

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099111- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
PURIFICACION DE 1-[2-(2,4-DIMETILFENILSULFANIL) FENIL]

PIPERAZINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO _____
VALBY, DINAMARCA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-099111- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: 9, Ottiliavej, DK-2500 Valby, Dinamarca Domicilio: Valby, Dinamarca		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 35.456.344 T.P 23.555
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Henrick Vigan NICOLAJSEN Classensgade 24, 1. th, DK-2100 Copenhagen, Dinamarca 3. Michael Harold ROCK Risbjergvej 28, DK-2650 Hvidovre, Dinamarca 2. Heidi LOPEZ DE DIEGO Hælderne 5, DK-2850 Nærum, Dinamarca		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK2010/050039</u> Fecha: <u>16 de febrero de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/094285 A1</u> Fecha: <u>26 de agosto de 2010</u>			
6 Título (54) <u>PURIFICACIÓN DE 1-[2-(2,4-DIMETILFENILSULFANIL)FENIL]PIPERAZINA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 295/096</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐ <u>DK</u>	<u>17 de febrero de 2009</u>	<u>PA 200900223</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>11-0069581</u> Fecha: <u>18 de julio de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0069561</u> Fecha: <u>18 de julio de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0073129</u> Fecha: <u>29 de julio de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0073164</u> Fecha: <u>29 de julio de 2011</u>			

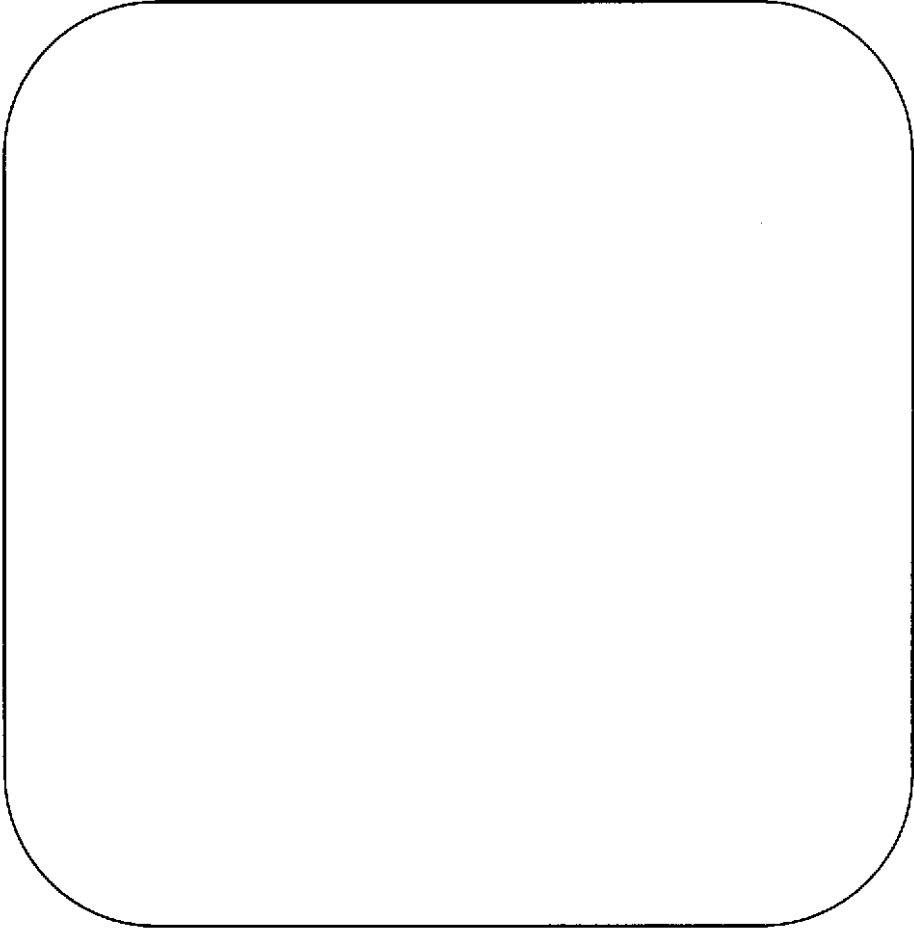
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$378.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de la sociedad **H. LUNDBECK A/S.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/094285 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ 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.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/094285 A1

Descripción:

Páginas 15 en español

Reivindicaciones: Número (s) 24

Figuras: Número (s) 6

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequel by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, and in general the action for writ mandamus, and in general the actions and processes relating to those rights; actions and processes that we (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, transact, admit the facts of the case, desist, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Authority, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

6

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

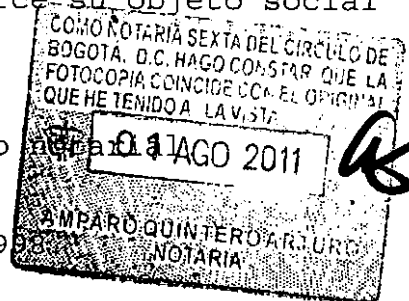
que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

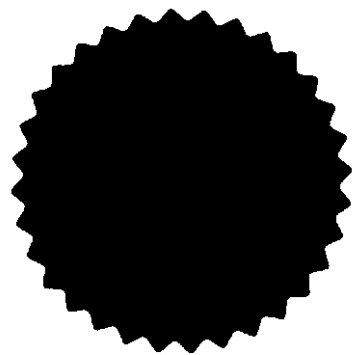
domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1980



Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

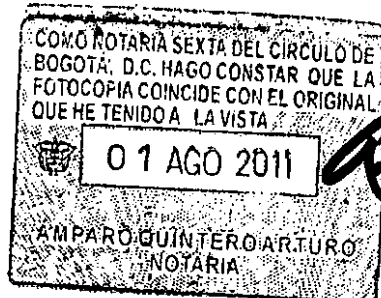


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 11 JUNIO 1980
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P. A.

Engel Mugaard
ENGEL MUGAARD

Notary public of Co.
Denmark



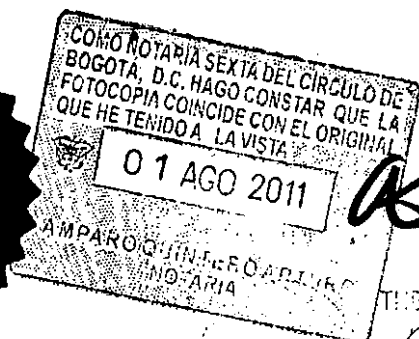
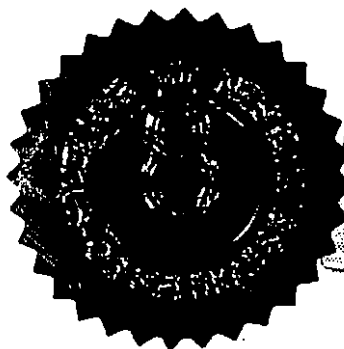


2

The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF
Pia Sødequist
28 MAI 1998
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.
E.A.
Engelstoft
ENGELSTOFT

8

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA :

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

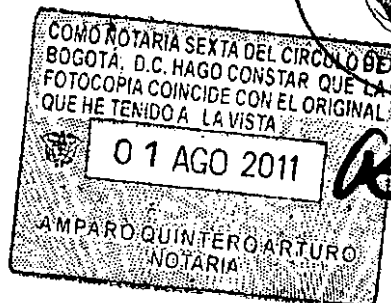
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

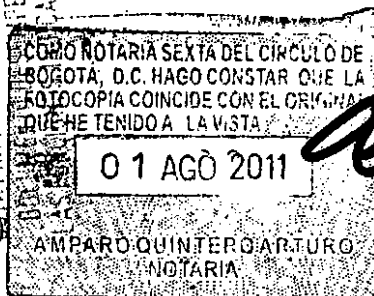
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

C 51248

Carla Pinades
CUBIERTA DE LA COPIA EN EL
DEPARTAMENTO DE ASUNTOS
EXTERIORES

98 JUL - 1 PM 2:40

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.



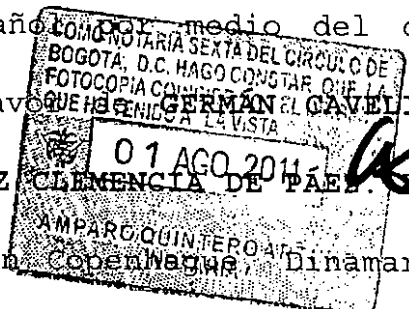
77

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español como por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMAN GAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAER. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

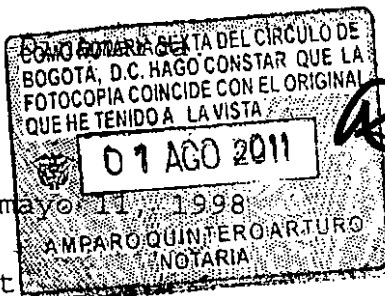
atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE, DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0

WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

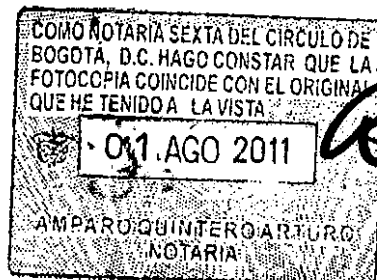
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

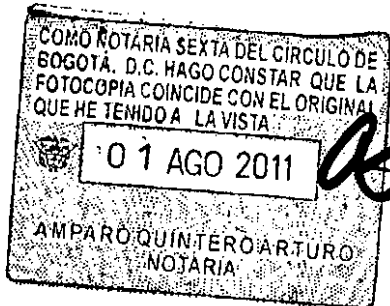
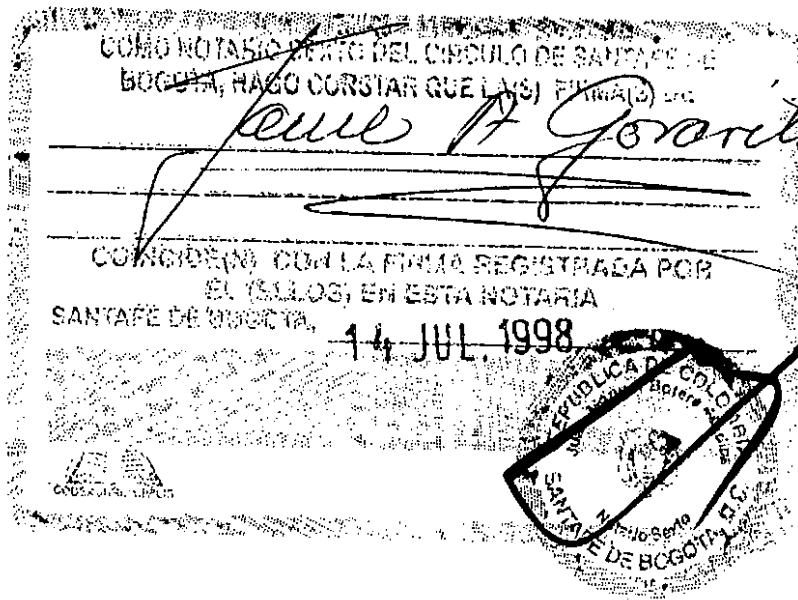
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA





SECRETARIA DE JUSTICIA
BOGOTA D.C.
14 JUL 1998

22822

SECRETARIA DE JUSTICIA
BOGOTA D.C.

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELÉFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

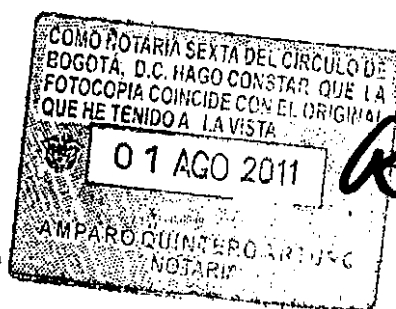
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

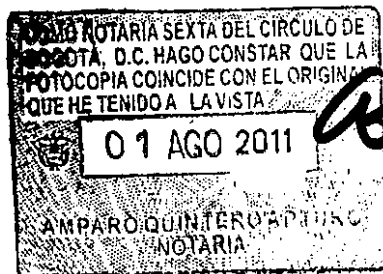
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí **AMPARO QUINTERO ARTURO**,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(ron) **Enilio Ferrero**
Williamson y Luz Clemencia
Suárez de Róz
 Quien(ese) exhibió(eron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 3429
CC 35456344 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Enilio Ferrero
Luz Clemencia Suárez de Róz



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 August 2010 (26.08.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/094285 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 295/096 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/DK2010/050039
- (22) International Filing Date:
16 February 2010 (16.02.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
PA 200900223 17 February 2009 (17.02.2009) DK
61/207,972 17 February 2009 (17.02.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **NICOLAJSEN, Henrik, Vigan** [DK/DK]; Classensgade 24, 1. th, DK-2100 Copenhagen Ø (DK). **LOPEZ DE DIEGO, Heidi** [DK/DK]; Hælderne 5, DK-2850 Nærum (DK). **ROCK, Michael, Harold** [GB/DK]; Risbjergvej 28, DK-2650 Hvidovre (DK).
- (74) Common Representative: **H. LUNDBECK A/S**; Corporate Patents & Trademarks, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
- with international search report (Art. 21(3))
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))



WO 2010/094285 A1

(54) Title: PURIFICATION OF 1-[2-(2,4-DIMETHYLPHENYLSULFANYL)PHENYL]PIPERAZINE

(57) Abstract: The present invention concerns a process for the manufacture of 1-[2-(2,4- dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine.

Purificación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la producción y purificación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

Antecedentes

Las solicitudes de patentes internacionales publicadas como WO 03/029232 y WO 2007/144005 divulgan que el compuesto 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales tienen afinidad al transportador de serotonina y los receptores de serotonina 3 y 1A (5-HT₃ y 5-HT_{1A}). Este perfil farmacológico hace atractivo el uso de dichos compuestos en el tratamiento de trastornos afectivos, tales como depresión y ansiedad. De hecho, el compuesto se somete en la actualidad a ensayos clínicos en trastornos afectivos.

La elaboración de productos farmacéuticos es un área muy regulada con muchas guías y normas que se refieren a la calidad/pureza de los principios farmacéuticos activos (PFA). Por lo tanto es un requerimiento que las vías de producción elaboración aseguren una elevada pureza de los productos finales, un método hacia este objetivo es desarrollar las etapas de purificación específicas.

La cristalización y recristalización son vías bien conocidas para proveer compuestos purificados. Los ejemplos que se proveen en el documento WO 2007/144005 divulgan que el 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales se pueden cristalizar a partir de disolventes tales como acetato de etilo, acetato de etilo/agua, agua y tolueno.

Resumen de la invención

Los actuales inventores han hallado que la inclusión de una etapa en la síntesis de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales aceptables para uso farmacéutico en la cual el solvato de isopropanol 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr se prepara a partir de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, elimina o reduce las impurezas y de este modo provee 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales aceptables para uso farmacéutico purificados, por ejemplo, la forma β de la sal HBr.

Por lo tanto, en una realización, la invención provee un proceso para la producción de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o su sal aceptable para uso farmacéutico que comprende la etapa de obtener una solución al disolver la sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un
5 disolvente que comprende más del 65% (v/v) de isopropanol.

En una realización, la invención provee un proceso para la producción de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o su sal aceptable para uso farmacéutico que comprende la etapa de precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr a partir de un disolvente que
10 comprende más del 65% (v/v) de isopropanol.

En una realización, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o su sal aceptable para uso farmacéutico que comprende la etapa de disolver solvato de isopropanol 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que no forma
15 solvatos estables con el compuesto.

En una realización, la invención provee un compuesto el cual es solvato de isopropanol 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr .

Figuras

20 Figura 1: XRPD de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, forma β

Figura 2: XRPD de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

25 Figura 3: Termogramas de TGA y DSC de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

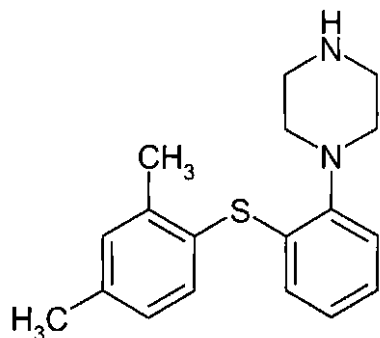
Figura 4: 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina

Figura 5: 1-[2-(5-cloro-2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina

Figura 6: 1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una etapa de purificación que se puede utilizar en la elaboración de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales aceptables para uso farmacéutico. La estructura molecular de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina se representa a continuación



En particular, las sales aceptables para uso farmacéutico son sales de adición de ácido de ácidos que no son tóxicos. Dicha sales incluyen sales producidas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, teofilina acético, así como también los 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. Dichas sales también se puede producir a partir de sales inorgánicas, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Se hace particular mención de las sales producidas a partir del ácido láctico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido meso-tartárico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforoso y ácido nítrico. Se hace una mención distintiva de la sal de bromhidrato.

Como se muestra en el documento WO 2007/144005, los cristales de la sal HBr de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina son polimórficas y existen en (al menos) tres formas diferentes, es decir la forma α , la β y la γ – la forma alfa, beta y gamma. A juzgar a partir del DSC y los datos de solubilidad, la forma β es la más estable, y se caracteriza por las reflexiones de XRPD a aproximadamente 6,86, 9,73, 13,78 y 14,62 ($^{\circ}2\theta$). Un patrón de XRPD de la forma β se describe en

17

la Figura 1. Véase por favor el ejemplo 1 para la preparación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, forma β .

Los procesos de elaboración del compuesto se divulgan en los documentos WO 03/029232 y WO 2007/144005. Un proceso de elaboración explota la catálisis de paladio Buchwald (véase US 5.576.460) para preparar el enlace N-arilo. En este proceso, se mezclan 2,4-dimetiltiofenol, 2-bromo-1-yodobenceno y piperazina con una fuente de paladio y un ligando de fosfina en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno, a pH elevado. Se pueden utilizar otros bencenos di-halógenos y se puede proteger la piperazina. Las fuentes de paladio adecuadas incluyen Pd₂dba₃, Pddba₂ y Pd(OAc)₂. dba es la abreviatura de dibencilidenacetona. Se hace particular mención del Pddba₂. Los ligandos de fosfina adecuados incluyen ligandos de monodentato y bidentato, tales como 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenil racémico (rac-BINAP), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), bis-(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEphos), tri-*t*-butil fosfina (sal de Fu), bifenil-2-il-di-*t*-butil-fosfina, bifenil-2-il-diciclohexil-fosfina,

(2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina, [2'-(di-*t*-butil-fosfanil)-bifenil-2-il]-dimetil-amina, y diciclohexil-(2',4',6'-tri-propil-bifenil-2-il)-fosfano. Además, los ligandos de carbeno, tales como por ejemplo 1,3-bis-(2,6-di-isopropil-fenil)-3H-imidazol-1-io; se puede utilizar cloruro en lugar de los ligandos de fosfina. En particular, el rac-BINAP es un ligando útil. Se agrega base a la mezcla de reacción para aumentar o elevar el pH. En particular son útiles las bases que se seleccionan a partir de NaO(*t*-Bu), KO(*t*-Bu) y Cs₂CO₃. También se pueden aplicar las bases orgánicas, tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). Se hace particular mención de NaO(*t*-Bu) y KO(*t*-Bu).

En forma alternativa, se pueden hacer reaccionar el tiofenil y el di-halogenobenceno en una primera etapa para obtener fenilsulfanilfenilo, que se puede aislar antes de una reacción posterior con piperazina o piperazina protegida para obtener el producto deseado.

A fin de obtener una sal deseada de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, la base libre correspondiente que se obtuvo en

la etapa anterior se puede hacer reaccionar con un ácido apropiado para precipitar la sal. En particular, se puede utilizar el ácido bromhídrico acuoso para precipitar 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.

La presente invención provee un proceso de purificación que se puede utilizar por ejemplo en esta etapa de la vía de elaboración. El proceso provee un producto final altamente purificado y, además, el proceso permite el uso de materiales de partida de pureza inferior. En resumen, la sal HBr se disuelve en una solución que contiene isopropanol a partir de cuya solución se precipita el correspondiente solvato de isopropanol. Forma parte de la experiencia de los inventores que los solvatos de isopropanol se forman si la solución contiene más del 65% (v/v) de isopropanol. La precipitación se puede provocar por enfriamiento. El solvato de isopropanol se disuelve a continuación en un disolvente que no forma solvatos, y el isopropanol y/o el agua se pueden eliminar o reducir, por ejemplo por destilación. La eliminación o reducción de isopropanol se puede utilizar para aumentar el rendimiento. Finalmente, se precipita el 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr. La elección del disolvente y las condiciones de la precipitación, por ejemplo intervalos de temperatura, siembra de cristales, se pueden utilizar para controlar la forma de cristal obtenida. El término "disolvente que no forma solvatos" indica un disolvente, que no toma parte en la formación de solvatos estables de la sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr. Ejemplos incluyen agua, THF (tetrahidrofurano), xileno, benceno, metanol, etanol, acetona y tolueno, y mezclas de los mismos. Se hace particular mención de la mezcla de tolueno con agua. Se hace particular mención de las mezclas que contienen más del 80% de tolueno en agua.

La purificación por precipitación de los solvatos correspondientes es inusual, y como se describe en Hilfiker, R. (editor). Polymorphism in the Pharmaceutical Industry. Wiley-VCH, 2006. págs. 12-13.) tal etapa de purificación se recomienda únicamente en general si el producto a ser purificado es difícil de cristalizar en una forma libre de disolvente.

Si se desea una sal diferente de la sal de HBr, la sal de HBr purificada se puede utilizar como material de partida en otros procesos en los cuales se

disuelve la sal de HBr, se obtiene opcionalmente la forma de base libre, y la sal deseada se obtiene por precipitación con un ácido apropiado.

En una realización, la invención provee un proceso para la elaboración de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o su sal aceptable para uso farmacéutico que comprende la etapa de obtener una solución al disolver la sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que comprende más del 65% (v/v) de isopropanol a temperaturas elevadas, tal como temperatura de reflujo. En forma alternativa, la temperatura no se aumenta, y esto aumentará el tiempo del proceso. En particular, dicha sal aceptable para uso farmacéutico es la sal de HBr, forma β . En una realización, dicho disolvente comprende más del 85% (v/v) de isopropanol.

En una realización, la invención provee un proceso para la producción de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o su sal aceptable para uso farmacéutico que comprende la etapa de precipitar 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr solvato de isopropanol a partir de un disolvente que comprende más del 65% (v/v) de isopropanol, por ejemplo, por enfriamiento. En particular, dicha sal aceptable para uso farmacéutico es la sal de HBr, forma β . En una realización, el disolvente comprende más del 85 % (v/v) de isopropanol.

En una realización, la invención provee un proceso para la producción de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o su sal aceptable para uso farmacéutico que comprende la etapa de disolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que no forma solvatos, seguido de la precipitación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr. En particular, dicha sal aceptable para uso farmacéutico es la sal de HBr, tal como la forma β .

En una realización, la invención provee un proceso para la producción de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o su sal aceptable para uso farmacéutico, y en particular la sal de HBr, la forma β que comprende la etapa de

a) obtener una solución al disolver 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que comprende más del

65% (v/v) de isopropanol tal como más del 85% (v/v) de isopropanol, por ejemplo a temperaturas elevadas, tal como temperatura de reflujo;

b) precipitar el solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, a partir de dicha solución obtenida, por ejemplo por enfriamiento;

c) disolver 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, solvato de isopropanol en un disolvente que no forma solvatos, en particular, el disolvente que no forma solvatos comprende más del 80% de tolueno, tal como más del 90%; y

d) precipitar 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr a partir de dicha solución obtenida en c), por ejemplo por enfriamiento

Si la sal de HBr utilizada en a) contiene una gran cantidad de impurezas, puede ser benéfico redissolver el solvato de isopropanol obtenido en b) en un disolvente que comprende más del 65% de isopropanol seguido de precipitación como se describe en b).

En una realización, la invención se refiere a un producto obtenido directamente mediante uno de los procesos que se describió anteriormente.

En una realización, la invención se refiere a un proceso para eliminar o reducir una impureza de la sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr sólida o una solución de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, que comprende el proceso los pasos de

a) mezclar un disolvente que comprende más del 65% (v/v), tal como más del 85% (v/v) de isopropanol con 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr sólida o con una solución de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr según pueda ser el caso, por ejemplo seguido de calentamiento según sea apropiado, para obtener una solución de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr;

b) enfriar dicha solución obtenida para precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr;

c) disolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que no forma solvatos; y

d) precipitar 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr a partir de dicha solución obtenida en c), por ejemplo por enfriamiento.

En particular el disolvente que no forma solvatos utilizado en c) se selecciona de agua, THF, xileno, benceno, metanol, etanol, acetona y tolueno, y mezclas de los mismos. Se hace particular mención a la mezcla de tolueno con agua, en particular que comprende más del 80% (v/v), tal como más del 90% (v/v) de tolueno.

Ejemplos de estas impurezas incluyen paladio (Pd), 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina (compuesto 1), 1-[2-(5-cloro-2,4-dimetil-fenilsulfanil) fenil]piperazina (compuesto 2), 1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina (compuesto 3), y 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperazina-HBr *terc*-butanol solvato - véase también las Figs. 4 a 6. El paladio es una impureza originada por el uso de catalizadores de Pd. El "Pd" o "paladio" están destinados a indicar todos los compuestos que contienen Pd. El compuesto 1 es una impureza generada cuando la formación del enlace N-arilo catalizado por Pd toma lugar en ambos nitrógenos de piperazina. Los compuestos 2 y 3 son impurezas transportadas desde la materia prima de 2,4-dimetiltiofenol el cual puede estar contaminado con los correspondientes compuestos 5-cloro o 2,5-dimetilo. El solvato de *terc*-butanol se puede formar gracia al uso de *terc*-butóxido de sodio en la reacción.

Para una mayor ilustración de la invención, la siguiente descripción puede ser útil. Se carga 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr (A) en un reactor. Se agregan isopropanol (10 a 15 l/kg A) y agua (0,3 - 1,0 l/kg A) y se inicia la agitación. La mezcla se calienta a reflujo y toda la sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, se disuelve HBr. La solución se enfría hasta <20°C, y los cristales (isopropanol solvato) se filtran y se lavan dos veces con isopropanol (2,4 - 2,6 l/kg A, en total). La torta de filtro húmeda se recarga al reactor y se agrega tolueno (4 a 6 l/kg A). El isopropanol/agua de la torta de filtro húmeda se destila azeotrópicamente y el tolueno perdido en la destilación se agrega junto con agua (0,2 - 0,3 x A). La mezcla se calienta a reflujo y se disuelve todo el 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr. La solución se enfría hasta <20°C, y los cristales se filtran y se lavan dos veces con tolueno (1,0 - 4,0 l/kg A,

en total). Los cristales se secan a temperatura elevada, por ejemplo 60°C y al vacío. Se obtiene la forma β de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.

Como se muestra en el ejemplo 5, el proceso de purificación de la presente invención es superior a los procesos de re-cristalización equivalentes en el sentido que se reducen o se eliminan más impurezas. Por lo tanto, el proceso de purificación de la presente invención está dotado de cualidades únicas e imprevisibles.

Como se ilustró anteriormente, el solvato de isopropanol de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperazina-HBr es útil en las etapas del proceso para la purificación de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales aceptables para uso farmacéutico.

De este modo, en una realización, la invención se refiere a una solución líquida que comprende 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina en más de 65% (v/v) de isopropanol.

En una realización, la invención se refiere a solvato de isopropanol de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.

En una realización, la invención se refiere a solvato de isopropanol de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr con reflexiones de XRPD a aproximadamente 6,44, 8,13, 8,77, 10,41 ($^{\circ}2\theta$), por ejemplo con patrones de XRPD como se representa en la Figura 2.

Se observa que un beneficio posterior del uso de solvato de isopropanol de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr se refiere a sus propiedades de proceso. El solvato no es estático y es fácil de manejar en los filtros.

Todas las referencias mencionadas en la presente se incorporan como referencia en su totalidad y en la misma medida que si cada referencia se indica en forma individual y específica que se incorpora como referencia y se establece en su totalidad en la presente (en la máxima medida permitida por ley), sin considerar toda incorporación que se provea por separado de documentos particulares mencionados en la presente.

El uso de los términos "un" y "una" y "el" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención se interpretan que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o se

contradiga claramente por contexto. Por ejemplo, la frase "el compuesto" debe entenderse que se refiere a varios compuestos de la invención o aspecto que se describe en particular, a menos que se indique lo contrario.

5 A menos que se indique lo contrario, todos los valores exactos que se proveen en la presente son representativos de los valores correspondientes aproximados (por ejemplo, todos los valores de ejemplo exactos que se proveen con respecto a un factor o medición particular pueden ser considerados como que proveen una medición correspondiente aproximada, modificada por "aproximadamente", cuando sea apropiado).

10 La descripción aquí de cualquier aspecto o aspecto de la invención que utilice términos tales como "que comprende", "que tiene" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos se destina a suministrar soporte para un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste de", "consiste esencialmente de", o "comprende sustancialmente" ese elemento particular o
15 esos elementos particulares, a menos que se establezca lo contrario o claramente se contradiga por contexto (por ejemplo, una composición que se describe aquí que comprende un elemento particular debe entenderse como que además describe una composición que consiste de ese elemento, a menos que se establezca lo contrario o claramente se contradiga en el contexto).

20

Ejemplos

Métodos analíticos

Los espectros ^1H RMN se registran a 500,13 MHz sobre un instrumento Bruker Avance DRX500. Sulfóxido de dimetilo (99,8% D) se utiliza como
25 disolvente, y tetrametilsilano (TMS) se utiliza como estándar de referencia interna.

Los puntos de fusión se miden utilizando calorimetría de barrido diferencial (DSC). El equipo es un TA-Instruments DSC-Q1000 calibrado a 5°/min para dar el punto de fusión como valor de inicio. Aproximadamente 2 mg de muestra se calientan 5°/min en una cubeta cerrada con fácil liberación bajo flujo de nitrógeno.

30 El análisis termo gravimétrico (TGA) utilizado para la estimación del contenido de disolvente/agua de material seco se realiza utilizando un TA-

instruments TGA-Q500. Se calienta 1–10 mg de muestra a 10°/min en una cubeta abierta bajo flujo de nitrógeno.

Los difractogramas de polvo de rayos X (XRPD) se miden sobre un difractómetro de rayos X PANalytical X'Pert PRO utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$.

- 5 Las muestras se miden en modo de reflexión en el intervalo de 2θ 5–40° utilizando un detector acelerador X'. Los datos de difracción se indican $\pm 0,1$ ($^\circ 2\theta$)

- 10 La pureza de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr se determina utilizando un método de HPLC de fase inversa de gradiente aplicando una columna de Luna Fenil hexilo, 150*4,6 mm, 3 μm de tamaño de partícula. Las fases móviles consisten de agua purificada y acetonitrilo acidificadas con ácido trifluoroacético. Caudal 1,0 ml/min, horno de columna a 40°C, volumen de inyección 50 μl . Las áreas de pico se cuantifican con detección UV a 226 nm.

- El Pd se analiza cuantitativamente utilizando un Varian Vista PRO ICP-OES (espectroscopía de emisión atómica de plasma acoplado por inducción).
15 Longitudes de onda: 340,458 nm, 342,122 nm, 360,955 nm.

Ejemplo 1. Preparación de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, forma β – véase ejemplo 4c de WO 2007/144005

- 20 Se disuelven 49,5 gramos de aceite incoloro de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina en 500 ml de acetato de etilo y se agregan 18,5 ml de 48 % de HBr en peso (ac). Esta adición origina la formación de una suspensión espesa que se agita durante la noche a temperatura ambiente. La filtración y el secado al vacío (50° C) durante toda la noche produjo el producto en 29,6 gramos en forma de un sólido de color blanco (47 %).

- 25 El RMN cumple con la estructura. Análisis elemental: 56,86% C, 7,35% N, 6,24% H (teoría para 1:1 sal: 56,99%C, 7,39%N, 6,11%H)

Ejemplo 2. Caracterización de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, forma β – véase ejemplo 4d de WO 2007/144005

- 30 La forma beta del bromhidrato, como se prepara en el ejemplo 1 es cristalina (XRPD) – véase Figura 1. Tiene un punto de fusión de ~231 °C. Absorbe

aproximadamente 0,6% de agua cuando se expone a humedad relativa alta y tiene una solubilidad de 1,2 mg/ml en agua.

Ejemplo 3. Preparación de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.

5 Solvato de isopropanol

Se calienta 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr (25 g) en isopropanol (250 ml) dando por resultado una suspensión espesa, se agregan isopropanol adicional (25 ml) y agua (25 ml) y la suspensión se calienta hasta reflujo para dar una solución. La solución se filtra en bruto, se enfría sobre un
10 baño helado y se filtra. El producto resultante se seca al vacío a 50°C.

Ejemplo 4. Caracterización de solvato de isopropanol de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

El solvato de isopropanol, por ejemplo, como se prepara en el ejemplo 3 es
15 cristalino (XRPD) – véase Figura 2. El TGA muestra que la desolvatación comienza lentamente a 80°C, y la desolvatación se completa a 120°C. La pérdida de peso se mide hasta 12,2%. El DSC muestra un endoterma que corresponde a la desolvatación. Después de la desolvatación, se forma la sal cristalina libre de disolvente que funde a 225° C. Esto demuestra ser la forma α (Ver WO
20 2007/144005 para definición de la forma α) por XPRD sobre una muestra caliente. La forma α se recristaliza parcialmente dentro de una forma que funde a 230° C, probablemente la forma β . Los termogramas de TGA y DSC se muestran en la Figura 3.

25 Ejemplo 5. Purificación de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.

El material de partida para ambos procesos en este ejemplo es 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr que contiene el compuesto 1 (4,8%9, el compuesto 2 (0,19%) y el compuesto 3 (0,18%).

Se calienta a reflujo 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr (33,1
30 kg) en una mezcla de isopropanol (412 l) y agua (18 l). La solución se enfría hasta 20°C y se aísla el solvato de isopropanol de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina por filtración y se lava con isopropanol (82 l). La

torta de filtro húmeda se disuelve en una mezcla de isopropanol (353 l) y agua (17 l) a reflujo. La solución se enfría hasta 20°C y se aísla el solvato de isopropanol de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina por filtración y se lava con isopropanol (74 l). La torta de filtro húmeda se disuelve en una mezcla de tolueno (132 l) y agua (13 l) a 80°C y se filtra en bruto. Se destilan agua e isopropanol del reactor (55 l), la destilación se detiene cuando el destilado alcanza 102°C. Con posterioridad se agrega agua (7 ml) y la solución se enfría hasta 20°C lentamente. Se aísla 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr por filtración, la torta de filtro se lava con tolueno (77 l) y se seca. Las cantidades de impurezas fueron inferiores a 0,05% del compuesto 1, inferiores a 0,015% del compuesto 2 e inferiores a 0,05% del compuesto 3.

Por comparación, el material de partida también se purifica utilizando el siguiente método. Se calienta 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr a reflujo en tolueno (10 ml). Con posterioridad se agrega agua (0,6 ml) y la solución se calienta a reflujo para dar una solución transparente. Esta solución se deja enfriar hasta aproximadamente 20°C y con posterioridad se enfría en un baño helado. Se aísla 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr por filtración y se seca en un horno al vacío para dar (0,9 g).

Las cantidades de impurezas son 4% del compuesto 1, 0,15% del compuesto 2 y 0,14% del compuesto 3.

Ejemplo 6. Purificación de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.

El lote de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, HBr que se utiliza en este ejemplo contiene el compuesto 1 (0,5%).

Se calientan a reflujo 114 kg de la sal de HBr en una mezcla de isopropanol (1424 l) y agua (64 l). La solución se enfría y se aísla de solvato de isopropanol de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr por filtración. El solvato se disuelve en una mezcla de tolueno (513 l) y agua (50 l) a 80°C y se filtra en bruto. Se destilan agua e isopropanol, y la destilación se detiene cuando el destilado alcanza 102°C. Se agrega agua (27 l) y la solución se enfría hasta 20°C y se aísla 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr por filtración. La torta de filtro se

lava con tolueno. El análisis del producto final muestra menos de 0,05% del compuesto 1, y los datos de XRD confirmamos que se obtiene la forma β .

Ejemplo 7. Producción y purificación de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

Bajo una atmósfera de nitrógeno se agitan $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (211 mg, 0,367 mmoles), BINAP (458 mg, 0,736 mmoles), *tert*-butóxido de sodio (26,0 g), piperazina (27,5 g) y tolueno (185 mL) a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. A esta mezcla se agrega 1-bromo-2-yodobenceno (12 ml) y 2,4-dimetiltiofenol (12,3 ml) y la mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 60 minutos sin calentamiento. Con posterioridad la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas, y se agrega agua (70 ml) seguido de agitación durante otros 5 minutos antes de que las fases se separen (temperatura por encima de 60°C). La fase de tolueno se lava 2 veces con una solución de cloruro de sodio. A la fase de tolueno tibia se agrega 48% de ácido bromhídrico (16,2 g), se agregan cristales de siembra (forma β de HBr) y la solución se enfría. Se aísla 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr por filtración, y la torta de filtro se lava con tolueno (160 ml) y agua (190 ml). El análisis de una muestra seca de la torta de filtro muestra 0,64% del compuesto 1 y 70 ppm de Pd. La torta de filtro húmeda se calienta en isopropanol (345 ml) a temperatura de reflujo y la solución caliente se filtra en bruto. La solución transparente se enfría hasta por debajo de temperatura ambiente, se aísla solvato de isopropanol de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr por filtración y se lava con isopropanol (40 ml) y se seca al vacío a 40°C. El análisis muestra el compuesto 1 (0,05%) y 2 ppm de Pd.

Se calientan solvato de isopropanol de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr (19,5 g), tolueno (100 ml) y agua (5 ml) a temperatura de reflujo, y se eliminan agua e isopropanol por destilación (23 ml). Se agrega tolueno (23 ml) y la temperatura aumenta a temperatura de reflujo, después de lo cual se agrega agua (10 ml) y la solución se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se aísla 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr por filtración, se lava con tolueno enfriado (70 l) y se seca a 50°C al vacío. El análisis

78

muestra el compuesto 1 en 0,05%, y 1 ppm de Pd. Los datos de XRD confirman que se obtiene la forma β .

Ejemplo 8. Producción y purificación de 1-(2,4-
5 dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

Se cargan en un reactor 1000 g de $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 3600 – 4600 g de BINAP, 270 – 310 kg de *terc*-butóxido de sodio, 360 – 420 kg de piperazina y 1300 – 1500 litros de tolueno, y la mezcla se agita durante al menos 30 minutos. Se agregan 210 – 214 kg de 1-Br-2-yodobenceno y 99,5 – 100,5 kg de 2,4-dimetiltiofenol y
10 la mezcla resultante se agita durante al menos 60 min por debajo de 25°C. La temperatura se incrementa hasta 80 – 95°C durante al menos 13 horas. La mezcla se enfría, se agregan 1000 a 1200 litros de agua y las fases se separan. La fase de tolueno se lava varias veces con un total de 1070 a 1140 kg ~15% de NaCl. Se agregan 126 – 128 kg de HBr al 48% y 40 – 46 litros de agua y la
15 mezcla se calienta hasta que se obtiene una solución completamente transparente. Los cristales brutos del compuesto del título se obtienen por enfriamiento. Los cristales se aíslan por filtración, y los cristales se lavan con 1000 a 1200 litros de tolueno y con 400 a 700 litros de agua. La torta de filtro se disuelve en 3063 a 3112 litros de isopropanol y la solución obtenida se filtra en
20 bruto. La solución se calienta y se destilan 2470 a 2964 litros seguido de la adición de 1457 a 1507 litros de isopropanol. La disolución completa se obtiene por calentamiento, y los cristales del solvato de isopropanol se obtienen por enfriamiento. Los cristales se aíslan por filtración seguida del lavado con 865 a 914 litros de isopropanol. Se agregan 200 kg de solvato de isopropanol de 1-
25 (2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr a 980 a 1020 litros de tolueno y 48 a 52 litros de agua. Los cristales se disuelven calentando y la solución se filtra en bruto. La solución se destila hasta que la temperatura del vapor esté por encima de 102°C y se agrega tolueno en una cantidad igual al volumen del destilado. Se agregan otros 48 a 52 litros de agua y el líquido se calienta hasta la disolución
30 completa. La cristalización de la forma β de 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr se obtiene por enfriamiento y siembra.

Reivindicaciones

1. Un proceso para la elaboración de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o su sal aceptable para uso farmacéutico que
5 comprende la etapa de obtener una solución al disolver la sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que comprende más del 65% (v/v) de isopropanol.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal
10 aceptable para uso farmacéutico es la sal de HBr.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha sal aceptable para uso farmacéutico es la sal de HBr, forma β .
- 15 4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho disolvente comprende más del 85% (v/v) de isopropanol.
5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, dicho proceso comprende una etapa subsiguiente en el cual el solvato de
20 isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr se precipita a partir de dicha solución.
6. Un proceso para la elaboración de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o su sal aceptable para uso farmacéutico que
25 comprende la etapa de precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr a partir de un disolvente que comprende más del 65% (v/v) de isopropanol.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha sal
30 aceptable para uso farmacéutico es la sal de HBr.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha sal aceptable para uso farmacéutico es la sal de HBr, forma β .

5 9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde dicho disolvente comprende más del 85% (v/v) de isopropanol.

10 10. Un proceso para la elaboración de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o su sal aceptable para uso farmacéutico que comprende la etapa de disolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que no forma solvatos, seguido de la precipitación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.

15 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho disolvente que no forma solvatos se selecciona de agua, THF, xileno, benceno, metanol, etanol, acetona y tolueno, y mezclas de los mismos.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho disolvente que no forma solvatos contiene más de 80% de tolueno.

20 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha sal aceptable para uso farmacéutico es la sal de HBr.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha sal aceptable para uso farmacéutico es la sal de HBr, forma β .

25

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende la etapa de

30 a) obtener una solución al disolver 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que comprende más del 65% (v/v) de isopropanol ;

b) precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr a partir de dicha solución obtenida;

- c) disolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que no forma solvatos; y
d) precipitar 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr a partir de la solución obtenida en c)

5

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho disolvente en la etapa a) comprende más de 85% (v/v) de isopropanol, y dicho disolvente que no forma solvatos en la etapa c) comprende más de 80% (v/v) de tolueno.

10

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15 o 16., en donde dicha sal aceptable para uso farmacéutico es la sal de HBr.

18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha sal aceptable para uso farmacéutico es la sal de HBr, forma β .

15

19. Un proceso para eliminar o reducir una impureza de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr sólida o una solución de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, el proceso comprende las etapas de

20 a) mezclar un disolvente que comprende más del 65% (v/v) de isopropanol con 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr o con una solución de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr para obtener una solución de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr; y

25 b) enfriar dicha solución obtenida para precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr;

c) disolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, en un disolvente que no forma solvatos; y

30 d) precipitar 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr a partir de la solución que se obtiene en la etapa c)

20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicha impureza se selecciona de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina, o una sal del mismo; 1-[2-(5-cloro-2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina, o una sal del mismo; 1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperazina, o una sal del mismo; o paladio.

21. Una solución líquida que comprende 1-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina en más de 65% (v/v) de isopropanol.

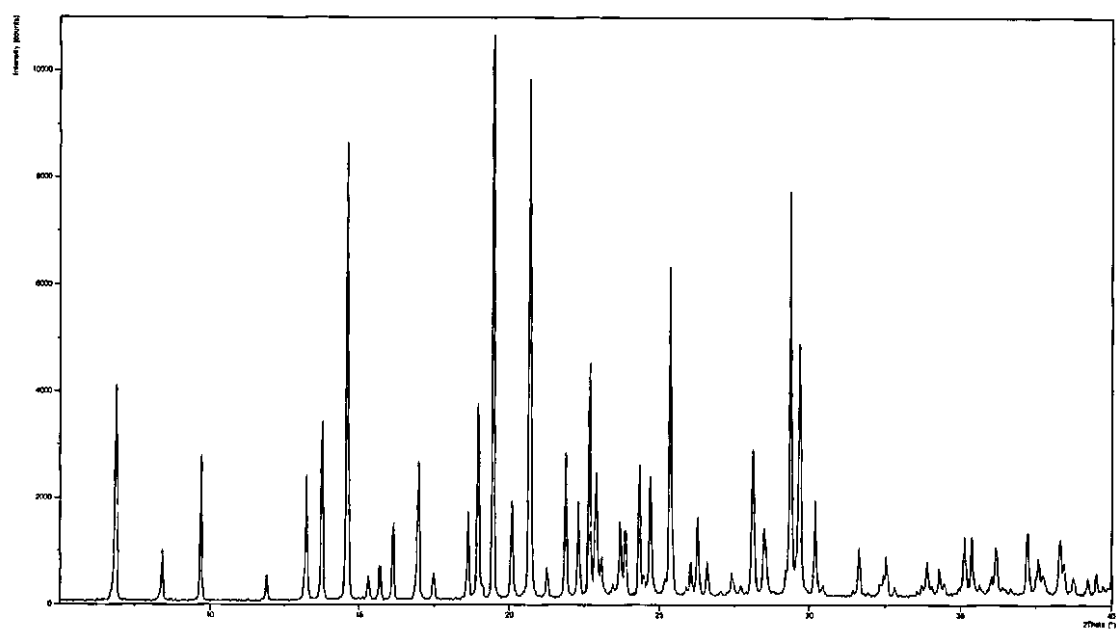
22. Un compuesto que es solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, dicho compuesto tiene reflexiones de XRPD a aproximadamente 6,44, 8,13, 8,77, 10,41 (°2θ).

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 que tiene un XRPD como se representa en la figura 2.

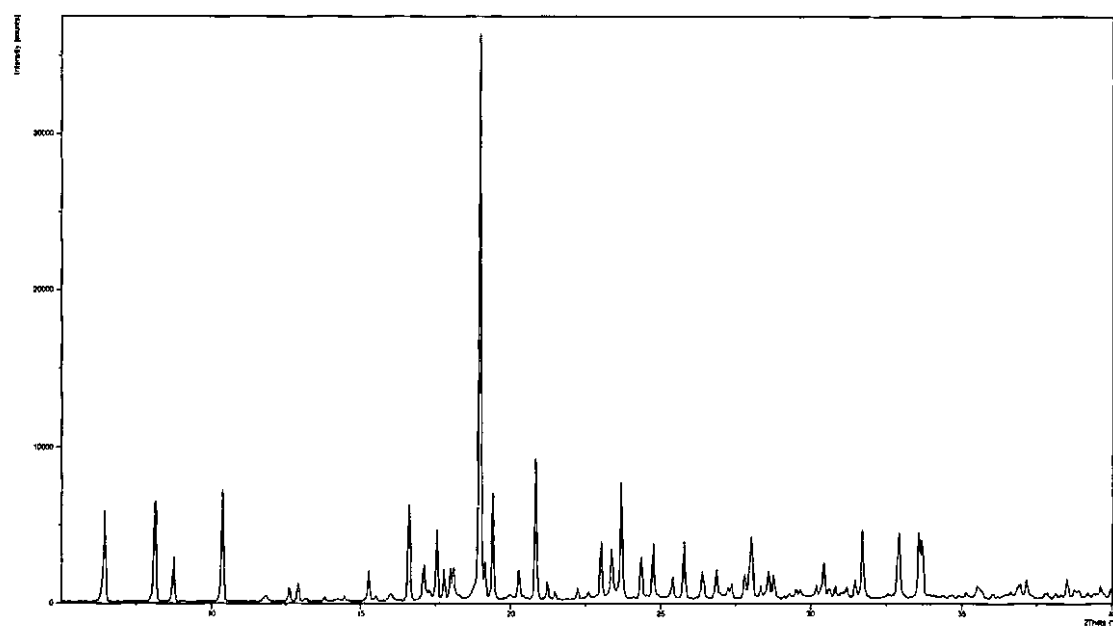
Resumen

La presente invención se refiere a un proceso para la elaboración de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.



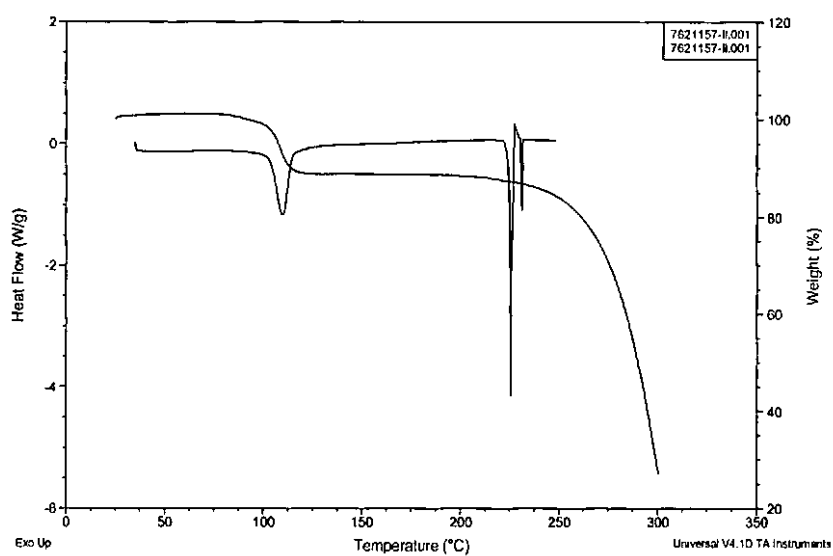
XRPD de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, forma β

5 Figura 1



XRPD de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-
5 dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, HBr

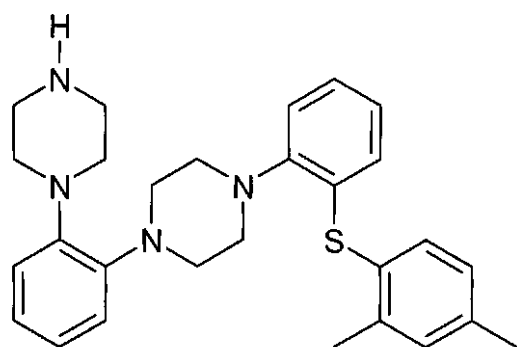
Figura 2



Termogramas de TGA y DSC de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, HBr

5

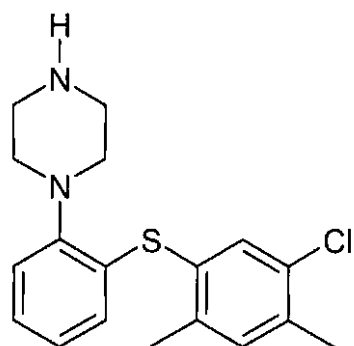
Figura 3



5 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina

Figura 4

28

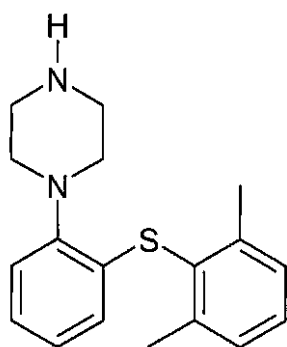


5

1-[2-(5-cloro-2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina

10

Figura 5



5 1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina

10

Figura 6

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2010/050039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D295/096		
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) C07D 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, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/144005 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]; BANG-ANDERSEN BENNY [DK]; FALDT ANDRE [DK]; M) 21 December 2007 (2007-12-21) claims; figures; examples 1-4	1-20, 22-24
A	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE LNKD- DOI:10.1007/3-540-69178-2_5, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954 the whole document	1-20, 22-24
☐ 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. "8" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 July 2010		Date of mailing of the international search report 11/08/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gavrilu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2010/050039

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-20, 22-24

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

42

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-20, 22-24

Further process for preparing
1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine] using
as intermediate the corresponding hydrobromide isopropanol
solvate

2. claim: 21

Further compositions containing
1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine]

43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2010/050039

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007144005 A1	21-12-2007	AU 2007260355 A1	21-12-2007
		CA 2655212 A1	21-12-2007
		EP 2044043 A1	08-04-2009
		JP 2010090165 A	22-04-2010
		JP 2009541216 T	26-11-2009

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País PA 200900223 17/02/2009 DK		(51) Int Cl: C07D 295/096 (71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S (72) Inventor(es) HENRICK VIGAN NICOLAJSEN Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 17/09/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 16/02/2010 No. de solicitud PCT/DK2010/050039		(87) Publicación internacional Fecha: 26/08/2010 N° publicación: WO 2010/094285 A1	
(54) Título: PURIFICACIÓN DE 1-[2-(2,4-DIMETILFENILSULFANIL)FENIL]PIPERAZINA			

Resumen:

La presente invención se refiere a un proceso para la elaboración de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

44
45

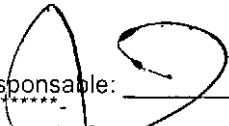
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0069581
		Bogotá D.C., Julio 18 de 2011 - 16:48:56

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	182169982	18/07/2011	41.083.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-099111- -00000-0000
Fecha: 2011-08-05 11:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

Cow: 03003-844-112-7

45
46

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0069561
		Bogotá D.C., Julio 18 de 2011 - 16:48:56

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	182169982	18/07/2011	41.083.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1642 S.DISTINTIVO CAMBIOO TITULARIDAT-TRANSFERENCIA INSCRIPC	361.000.00	361.000.00
			\$361.000.00
=====			

SON: **TRESCIENTOS SESENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-099111- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

COLO: 03003-841-112-7

46
47

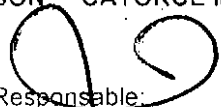
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0073129
		Bogotá D.C., Julio 29 de 2011 - 14:07:58

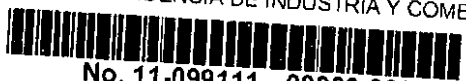
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764161	29/07/2011	2.830.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00 14.000.00
			\$14.000.00
			=====

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-099111- -00000-0000
Fecha: 2011-08-05 11:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

Colo: 03003-844-112-7

47
48

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073164

Bogotá D.C., Julio 29 de 2011 - 14:07:58

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764161	29/07/2011	2.830.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099111- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

COD: 03003-841-112-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 29 de 2011 - 14:08:02



No. 11-099111- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐