
85

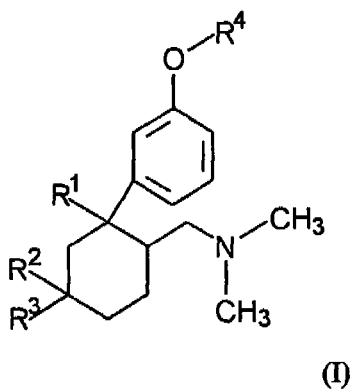
29,98	20,4
31,07	7,7
32,01	6,2
33,03	3,0
33,73	5,9
34,51	3,5
35,06	4,3
35,50	4,5
35,93	4,4
36,41	5,0
37,02	5
37,93	3,5
38,60	9,1
39,38	4,4
39,66	4,3
40,55	5,9
40,94	5,8
41,56	6,0
42,30	3,3
43,15	5,4
43,88	3,6
44,53	4,0
45,85	3,1
46,55	4,0
47,10	4,6
47,81	3,7

86

86
←

REIVINDICACIONES

1. Compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidrociclohexano de la fórmula (I).



CARACTERIZADOS porque:

R^1 es OH y

R^2 es OH y R^3 es H ó

R^3 es OH y R^2 es H, y

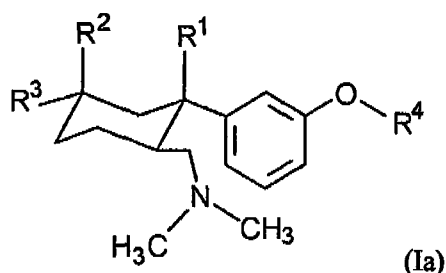
R^4 es CH_3 ,

en forma de sus sales de ácidos fosfóricos, preferentemente ácidos difosfóricos y/o ácidos ortofosfóricos.

2. Sales fosfato de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque el ácido fosfórico es el ácido ortofosfórico.

86

3. Sales fosfatos de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADAS porque los compuestos (I) en las sales tienen la configuración de la fórmula Ia.



4. Sales fosfato de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADAS porque R^1 y R^2 significan cada uno OH, R^3 significa H y R^4 significa CH_3 .
5. Sales fosfatos de acuerdo a la reivindicación 4, CARACTERIZADAS porque tienen la forma de una mezcla racémica, en particular de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetil-aminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol.
6. Sales fosfato de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADAS porque como compuesto de la fórmula (I) está presente el (+)-(1R,3R,6R), -6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol o (-)-(1R,3R,6R), -6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol.
7. Procedimiento para preparar una sal fosfato de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO porque se hace reaccionar un

98

compuesto de la fórmula general (I), opcionalmente en forma de no sal, con ácido fosfórico en un medio de reacción.

8. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque se hace reaccionar el clorhidrato de (I) o la base libre de (I) en ácido fosfórico, preferentemente en la relación molar de (I) con respecto del ácido fosfórico de 2:1 hasta 1:2, de particular preferencia de 1,5:1 hasta 1:1,5, en especial de 1,1:1 hasta 1:1,1.
9. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 7 u 8, CARACTERIZADO porque la base (I) se suspende, a 10-40°C, preferentemente 20-30°C, más preferentemente opcionalmente 25°C en alcohol, preferentemente isopropanol y/o etanol, en especial etanol, y se hace reaccionar con ácido fosfórico diluido, se agita a 0-10°C, preferentemente 5-7°C y eventualmente se recubre con la sal fosfato de (I) a 0-10°C, de preferencia 5-7°C.
10. Polimorfo A de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un diagrama de difracción en polvo comprendiendo uno o ambos reflejos siguientes: 30,0 y 33,7 (cada uno +/- 0,2 2θ).
11. Polimorfo A de acuerdo a la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque, además, presenta uno o varios de los siguientes reflejos: 4,6, 13,8, 15,6, 15,9, 18,0, 18,4, 19,1, 19,6, 21,6, 24,8 y 32,0 (cada uno +/- 0,2 2θ).

3

189

12. Polimorfo A de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un diagrama de difracción en polvo como el mostrado en la Figura 1, medido con radiación CuKalfa.
13. Polimorfo A de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque comprende un espectro de Raman que presenta una o varias de las señales siguientes: 2912, 3020 y 3060 (cada uno en $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$).
14. Polimorfo A de acuerdo a la reivindicación 13, CARACTERIZADO porque, además, presenta una o varias de las siguientes señales: 2843, 2922, 2966 y 3089 (cada uno en $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$).
15. Polimorfo A de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un espectro de Raman medido con una longitud de excitación de 1064 nm, como el mostrado en la Figura 9.
16. Procedimiento para preparar un polimorfo A, de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 10-15, CARACTERIZADO porque se hace reaccionar el (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, con

89

10

ácido ortofosfórico en un medio de reacción y luego se purifica y aísla opcionalmente el polimorfo A obtenido.

17. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque se hace el (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, y el ácido fosfórico en la relación molar de 2:1 hasta 1:2, preferentemente de 1,5:1 hasta 1:1,5; de particular preferencia de 1:1:1 hasta 1:1,1.
18. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 16 ó 17, CARACTERIZADO porque la reacción se desarrolla a una temperatura de 10-40 °C, preferentemente 20-30°C, de particular preferencia alrededor de 25 °C.
19. Procedimiento de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 16 hasta 18, CARACTERIZADO porque como medio de reacción se tiene alcohol, opcionalmente mezclado con agua, preferentemente isopropanol y/o etanol opcionalmente en mezcla con agua, de particular preferencia, etanol opcionalmente mezclado con agua.
20. Procedimiento de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 16 hasta 19, CARACTERIZADO porque la mezcla formada por (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, y el ácido fosfórico se agita a la temperatura de 0-10 °C, preferentemente 5-7 °C, y opcionalmente se siembra con polimorfo A a 0-10 °C, de preferencia 5-7 °C.

20

21. Polimorfo A, CARACTERIZADO porque se prepara mediante un procedimiento de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 16 hasta 20.
22. Polimorfo B de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un diagrama de difracción en polvo que comprende uno o varios de los reflejos siguientes: 17,0 17,4 y 29,2 (cada uno $\pm 0,2$ 2 θ).
23. Polimorfo B de acuerdo a la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque, además, presenta uno o varios de los siguientes reflejos: 4,3, 14,6, 15,2, 15,6, 19,0 y 31,6 (cada uno $\pm 0,2$ 2 θ).
24. Polimorfo B de la sal orto-fosfato de (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un diagrama de difracción en polvo como el mostrado en la Figura 2, determinado mediante radiación CuKalfa.
25. Polimorfo B de la sal orto-fosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un espectro de Raman el cual comprende una o ambas señales siguientes: 2940 y 3070 (cada uno en $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$).

92

26. Polimorfo B de acuerdo a la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque, además, presenta una o varias señales: 2839, 2964 y 3084 (cada uno en $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$).
27. Polimorfo B de la sal orto-fosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un espectro de Raman con una longitud de onda de excitación de 1064 nm, tal como el mostrado en la Figura 9.
28. Procedimiento para preparar el polimorfo B de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 22 hasta 27, CARACTERIZADO porque se agita el polimorfo A en acetonitrilo o en un medio basado en acetonitrilo, opcionalmente a temperatura aumentada, y se aísla el polimorfo B obtenido.
29. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque el medio basado en acetonitrilo contiene más de 50%, en volumen, preferentemente igual o mayor que un 75%, en volumen, de acetonitrilo.
30. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 28 ó 29, CARACTERIZADO porque el medio contiene, fuera de acetonitrilo, un alcohol, preferentemente, etanol.

92

31. Procedimiento de acuerdo a una o varias reivindicaciones 28-30, CARACTERIZADO porque la reacción al polimorfo B, se realiza a una temperatura de 10 hasta 60°C, preferentemente 20 hasta 50°C.
32. Procedimiento de acuerdo a una o varias reivindicaciones 28-31, CARACTERIZADO porque después de aislar el polimorfo B, se seca a una temperatura igual o inferior a 60°C, preferentemente al o inferior a 40°C, opcionalmente a presión reducida.
33. Polimorfo B, CARACTERIZADO porque se prepara mediante un procedimiento de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 28-32.
34. Polimorfo C, de la sal orto-fosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un diagrama de difracción en polvo que comprende a uno a ambas reflexiones siguientes: 10,7 y 11,4 (cada uno +/- 0,2 2θ).
35. Polimorfo C de acuerdo a la reivindicación 34, CARACTERIZADO porque, además, presenta una o ambas reflexiones siguientes: 16,7 y 18,8 (cada uno +/- 0,2 2θ).
36. Polimorfo C de la sal orto-fosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un

94

diagrama de difracción en polvo como el mostrado en la Figura 3, determinado mediante radiación CuKalfa.

37. Polimorfo C de la sal orto-fosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta uno o varias de los máximos medidos en el diagrama de difracción en polvo mostrados en la Tabla 3, determinado mediante radiación CuKalfa.
38. Procedimiento para preparar el polimorfo C de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 34-37, CARACTERIZADO porque se suspenden menos 10 miligramos de la sal ortofosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, durante 2 días a 50°C en acetonitrilo, se filtra la solución sobrenadante, se evapora lentamente el acetonitrilo y el sólido obtenido se seca durante un día a temperatura ambiente en el vacío.
39. Polimorfo C, CARACTERIZADO porque se prepara mediante un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 38.
40. Polimorfo "amorfo" C de la sal ortofosfato polimorfo C de la sal ortofosfato del (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, CARACTERIZADO porque presenta un diagrama de difracción en polvo como mostrado en la Figura 4, determinado mediante radiación CuKalfa.

94

75

41. Procedimiento para preparar el polimorfo amorfo" de acuerdo a la reivindicación 40, CARACTERIZADO porque, el polimorfo B se seca a una temperatura superior a 50°C, preferentemente a presión reducida.
42. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 41, CARACTERIZADO porque el polimorfo B se seca en el vacío durante un período igual o superior a 48 horas, de particular preferencia igual o superior a 72 horas a una temperatura de más de 60°C, preferentemente de alrededor de 68°C.
43. Polimorfo "amorfo", CARACTERIZADO porque se prepara mediante un procedimiento de acuerdo a la reivindicación 41 ó 42.
44. Medicamento, CARACTERIZADO porque contiene por lo menos una sal de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 1-6, 10-15, 21-27, 33-37, 39-40 y 43, y opcionalmente una o varias sustancias auxiliares fisiológicamente tolerables.
45. Medicamento de acuerdo a la reivindicación 44, CARACTERIZADO porque el mencionado medicamento contiene uno o varios, preferentemente un polimorfo relacionado entre el o de las Formas A, B, C y "amorfo" de acuerdo a uno o varias de las reivindicaciones anteriores, de preferencia la Forma A.
46. Medicamento de acuerdo a la reivindicación 44 ó 45, CARACTERIZADO porque es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, de

85

96

preferencia el dolor seleccionado del grupo formado por el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, dolor visceral y dolor debido a inflamaciones; migraña; depresión; enfermedades neurodegenerativas, seleccionadas preferentemente del grupo formado por la esclerosis múltiple, morbus Alzheimer, morbus Parkinson, y morbus Huntington; enfermedades cognitivas o del conocimiento, en particular, el síndrome de deficiencia del conocimiento, en particular el síndrome de déficit atencional (ADS); estado de temor; ataques de pánico; epilepsia; tos; incontinencia urinaria; diarrea; prurito, esquizofrenia; isquemia cerebral; espasmos musculares, calambres y alteraciones de la alimentación de los alimentos, seleccionadas preferentemente del grupo formado por la bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia del alcohol; dependencia de los medicamentos; dependencia de las drogas y de preferencia, nicotina y/o cocaína; alcoholismo; mal uso de medicamentos; mal uso de las drogas, de preferencia nicotina y/o cocaína; síntomas de desacostumbramiento de la dependencia del alcohol, los medicamentos y/o drogas (en particular, nicotina y/o cocaína); desarrollo de tolerancia frente a los medicamentos, preferentemente frente a los opioídeos naturales o sintéticos; síndrome de reflujo del estómago-esófago para la diuresis; para la antiuresis de sodio; para influenciar el sistema cardiovascular, para aumentar el estado de vigilancia, para aumentar la libido, para modular la actividad del movimiento o para la anestesia local.

47. Uso de por lo menos una sal de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 1-6, 10-15, 21-27, 33-37, 39-40 y 43, CARACTERIZADO

96

97
97

porque sirve para preparar un medicamento útil para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, de preferencia el dolor seleccionado del grupo formado por el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, dolor visceral y dolor debido a inflamaciones; migraña; depresión; enfermedades neurodegenerativas, seleccionadas preferentemente del grupo formado por la esclerosis múltiple, morbus Alzheimer, morbus Parkinson, y morbus Huntington; enfermedades cognitivas o del conocimiento, en particular, el síndrome de deficiencia del conocimiento, en particular el síndrome de déficit atencional (ADS); estado de temor; ataques de pánico; epilepsia; tos; incontinencia urinaria; diarrea; prurito, esquizofrenia; isquemia cerebral; espasmos musculares, calambres y alteraciones de la alimentación de los alimentos, seleccionadas preferentemente del grupo formado por la bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia del alcohol; dependencia de los medicamentos; dependencia de las drogas y de preferencia, nicotina y/o cocaína; alcoholismo; mal uso de medicamentos; mal uso de las drogas, de preferencia nicotina y/o cocaína; síntomas de desacostumbramiento de la dependencia del alcohol, los medicamentos y/o drogas (en particular, nicotina y/o cocaína); desarrollo de tolerancia frente a los medicamentos, preferentemente frente a los opcionales naturales o sintéticos; síndrome de reflujo del estómago-esófago para la diuresis; para la antiuresis de sodio; para influenciar el sistema cardiovascular, para aumentar el estado de vigilancia, para aumentar la libido, para modular la actividad del movimiento o para la anestesia local.

98
98

48. Uso de acuerdo a la reivindicación 47, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento útil para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, de preferencia el dolor seleccionado del grupo formado por el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático, dolor visceral; las depresiones, morbus Parkinson; estado de tensión; ataques de pánicos; epilepsia; dependencia del alcohol; dependencia de los medicamentos; dependencia de las drogas, de preferencia de la nicotina y/o cocaína; el alcoholismo; el mal uso de los medicamentos; el mal uso de las drogas, de preferencia el mal uso de nicotina y/o cocaína; síntomas de desacostumbramiento del alcohol, los medicamentos y/o las drogas (de preferencia, de la nicotina y/o cocaína); desarrollo de tolerancia frente a los medicamentos y/o las drogas, de preferencia frente a los opioides naturales o sintéticos o para la anestesia local.
49. Uso de acuerdo a la reivindicación 47 ó 48, CARACTERIZADO porque sirve para preparar o fabricar un medicamento útil para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor seleccionado del grupo formado por el dolor agudo, el dolor crónico, el dolor neuropático y el dolor visceral.
50. Uso de por lo menos una sal de acuerdo a una o varias de las reivindicaciones 1-6, 10-15, 21-27, 33-37, 39-40 y 43, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento útil para el tratamiento del dolor producido por las inflamaciones.

98

99
99

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1-3-dihidroxihexano en la forma de sales fosfato, procedimiento para su preparación, su uso en la preparación de medicamentos útiles para la permanencia y el tratamiento de enfermedades.

99

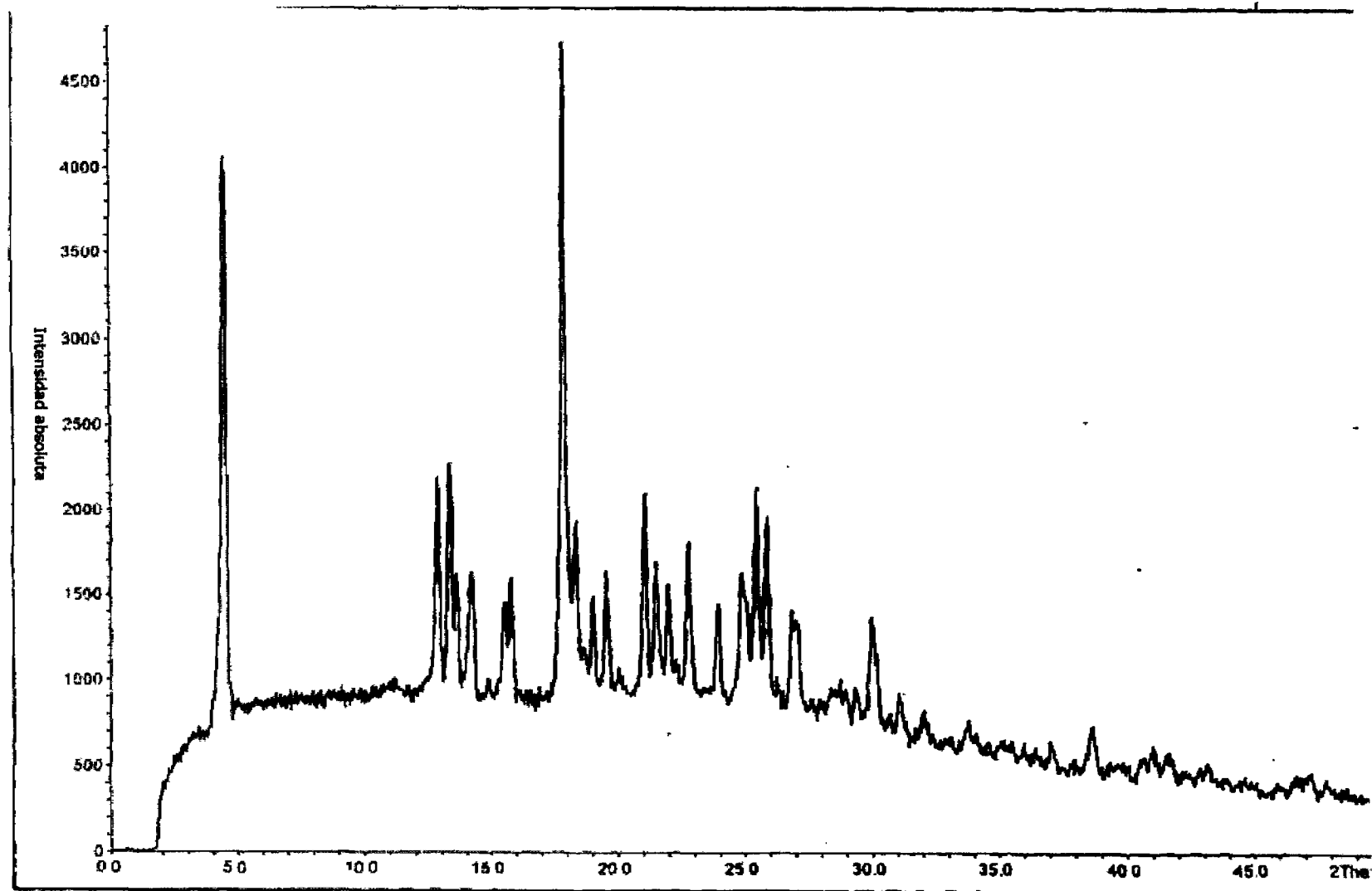
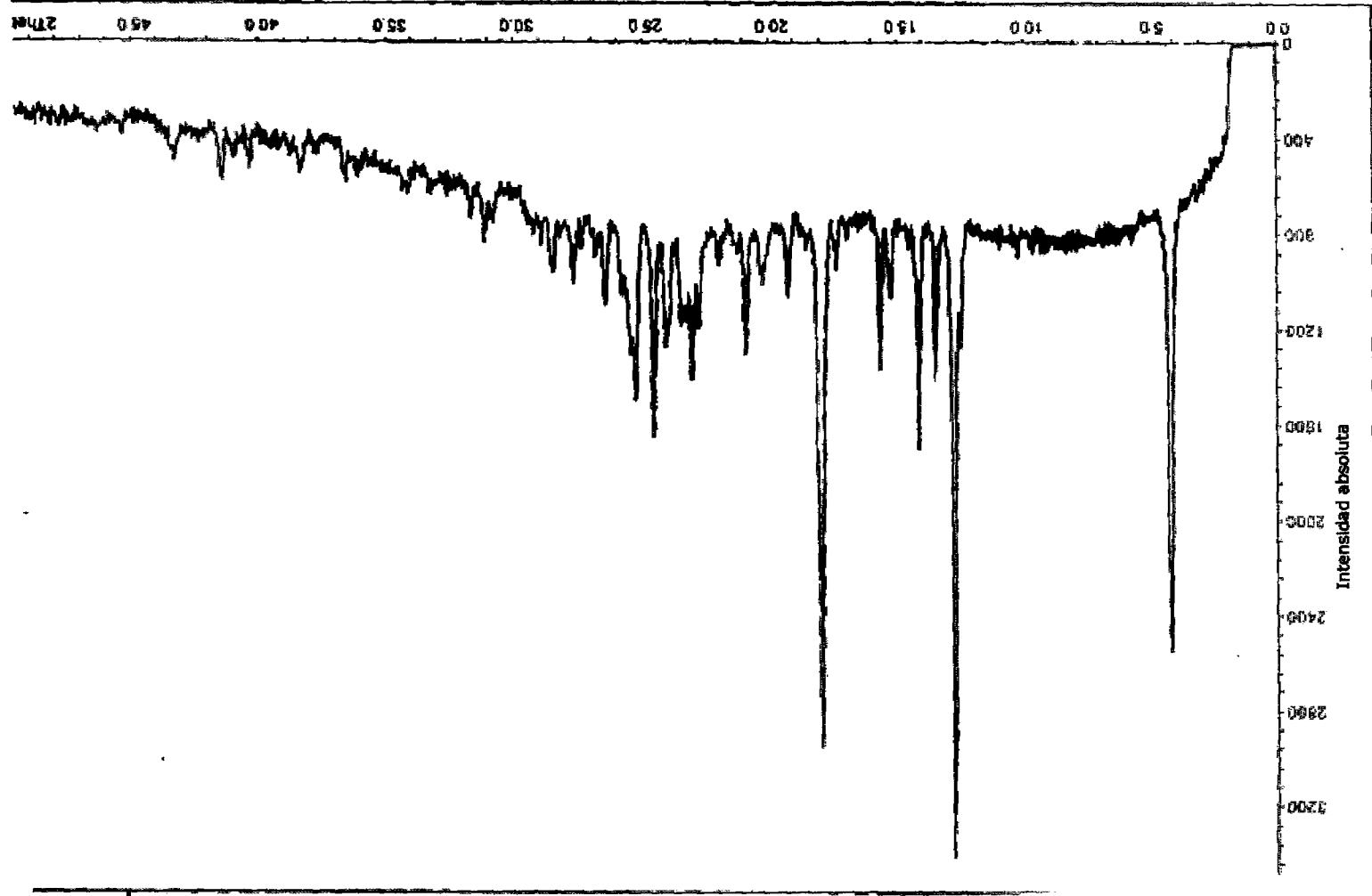


Figura 1

Figura 2



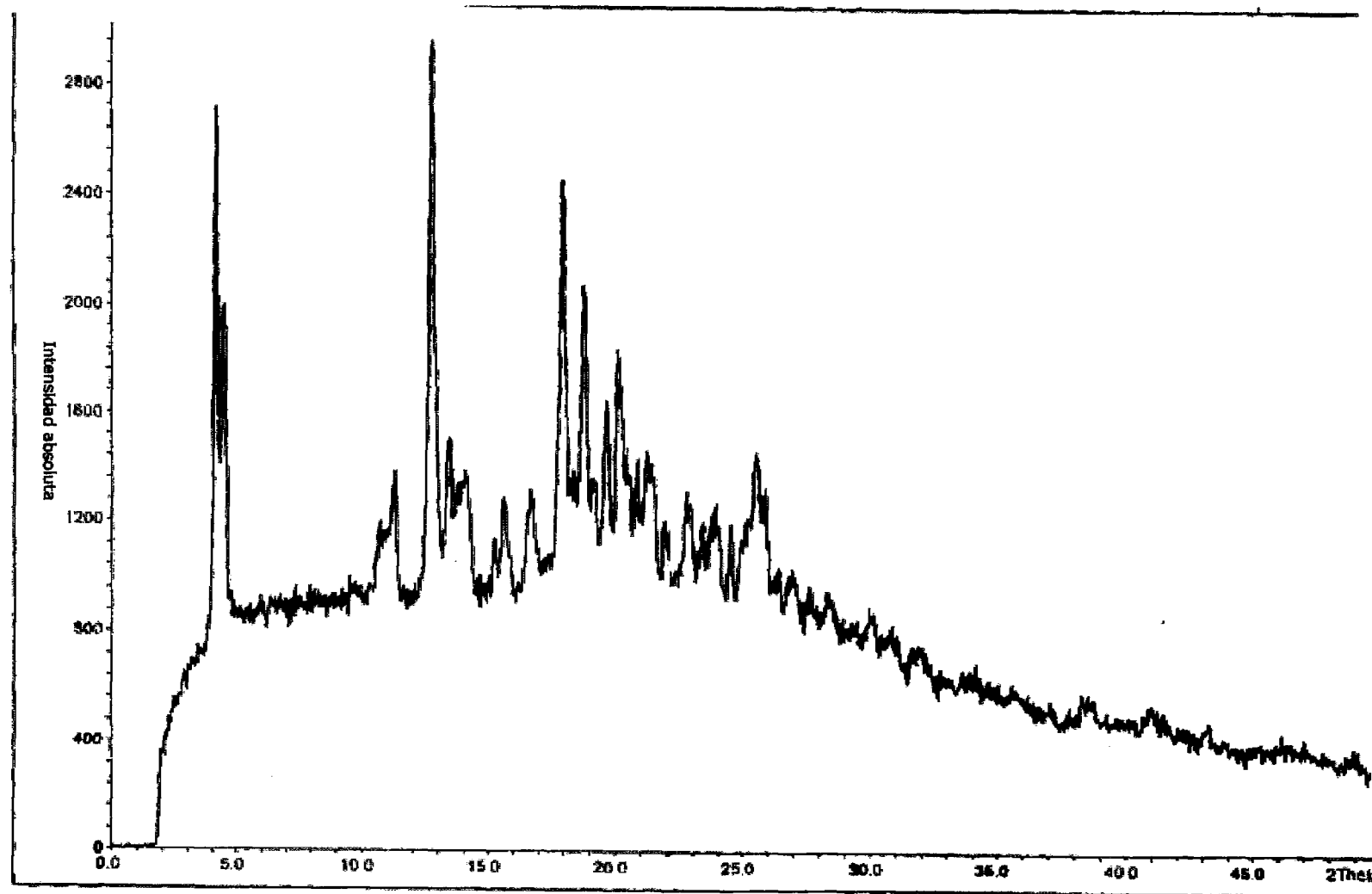


Figura 3

4/22

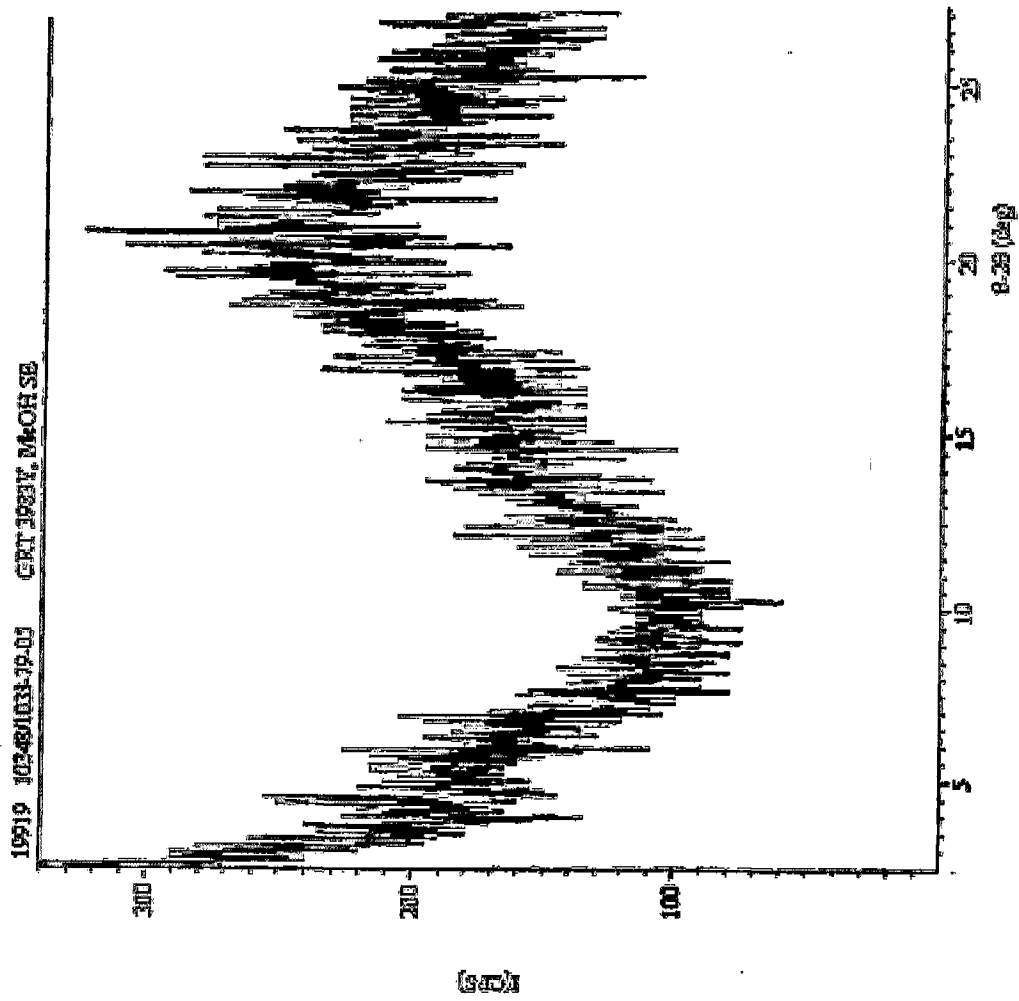
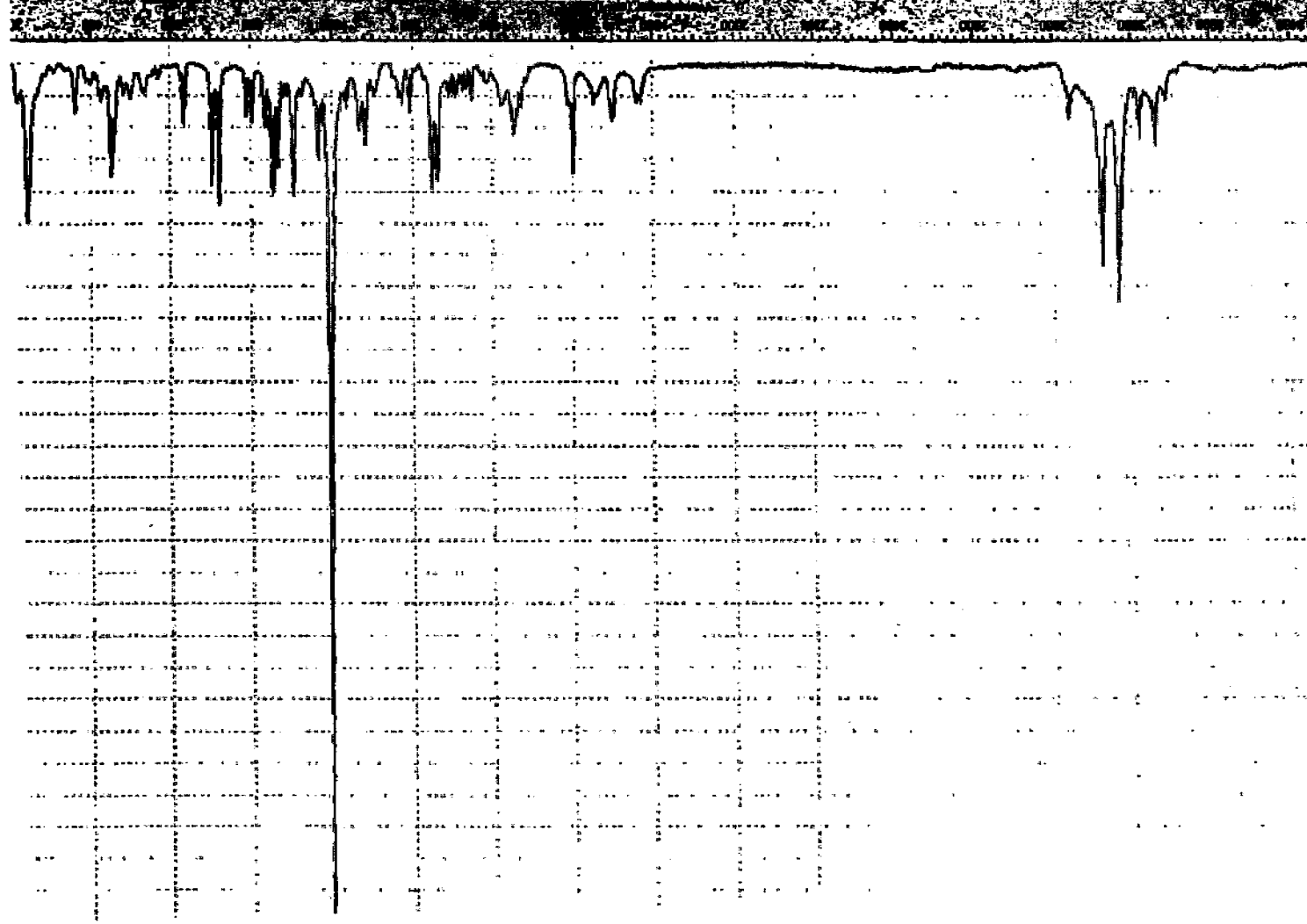


Figura 4

Figura 5



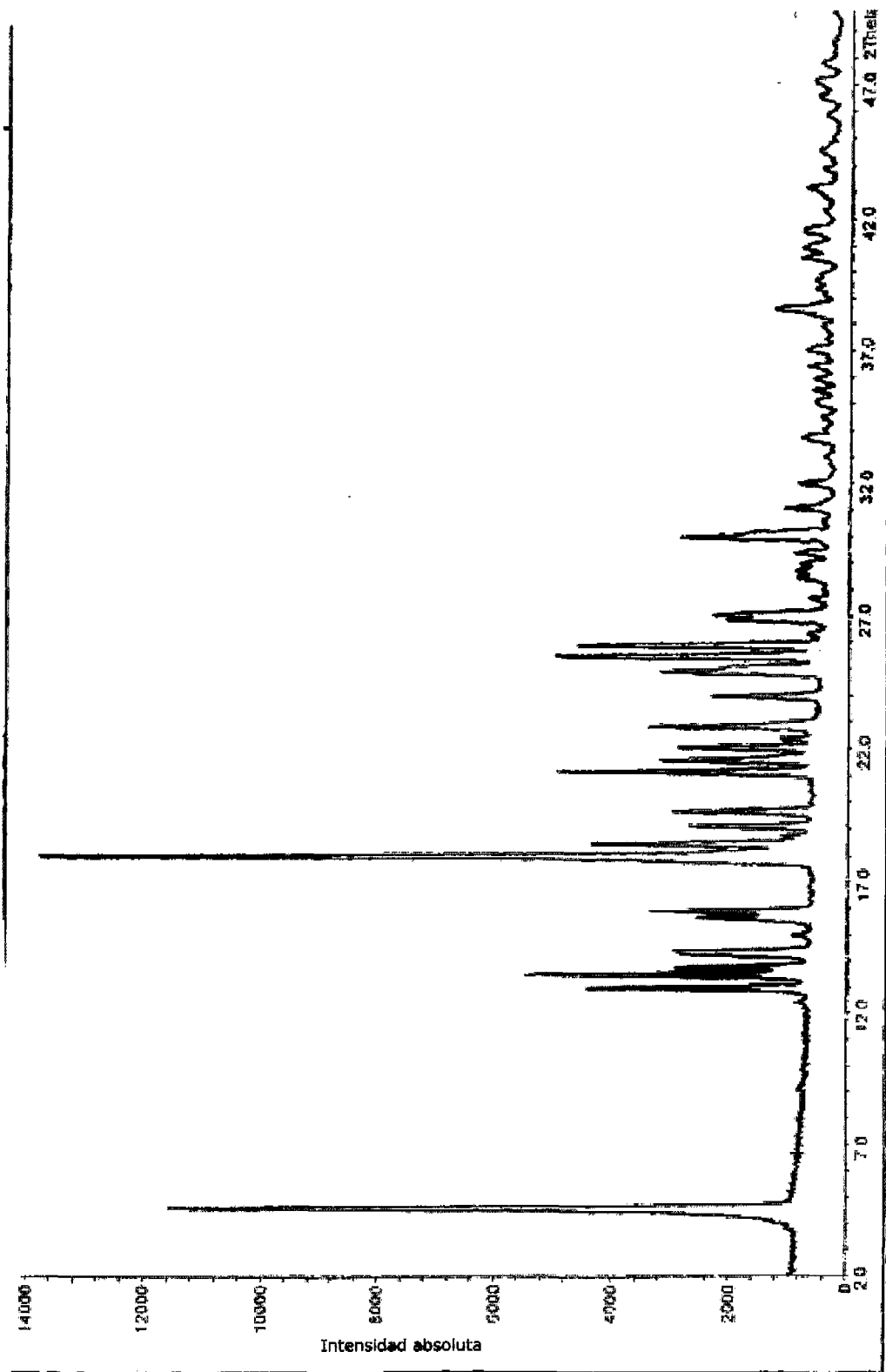


Figura 6

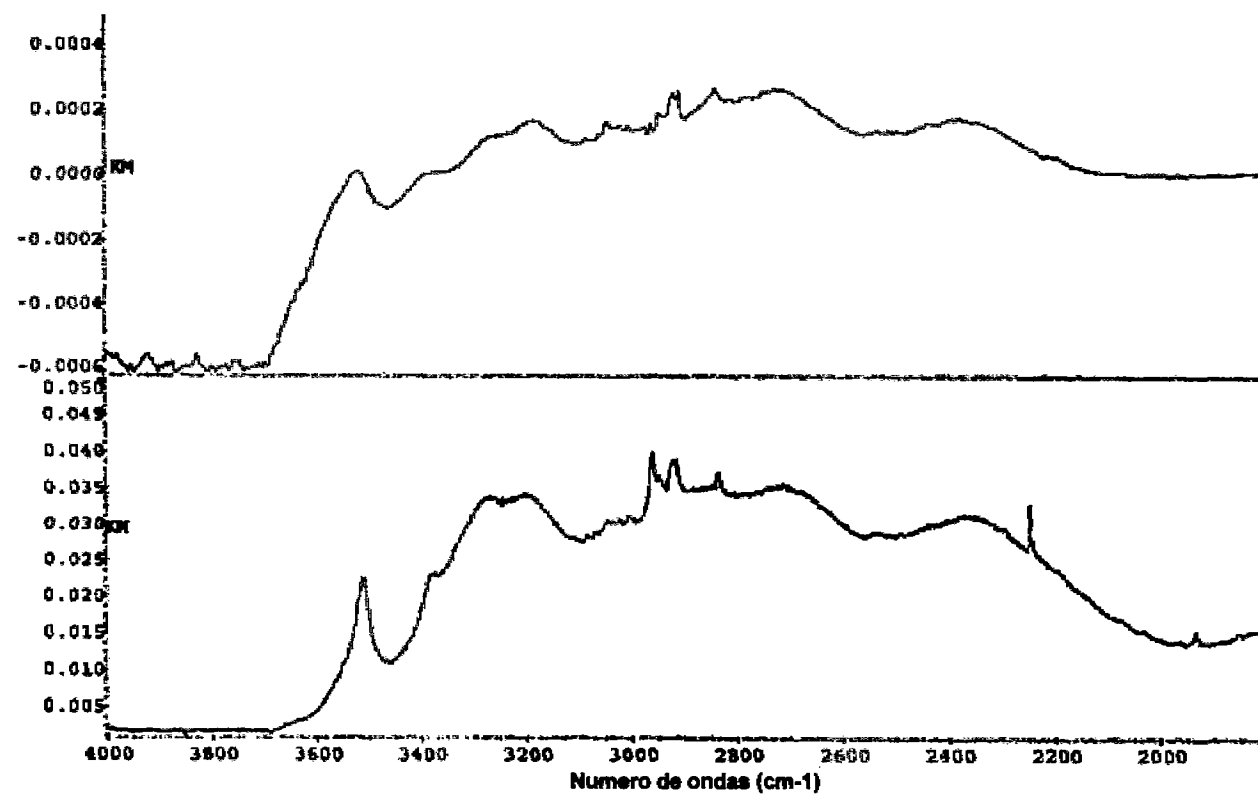


Figura 7

Arriba: espectro superior infrarrojo de la forma A en el área 4000 – 1800 cm⁻¹

Abajo: espectro inferior infrarrojo de la forma B en el área 4000 - 1800 cm⁻¹

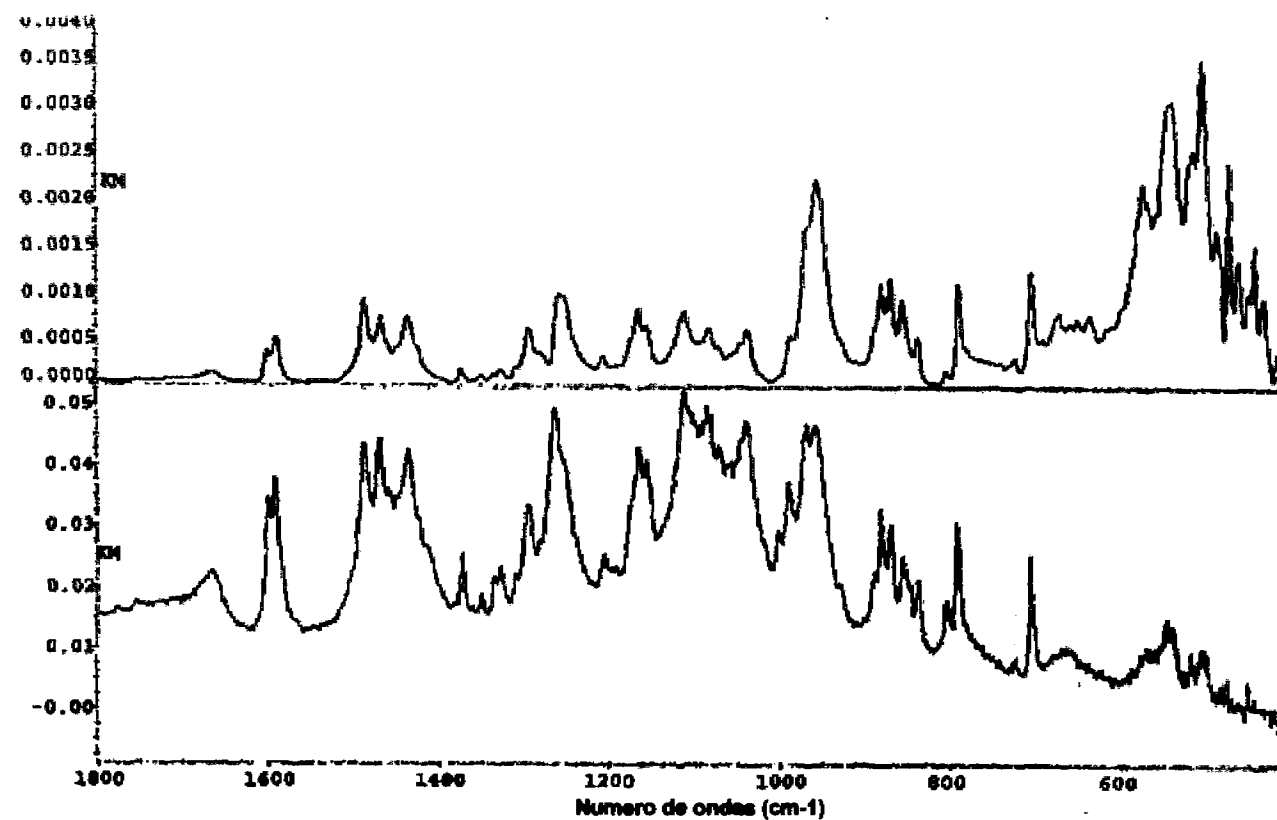


Figura 8 Figura 8

Arriba: espectro superior infrarrojo de la forma A en el área 1800 - 4000 cm⁻¹

Abajo: espectro inferior infrarrojo de la forma B en el área 1800 - 4000 cm⁻¹

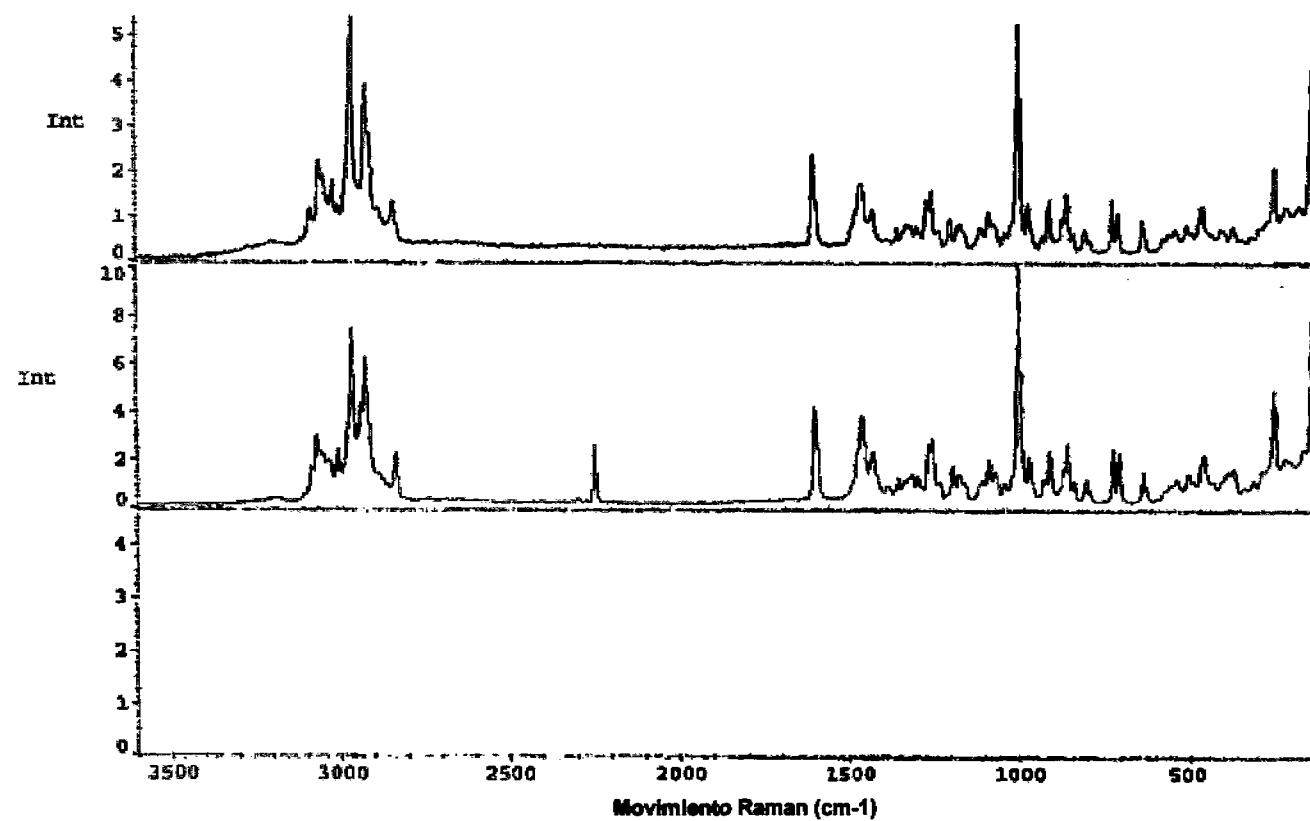


Figura 9

Arriba: Espectometría de Raman de la forma A en el área de 3500 – 400 cm^{-1}

Abajo: Espectometría de Raman de la forma B en el área de 3500 – 400 cm^{-1}

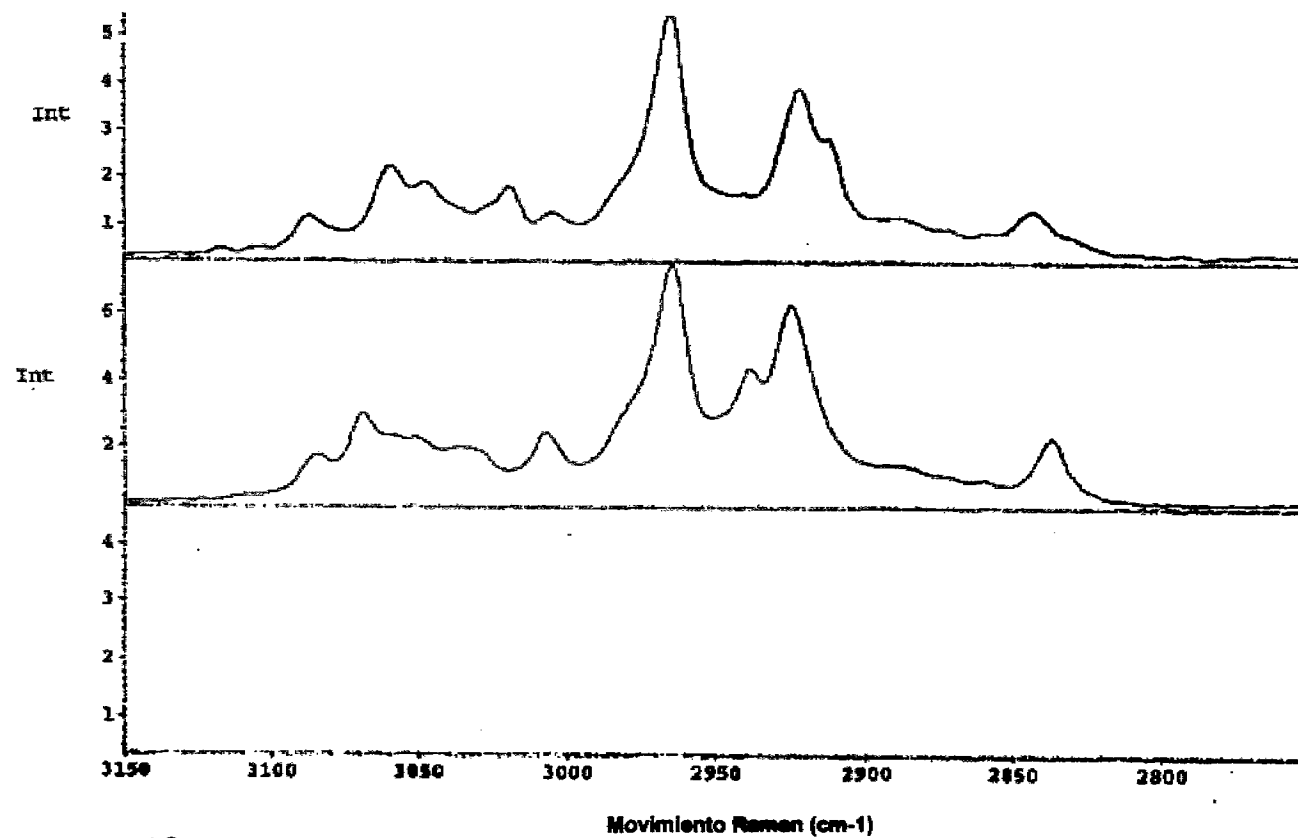


Figura 10

Arriba: Espectometría de Raman de la forma A en el área de 3150 – 2750 cm⁻¹

Abajo: Espectometría de Raman de la forma B en el área de 3150 – 2750 cm⁻¹

Tabla 1
Grado máximo del difractograma de polvo Forma A
Grados máximos en el área de 0 a 50 (2 theta) con la información de la intensidad relativa

2 Theta	I (Relativa)
3,51	14,7
4,52	87,5
7,08	19,2
11,21	21,0
12,91	44,8
13,39	48,1
14,22	35,0
14,90	21,1
15,55	31,2
15,79	33,2
17,89	100,0
18,35	40,8
19,04	31,7
19,58	34,0
20,09	22,3
21,08	44,7
21,53	35,5
22,00	32,7
22,80	38,4
23,96	30,5
24,89	34,9
25,45	45,0
25,87	40,9
26,84	30,7
27,02	28,8
27,62	19,1
28,67	20,1
29,37	19,8
29,99	29,4
30,67	16,6
31,09	19,3
32,03	16,9
33,77	15,9
34,52	13,3
35,11	13,8
35,46	13,7
35,97	12,8
36,40	12,6
37,05	13,1
37,91	11,2
38,64	15,3
40,60	12,0
40,99	12,3
41,60	12,1
42,09	10,0

12/22

43,16	10,9
44,56	9,0
45,91	8,6
46,75	9,2
47,16	9,9
47,82	8,7

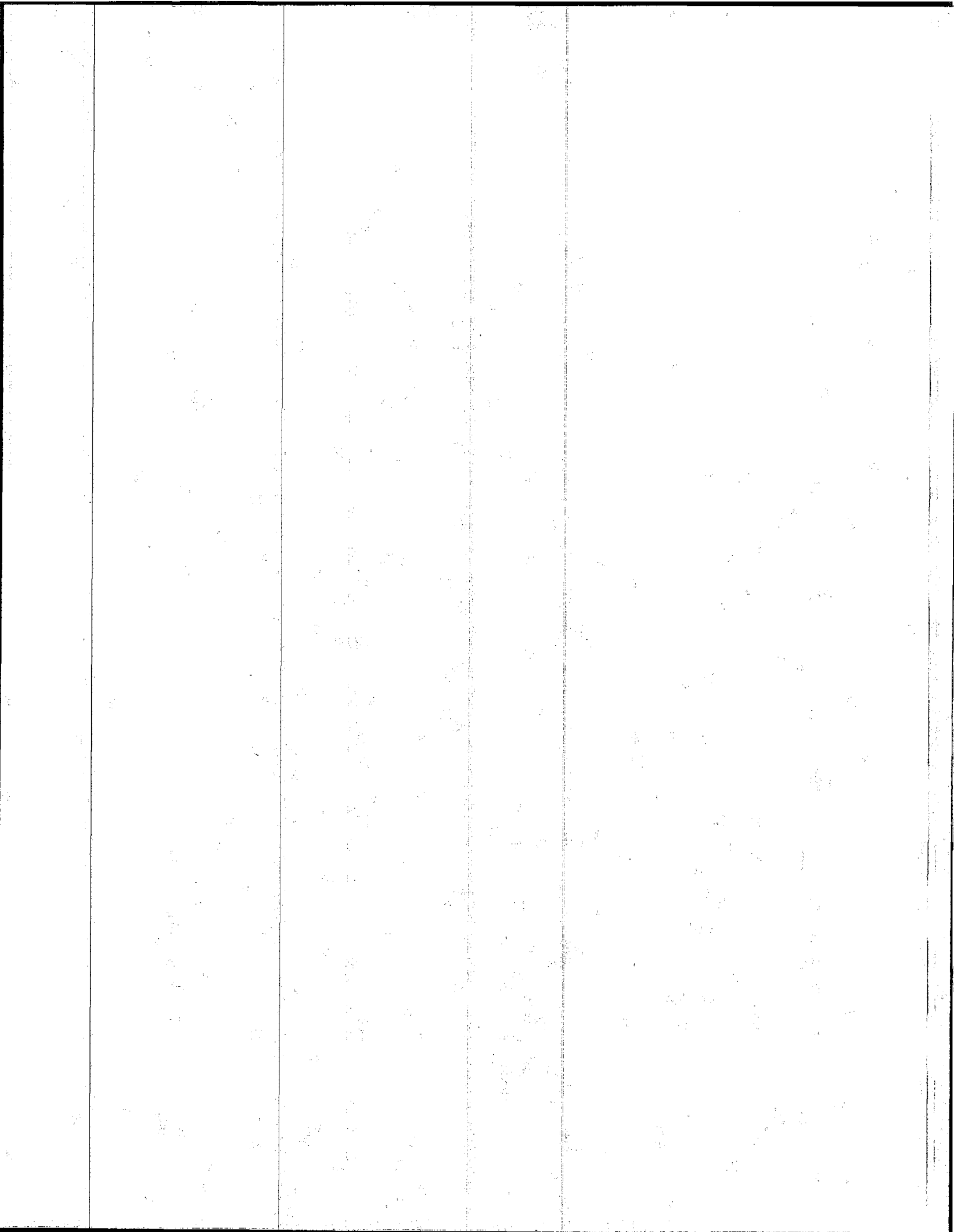
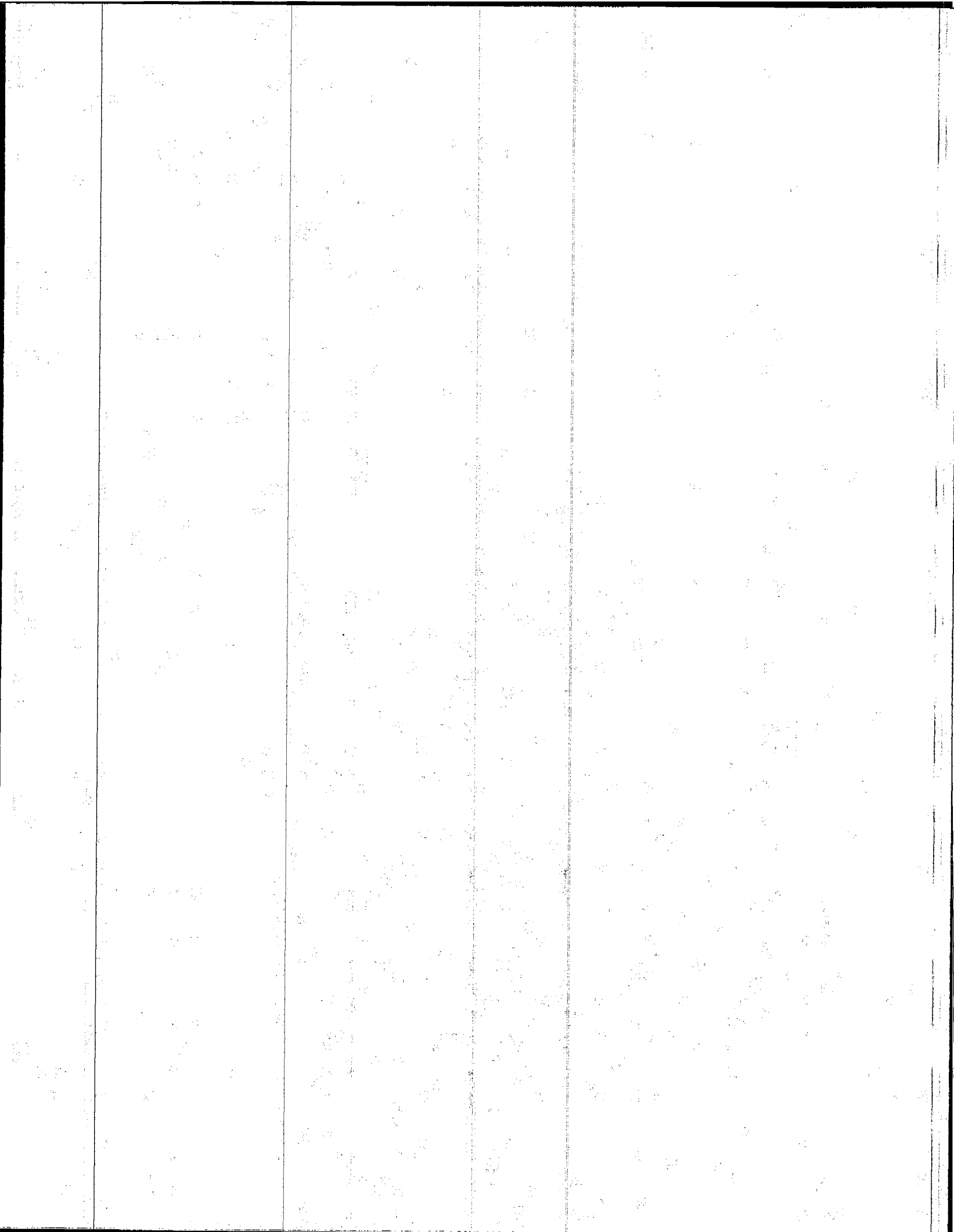


Tabla 2

Grado máximo del difractograma de polvo forma B

Grados máximos en el área de 0 a 50 (2 theta) con la información de la intensidad relativa

2 Theta	I (Rel)
2,43	15,2
3,22	18,8
4,22	74,9
9,04	24,7
9,70	25,1
12,53	37,2
12,79	100,0
13,50	41,0
14,16	50,3
15,23	32,1
15,64	39,4
16,45	22,8
16,94	23,5
17,37	27,1
17,94	86,7
18,53	25,1
19,24	31,0
20,23	28,9
20,67	39,0
21,28	25,1
21,92	27,1
22,72	35,3
22,98	41,4
23,35	34,4
24,00	36,9
24,51	49,1
25,24	44,4
25,40	39,2
25,77	30,7
26,42	32,0
26,80	26,6
27,39	24,5
27,67	28,9
28,49	28,0
28,93	24,0
29,27	22,4
30,88	21,8
31,12	24,0
31,64	20,7
33,18	18,3
34,21	18,3
36,10	15,9
36,58	16,7
37,71	13,4
38,37	15,5



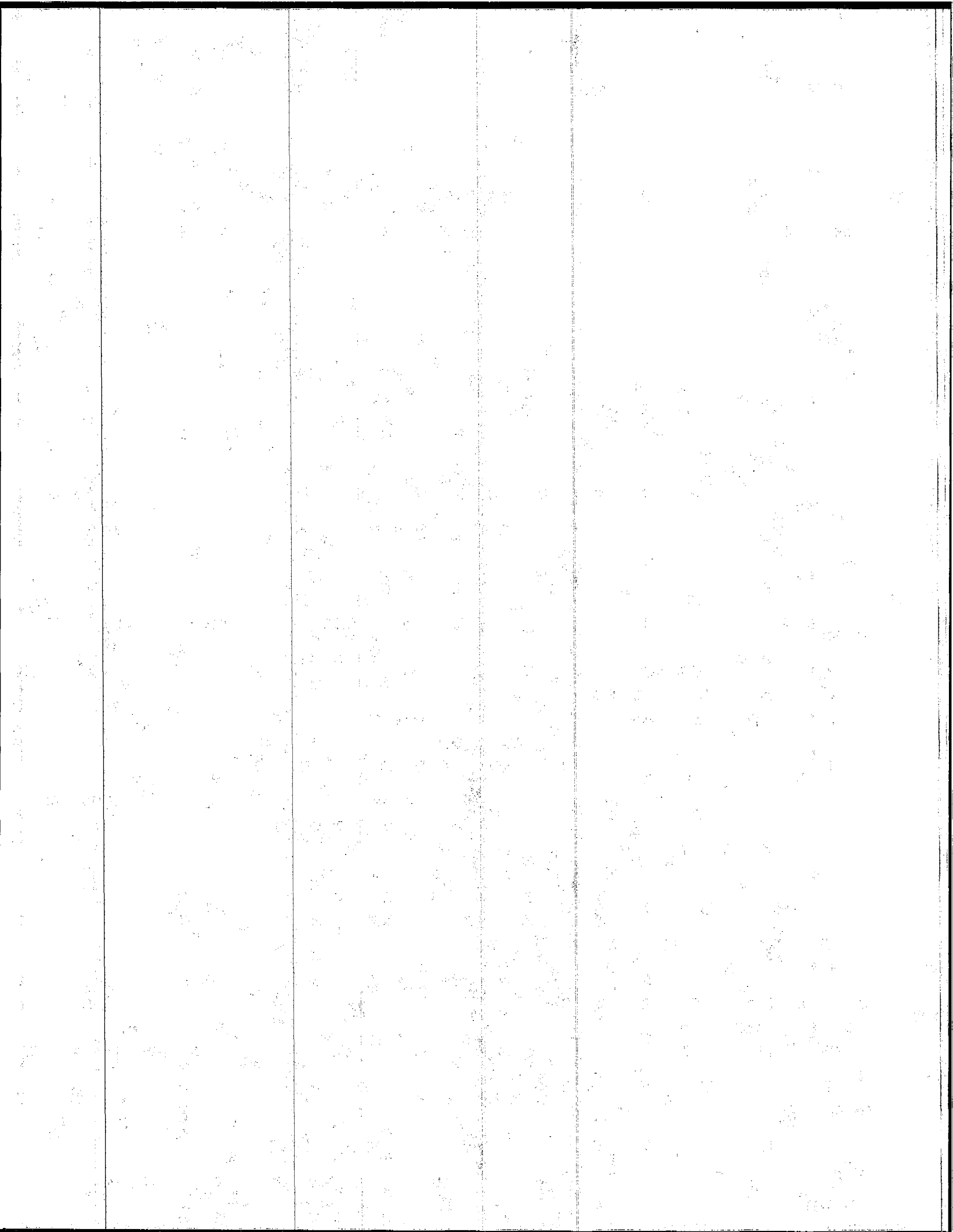
14/22

40,34	15,4
41,00	13,9
41,43	16,9
43,29	14,0
45,34	10,9
47,83	10,4

Tabla 3 Forma C

Picos en el área de 0 a 50 (2 theta) con la información de la intensidad relativa

2 Theta	I (Rel)
2,95	21,4
4,20	90,1
4,51	66,8
5,96	30,6
6,71	30,6
8,01	31,4
10,75	39,5
11,28	45,5
12,78	100,0
13,45	50,3
13,84	46,0
14,07	47,0
15,26	38,2
15,62	42,1
16,68	43,8
17,93	84,2
18,79	68,9
19,19	46,0
19,67	54,6
20,13	62,2
20,87	46,4
21,26	48,8
21,43	48,6
21,95	40,4
22,78	42,7
22,90	43,2
23,41	39,2
23,94	42,2
24,53	37,6
25,54	49,0
25,88	44,6
26,36	34,9
26,94	34,6
27,62	32,6
28,39	32,3
30,03	29,4
30,85	27,0
31,11	25,6
31,67	25,3
32,04	25,7
38,37	18,9
40,96	17,9
41,46	17,6
43,17	16,0
47,00	13,5



105

16/22

49,00

- 12,3



Tabla 4
Espectometría de Raman P3- Grados Máximos

Numero	Numero de Ondas (cm ⁻¹)	Intensidad (Unidades de willkriche)	Intensidad
1	3095.32	373.267	VW
2	3087.50	909.925	VW
3	3081.01	719.420	VW
4	3075.77	652.325	VW
5	3073.16	635.209	VW
6	3060.03	2029.268	VW
7	3038.31	780.541	VW
8	3035.69	806.550	VW
9	3033.69	767.019	VW
10	3019.14	1843.351	VW
11	3005.85	838.668	VW
12	2997.86	686.124	VW
13	2995.21	666.928	VW
14	2964.41	6001.350	W
15	2950.27	1537.279	VW
16	2946.90	1553.527	VW
17	2944.86	1544.498	VW
18	2921.85	5048.025	W
19	2912.33	2222.523	W
20	2901.45	1115.342	VW
21	2899.42	1039.114	VW
22	2895.98	1002.648	VW
23	2893.94	974.976	VW
24	2890.51	965.626	VW
25	2888.47	996.943	VW
26	2885.72	915.157	VW
27	2881.60	795.040	VW
28	2877.52	744.355	VW
29	2864.44	618.318	VW
30	2860.32	600.784	VW
31	2857.53	695.513	VW
32	2842.37	1363.608	VW
33	2835.44	609.472	VW
34	2833.37	499.440	VW
35	2828.50	472.479	VW
36	2826.43	378.600	VW
37	1769.23	977.420	VW
38	1757.47	912.361	VW
39	1734.63	307.558	VW
40	1718.48	322.062	VW
41	1714.23	367.023	VW
42	1700.60	1385.280	VW
43	1698.90	1425.467	VW
44	1686.97	443.182	VW
45	1684.39	411.298	VW
46	1681.80	440.587	VW
47	1669.77	646.553	VW
48	1659.50	844.990	VW
49	1652.60	1013.313	VW
50	1643.12	556.636	VW
51	1630.17	371.052	VW
52	1628.43	343.208	VW
53	1625.81	316.782	VW
54	1612.83	302.279	VW
55	1611.10	316.072	VW
56	1600.66	2721.860	W
57	1593.69	1060.125	VW

58	1482.77	422.416	VM
59	1472.98	1064.730	VM
60	1453.33	1751.903	VM
61	1445.28	1289.367	VM
62	1438.10	748.991	VM
63	1430.90	903.746	VM
64	1421.92	1061.428	VM
65	1405.71	411.555	VM
66	1401.19	313.264	VM
67	1396.66	300.139	VM
68	1394.83	299.692	VM
69	1381.27	443.042	VM
70	1373.99	302.731	VM
71	1372.22	326.932	VM
72	1348.53	896.632	VM
73	1334.83	614.743	VM
74	1324.77	678.131	VM
75	1320.18	340.504	VM
76	1307.36	834.950	VM
77	1261.23	2911.702	M
78	1247.30	3075.176	M
79	1229.62	406.217	VM
80	1193.18	1189.276	VM
81	1173.46	1015.231	VM
82	1105.68	751.882	VM
83	1100.99	708.313	VM
84	1080.29	2029.603	VM
85	1067.06	1690.953	VM
86	1051.97	506.540	VM
87	1050.07	429.445	VM
88	1033.92	1097.620	VM
89	1025.35	795.844	VM
90	992.89	21557.635	VS
91	983.30	2445.200	M
92	965.97	2397.792	M
93	955.40	1034.001	VM
94	923.48	831.589	VM
95	915.69	743.997	VM
96	902.09	3289.575	M
97	888.43	577.990	VM
98	884.52	813.653	VM
99	877.65	882.319	VM
100	864.94	2601.778	M
101	853.18	3208.830	M
102	850.22	3298.190	M
103	833.49	1591.106	VM
104	800.86	1455.381	VM
105	786.99	1328.160	VM
106	719.99	3546.134	M
107	702.89	3013.639	M
108	632.90	1592.570	VM
109	624.74	406.686	VM
110	550.70	368.151	VM
111	540.33	485.178	VM
112	536.19	718.754	VM
113	534.15	747.355	VM
114	515.42	305.718	VM
115	501.89	901.603	VM
116	493.56	614.861	VM
117	489.38	613.427	VM
118	487.27	650.246	VM
119	484.14	781.811	VM
120	461.10	1450.456	VM
121	452.70	2815.997	M

19/22

122	444.30	721.645	VW
123	432.68	715.178	VW
124	428.46	913.399	VW
125	426.35	968.725	VW
126	424.25	887.445	VW
127	400.96	545.811	VW
128	362.68	1222.129	VW
129	275.73	489.161	VW
130	271.38	621.841	VW
131	268.15	749.252	VW
132	261.66	903.591	VW
133	241.06	3984.266	N
134	225.79	731.208	VW
135	219.27	981.115	VW
136	216.00	969.247	VW

Importancia de la Intensidad de los grados máximos

MD: muy débil

D: débil

F: Fuerte

MF: Muy Fuerte

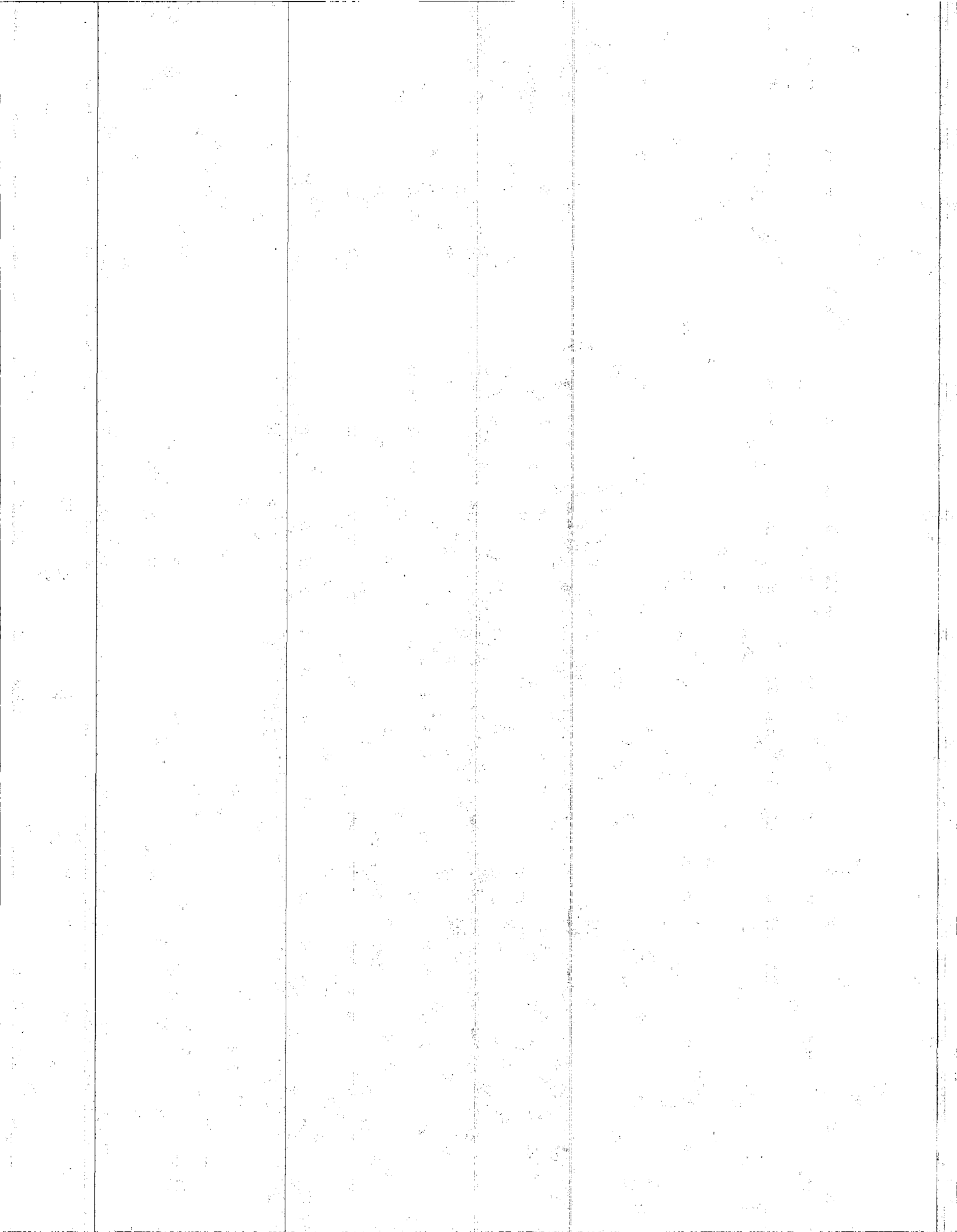


Tabla 5
Grado máximo del difractograma de polvo P3

2 Theta	I (Rel)
4,62	82,2
12,41	5,9
12,98	31,9
13,48	39,2
13,76	20,7
14,31	20,6
14,97	6,6
15,64	18,7
15,88	23,2
17,95	100,0
18,43	31,1
18,71	8,2
19,10	19,4
19,64	21,8
21,12	35,0
21,56	23,0
22,03	20,3
22,34	8,2
22,82	24,5
23,95	16,8
24,88	23,0
25,47	35,8
25,88	32,8
26,31	5,1
26,87	14,7

28,44	5,9
28,71	6,5
28,99	5,9
29,39	6,5
29,98	20,4
31,07	7,7
32,01	6,2
33,03	3,0
33,73	5,9
34,51	3,5
35,06	4,3
35,50	4,5
35,93	4,4
36,41	5,0
37,02	5,4
37,93	3,5
38,60	9,1
39,38	4,4
39,66	4,3
40,55	5,9
40,94	5,8
41,56	6,0
42,30	3,3
43,15	5,4
43,88	3,6
44,53	4,0
45,85	3,1
46,55	4,0

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

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: --- (22) Fecha de solicitud: 21 DE SEPTIEMBRE DE 2007

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) GRÜNENTHAL GmbH

(72) Inventor(es) Michael GRUSS; Andreas FISCHER; Wolfgang HELL

(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33) País
ALEMANA		10 2005 009 217.9		25/02/2005	ALEMANIA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 21/02/2006
No. de solicitud: PCT/EP2006/001547

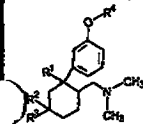
(87) Publicación internacional:

Fecha: 31/08/2006
No. Publicación: WO 2006/089707

(54) Título: SALES DE FOSFATO DE COMPUESTOS 6-DIMETILAMINOMETIL-1-(3- METOXIFENIL)-1,3-DIHIDROXICICLOHEXANO

(57) Resumen:

Compuestos 6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroxíciclohexano de la fórmula (I).



CARACTERIZADOS porque: R¹ es OH y R² es OH y R³ es H ó R³ es OH y R² es H, y R⁴ es CH₃, en forma de sus sales de ácidos fosfóricos, preferentemente ácidos difosfóricos y/o ácidos ortofosfóricos.

123

123



No. 07-098249- -00000-0000

Fecha: 2007-09-21 15:06:37 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 123



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Claudia M. Neva Cortes
 Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia