

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 09-139912- -00005-0000**

Fecha: 2012-12-05 16:25:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Referencia: Expediente No. 09.139.912

Solicitud de Patente de Invención titulada: Solicitud de Patente de  
Invención titulada: "Sales novedosas de piperazina como antagonista  
D3/D2"

Solicitante: Richter Gedeon NYRT

**RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 436**  
**DEL 11 DE SEPTIEMBRE DE 2012, OFICIO No. 15891 (EXAMEN DE FONDO)**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

**1. Objeciones del Examinador**

- 1.1 Su Despacho manifiesta que las reivindicaciones 11 a 13 no son patentables de acuerdo con el capítulo 20 de la Decisión 486.
- 1.2 Su Despacho considera que las reivindicaciones 8 a 10 no son patentables de acuerdo con el artículo 21 de la misma Decisión.

- 1.3 Considera su Despacho que las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque aparecen repetidas.
- 1.4 Su Despacho sugiere una nueva redacción para la reivindicación 14
- 1.5 Su Despacho considera que la reivindicación 20 no es clara.
- 1.6 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que una persona del nivel técnico medio, versada en la materia, ensayaría las soluciones que se proponen en los documentos WO2005012266 (D1), Pharmaceutical salts. Journal of Pharmaceutical Sciences. Page 002-020. Enero de 1997. (D2), Remington Farmacia. 19. Ed. Panamericana, tomo y llegaría de manera obvia a la solución que se propone en la presente solicitud. , páginas 371-375 y tomo II, páginas 2226 a 2241. 1998. (D3) y Handbook of Pharmaceutical Analysis. Capítulo I. Form Selection of Pharmaceutical Compounds. Page 13-20. 2002. (D4). Particularmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 1-20 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en dichos documentos D1 a D4.

El Examinador establece:

*“Sin embargo es conocido a luz de D2 que la formación de sales sirve para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los ingredientes activos tales como la solubilidad, fluidez, estabilidad etc., y que dentro de las sales de uso común farmacéuticas son aquellas formadas por los ácidos clorhídrico (mono y di), bromhídrico y maleico (folio 8:1, tabla 1 sales comerciales aprobadas por la FDA), y las que corresponden al ácido metanosulfónico (folio 84, tabla 3).*

*Por lo tanto, habría sido evidente para una persona normalmente versada en la materia, en el momento de la invención para combinar las enseñanzas de D1 y D2 para obtener las sales monoclóridato, diclorhidrato, monobromhidrato, maleatos, metanosulfonatos, monobromhidrato, y metanosulfonato de trans 4-{2-[4(2, 3-diclorofenil)-piperazin-1 -il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina de la reivindicación 1.*

(...)

*Sin embargo, un procedimiento general para la obtención de sales es divulgado con anterioridad en D4 (folio, 106, página 20, capítulo 1, literal C, numerales 1, 2, 3) el cual se refiere a la formación de sales con fines farmacéuticos.*

*En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, el procedimiento obtención de sales divulgado en D4 para la obtención de sales del compuesto de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 6 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.*

*Conclusión:*

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

(...)

*Per lo tanto, se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra la ventaja de la forma cristalina 1, la sal clorhidrato del compuesto trans 4-{2-[4(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, reclamadas en la actual solicitud, con respecto al compuesto base o ya divulgada en D1.*

(...)

*En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre neutralización y polimorfismo revelados en D3, del compuesto trans 4-2-[4(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N- dimetilcarbamoil-ciclohexilamina divulgada en D1, con el fin de encontrar una forma cristalina que cumpliera con todos los requisitos de solubilidad, manipulación y estabilidad, tal como la sal cristalina reivindicada, y adicionalmente utilizaría las técnicas de neutralización-cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio(1) por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de neutralización-cristalización-recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, mas aún si se conoce el fundamento teórico(2) que enseña que las sales de cloro presentan mayor solubilidad y brindan mayor estabilidad que el compuesto base, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados."*

## 2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

### 2.1 Reivindicaciones

En relación con las observaciones de su Despacho relacionadas con las reivindicaciones el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio mucho mas limitado en el cual se han eliminado todas las reivindicaciones de uso y de tratamiento terapéutico (8 a 10 y 11 a 13), se ha corregido la reivindicación 2 la cual no esta dirigida como la 1 al monoclórhidrato sino al diclorohidrato. Las reivindicaciones 16, 18 y 20 también se han eliminado. Finalmente la reivindicación 14 se ha redactado tal y como fue sugerido por su Despacho. La palabra aproximadamente también se ha eliminado de las reivindicaciones.

### 2.2 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 a D4.

El solicitante desea manifestar que una vez realizadas las correcciones y limitaciones sugeridas por su Despacho, es totalmente claro que ninguno de los documentos del estado de la técnica D1 a D4 afecta ahora el nivel inventivo de la presente solicitud.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

### 3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente estadounidense 7,943,621 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de nivel inventivo, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,

  
ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ  
C.C.No.79.143.366 de Usaquén  
T.P.20.281

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado  
Copia de la Patente estadounidense 7,943,621.

BM\_RAC/BOGDMS-#1300203-V1-P2009\_000269-MEMORIAL\_DE\_RESPUESTA\_AUTO\_DE\_FONDO.DOC

1. Monoclorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
2. Diclorhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
3. Monobromhidrato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
4. Maleato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
5. Metanosulfonato de *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
6. Procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque la base *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina se disuelve o suspende en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados y, a continuación, se adiciona un ácido, o una sal del mismo preparada con una base más débil que la *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina, o una disolución de la misma, y, opcionalmente, la mezcla de reacción se concentra y/o enfría y, a continuación, el producto obtenido se aísla mediante filtración.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
8. La forma I cristalina de la sal ácido clorhídrico del compuesto *trans* 4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-N,N-dimetilcarbamoil-ciclohexilamina anhidro cristalino (Forma I), dicha forma cristalina se caracteriza porque:
  - a) el espectro infrarrojo comprende picos característicos a 3321, 2931, aproximadamente 2914, 2466, 1652, 1526, 956, aproximadamente 784 y 715  $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ ;

7

b) el espectro Raman comprende picos característicos a aproximadamente 3070, 2986, 2969, 2933, 2914, 2864, 2850, 1578, 1458, 1052 y  $475 \text{ cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ ;

c) el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos a 6,6, 7,3, 13,2, 14,2, 14,6, 16,9, 21,1, 22,4, 24,8, 26,5 y  $26,6^\circ \pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

BM\_RAC/BOGDMS-#1299534-v1-P2009\_000269-Nuevo\_capítulo\_reivindicatorio.docx



US007943621B2

(12) **United States Patent**  
**Czibula et al.**

(10) **Patent No.:** **US 7,943,621 B2**  
(45) **Date of Patent:** **May 17, 2011**

- (54) **SALTS OF PIPERAZINE COMPOUNDS AS D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> ANTAGONISTS**
- (75) Inventors: **Laszlo Czibula**, Budapest (HU); **Ferenc Sebok**, Mezokovácsháza (HU); **Istvan Greiner**, Budapest (HU); **Gyorgy Domany**, Óbánya (HU); **Eva Againe Csongor**, Budapest (HU)
- (73) Assignee: **Richter Gedeon Nyrt.**, Budapest (HU)
- (\*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 221 days.
- (21) Appl. No.: **12/118,437**
- (22) Filed: **May 9, 2008**
- (65) **Prior Publication Data**  
US 2009/0023750 A1 Jan. 22, 2009
- (51) **Int. Cl.**  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**C07D 295/00** (2006.01)
- (52) **U.S. Cl.** ..... **514/252.12; 544/393**
- (58) **Field of Classification Search** ..... **514/252.12; 544/393**  
See application file for complete search history.
- (56) **References Cited**  
**U.S. PATENT DOCUMENTS**  
7,737,142 B2 \* 6/2010 Againe Csongor et al. .... 514/235.8  
2006/0229297 A1 10/2006 Csongor

**OTHER PUBLICATIONS**

Berge, et al., *Pharmaceutical Salts*, J. of Pharm. Sciences (1977).\*

Levant, "The D3 dopamine receptor: neurobiology and potential clinical relevance," *Pharmacol. Rev.*, 1997, 49(3):231-252.

Levant et al., *CNS Drugs*, 1999, 12:391-.

Levant and McCarson, "D(3) dopamine receptors in rat spinal cord: implications for sensory and motor function," *Neurosci. Lett.*, 2001, 303:9-12.

Pilla et al., "Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist," *Nature*, 1999, 400:371-375.

Schwartz et al., "Dopamine D3 receptor: basic and clinical aspects," *Clin. Neuropharmacol.*, 1993, 16(4):295-314.

Sokoloff et al., "Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics," *Nature*, 1990, 347:146-151.

Wong and Van Tol, "Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2003, 27(3):269-306.

\* cited by examiner

*Primary Examiner* — James O Wilson  
*Assistant Examiner* — Erich A Leeser  
(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Fish & Richardson P.C.

(57) **ABSTRACT**  
The present invention relates to novel monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate and methane-sulphonate salts of trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine and/or their hydrates and/or solvates. Moreover, the invention relates to the process for preparing the salts and their hydrates and/or solvates, to their use in the treatment and/or prevention of conditions which require modulation of dopamine receptor and to pharmaceutical compositions containing them.

**17 Claims, 4 Drawing Sheets**

119

ited only by the spirit and scope of the appended claims, giving full cognizance to equivalence in all respects.

All references cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety.

What is claimed is:

1. Trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrochloride, and hydrates and solvates thereof.

2. Crystalline trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine hydrochloride having a powder X-ray diffraction pattern that comprises peaks at about 6.6, about 7.3, about 13.2, about 21.1, and about 22.4, each about  $\pm 0.2$  degrees 2 $\theta$ .

3. The crystalline form of claim 2, wherein the powder X-ray diffraction pattern further comprises peaks at about 14.2, about 14.6, about 16.9, about 24.8, about 26.5 and about 26.6°, each about  $\pm 0.2$  degrees 2 $\theta$ .

4. The crystalline form of claim 2, having an infrared spectrum comprising characteristic peaks at about 3321, about 2914, about 1652, about 1526, about 956, and about 784 cm<sup>-1</sup>, each about  $\pm 4$  cm<sup>-1</sup>.

5. The crystalline form of claim 4, wherein the infrared spectrum further comprises characteristic peaks at about 2931, about 2466, and about 715 cm<sup>-1</sup>, each about  $\pm 4$  cm<sup>-1</sup>.

6. The crystalline form of claim 2, having a Raman spectrum comprising characteristic peaks at about 2969, about 2933, about 2850, about 1578, about 1052, and about 475 cm<sup>-1</sup>, each about  $\pm 4$  cm<sup>-1</sup>.

7. The crystalline form of claim 6, wherein the Raman spectrum further comprises characteristic peaks at about 3070, about 2986, about 2914, about 2864, and about 1458 cm<sup>-1</sup>, each about  $\pm 4$  cm<sup>-1</sup>.

8. Trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine dihydrochloride, and hydrates and solvates thereof.

9. Trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine monohydrobromide, and hydrates and solvates thereof.

10. Trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine maleate, and hydrates and solvates thereof.

11. Trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine methanesulphonate, and hydrates and solvates thereof.

12. A process for preparing a compound chosen from monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate, and methanesulphonate salts, hydrates, and solvates of trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine, comprising

(i) adding trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine to a solvent or mixture of solvents,

(ii) adding hydrochloric acid, or a salt thereof prepared from a base which is weaker base than the trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine, or a solution thereof, to the mixture formed in step(i), and

(iii) optionally isolating the compound.

13. A process for preparing trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine dihydrochloride, and hydrates and solvates thereof, comprising

(i) adding trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine to a solvent or mixture of solvents,

(ii) adding hydrochloric acid, or a salt thereof prepared from a base which is weaker base than the trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine, or a solution thereof, to the mixture formed in step (i), and

(iii) optionally isolating the compound.

14. A process for preparing Trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethyl carbamoyl-cyclohexylamine monohydrobromide, and hydrates and solvates thereof, comprising

(i) adding trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine to a solvent or mixture of solvents,

(ii) adding hydrobromic acid, or a salt thereof prepared from a base which is weaker base than the trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine, or a solution thereof, to the mixture formed in step(i), and

(iii) optionally isolating the compound.

15. A process for preparing trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine maleate, and hydrates and solvates thereof, comprising

(i) adding trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine to a solvent or mixture of solvents,

(ii) adding maleic acid, or a salt thereof prepared from a base which is weaker base than the trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine, or a solution thereof, to the mixture formed in step (i), and

(iii) optionally isolating the compound.

16. A process for preparing trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine methanesulphonate, and hydrates and solvates thereof, comprising

(i) adding trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine to a solvent or mixture of solvents,

(ii) adding methanesulfonic acid, or a salt thereof prepared from a base which is weaker base than the trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine, or a solution thereof, to the mixture formed in step (i), and

(iii) optionally isolating the compound.

17. A pharmaceutical composition comprising a compound chosen from monohydrochloride, dihydrochloride, monohydrobromide, maleate, and methanesulphonate salts, hydrates, and solvates of trans 4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine-1-yl]-ethyl}-N,N-dimethylcarbamoyl-cyclohexylamine and a pharmaceutically acceptable carrier.

\* \* \* \* \*