

Q.15-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

DCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

04-85289

54. TITULO

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LA 3-(2-(4-(6-FLUOROBENZO (d) ISOXAZOL-3-IL)-PIPERIDIN-1-IL)-ETIL)-2-METIL-6,7,8,9-TETRAHIDRO-4H-PIRIDO-(1,2-a) PIRIMIDIN-4-ONA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61k31/517 // A61k31/423.

71. SOLICITANTE

FERRER INTERNACIONAL S.A.

DOMICILIO

E-08028, BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

31/08/2004.

SS

PETITORIO

AS: 94.878

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

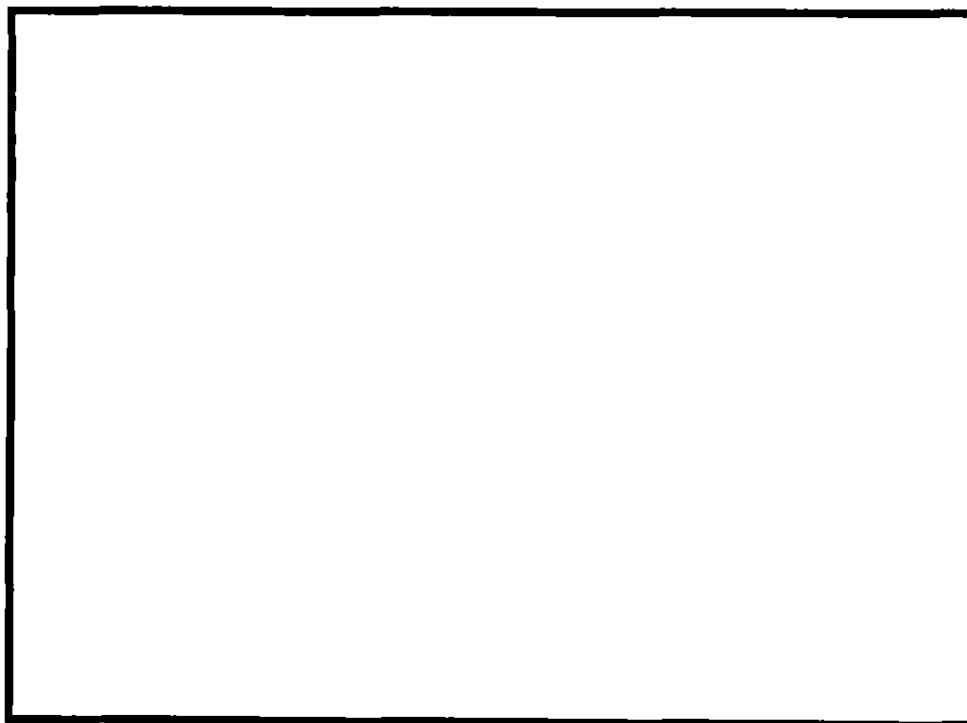
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 0405209 0000000 Folios: 48
Fecha (2003): 03/03/2003 16:58:43
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO 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: FERRER INTERNACIONAL S.A. Dirección: Gran Vía Carlos III, 94, E-08028, Barcelona, España Nacionalidad o Domicilio: España Lugar de Constitución: España Teléfono: Fax E-mail	IDENTIFICACION C.C. ☐ NT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☒ NT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 170.322 TP 1003	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Rafael Foguet, Jorge Ramentol, Diego Fernández-Cano, Miguel P. Armengol, Francesc X. Camps, Juan Sallares, Inés Petschen, Mireia Pasto, Esther Gordo Dirección: Llucanes, 8, E-08022 Barcelona, ES; Lleó XIII, 2, E-08022 Barcelona, ES; Marqués de Mulhacén 2, E-08034 Barcelona, ES; Orlol Mastres 3, E-08034 Barcelona, ES; Passeig Taulat 238, E-08019 Barcelona, ES; Passeig de la Creu 25, E-08226 San Cugat del Vallés, ES; Río Rosas 36, E-08006 Barcelona, ES; Londres 70, E-08036 Barcelona, ES; Degà Bahl 16-18, E-08028 Barcelona, España (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: España (Respectivamente)		
5 PCT (88) Solicitud Internacional No. PCT/EP03/02157 Fecha 03-03-2003 Publicación Internacional No. WO 03/074522 A1 Fecha 12-09-2003			
Título (54): PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA 3-(2-(4-(6-FLUOROBENZO [d] ISOXAZOL-3-IL)-PIPERIDIN-1-IL)-ETIL)-2-METIL-6,7,8,9-TETRAHIDRO-4H-PIRIDO-[1,2-a]PIRIMIDIN-4-ONA			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 471/04 / A61K31/S17//A61K31/423			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	ES	05-03-2002	ES 200200531
9 Comprobante de pago No. 0455030 Fecha 31-03-2003			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ 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: - Tarjeta de Propietarios.
- Páginas 10 y 12 de la solicitud internacional donde se han corregido en manuscrito dos errores obvios. (La traducción al español está basada en el texto corregido).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 55,698
FECHA : JULIO 13 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 0405209 00000000 Folio: 46
Fecha (ORD): 2004-07-21 16:52:43
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1371002	13/07/2004	17,170,000.00
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	14791188	13/07/2004	17,499,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

folio 4 tarjeta
amarilla

Sept 104.
Lz.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 September 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/074522 A1

(51) International Patent Classification: C07D 471/04

E-08036 Barcelona (ES). GORDO, Esther [ES/ES]; Degà
Bahi 16-18, E-08026 Barcelona (ES).

(21) International Application Number: PCT/EP03/02157

(22) International Filing Date: 3 March 2003 (03.03.2003)

(74) Agents: KINZEBACH, Werner et al.; Reislötter, Kinze-
bach & Partner (GBR), Patentanwälte, Sternwartstrasse 4,
81679 München (DE).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
ES 200200531 5 March 2002 (05.03.2002) ES(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(71) Applicant (*for all designated States except US*): FERRER
INTERNACIONAL, S.A. [ES/ES]; Gran Via Carlos III,
94, E-08028 Barcelona (ES).(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): FOGUET, Rafael
[ES/ES]; Lluçanós 8, E-08022 Barcelona (ES). RAMEN-
TOL, Jorge [ES/ES]; Llob XII 2, E-08022 Barcelona
[ES]. FERNANDEZ-CANO, Diego [ES/ES]; Marqués
de Mulhacén 2, E-08034 Barcelona (ES). ARMENGOL,
Miguel, P. [ES/ES]; Oriol Mestre 3, E-08034 Barcelona
[ES]. CAMPS, Francesc, X. [ES/ES]; Passeig Taulat 238,
E-08019 Barcelona (ES). SALLARÉS, Juan [ES/ES];
Passeig de la Creu 25, E-08026 San Cugat del Vallès
[ES]. PETSCHEN, Ina [ES/ES]; Río Rosas 36, E-08006
Barcelona [ES]. PASTO, Mireia [ES/ES]; Londres 70,

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 3-[2-(4-(6-FLUOROBENZO(D) ISOXAZOL-3-YL)-PIPERIDIN-1-YL)-ETHYL]-2-
METHYL-6,7,8,9-TETRAHYDRO-4H-PYRIDO-(1,2-A) PYRIMIDIN-4-ONE(57) Abstract: The process consists in condensing (2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a] pyrimidin-3-yl)-ac-
etaldehyde with 6-fluoro-3-piperidinyl-1,2-benzisoxazole to yield the intermediate enamine, 3-[2-[4-(6-fluoro-
benzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]vinyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido [1,2-a] pyrimidin-4-one followed by
reduction of such an enamine.

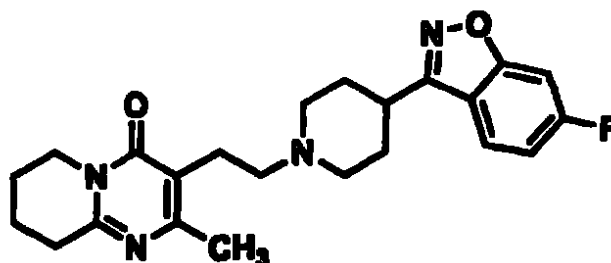
WO 03/074522 A1

PROCESS FOR PREPARING 3-(2-(4-(6-FLUOROBENZO(D)ISOXAZOL-3-YL)-PIPERIDIN-1-YL)-ETHYL)-2-METHYL-6,7,8,9-TETRAHYDRO-4H-PYRIDO-[1,2-A]PYRIMIDIN-4-ONE

5

Field of the invention

The present invention relates to a process for preparing 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one of formula I.



I

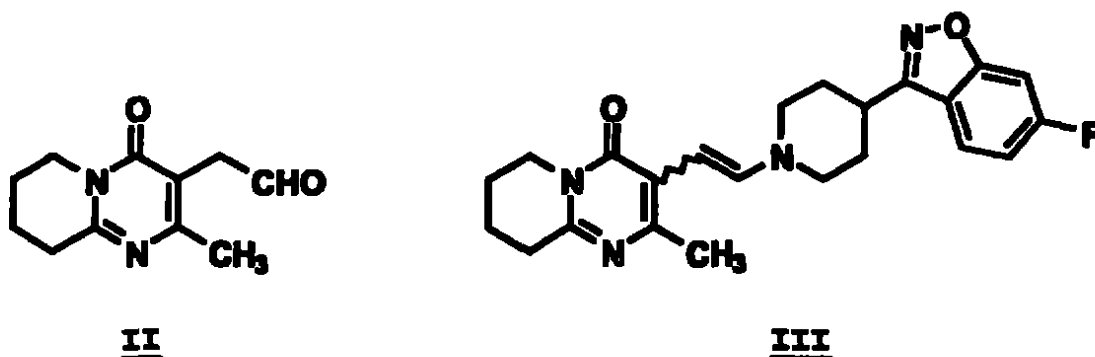
15

The compound of formula I, known as risperidone, is a pharmaceutically active compound for its antipsychotic properties.

20

A further embodiment of this invention are the compounds of formula II, (2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-acetaldehyde, and of formula III, 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-vinyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido [1,2-a]pyrimidin-4-one. These compounds are synthetic intermediates in the process for preparing the compound of formula I.

25



The compounds II and III have not previously been described.

5

Background of the invention

10

EP 0196132 discloses different procedures for the preparation of 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one (I), which comprise cyclization of different intermediates by intermolecular condensation reaction among different functional groups to provide 2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one system. Most of these procedures hold in common the use of very complex intermediates and the implementation of problematic reactions in the final synthesis steps that have necessarily an influence on the total cost of the final process.

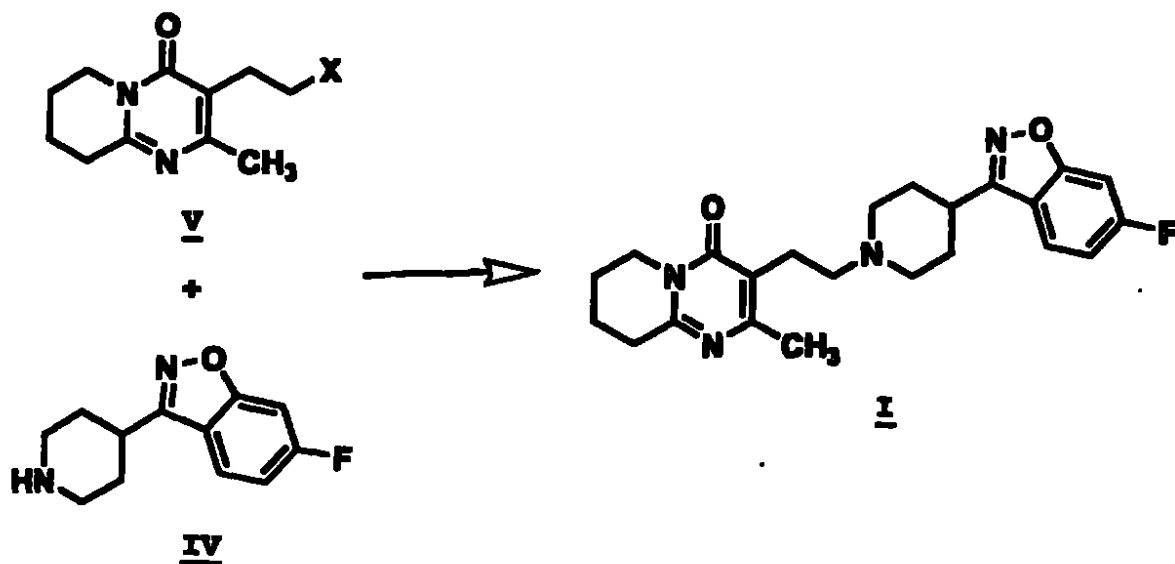
15

20

25

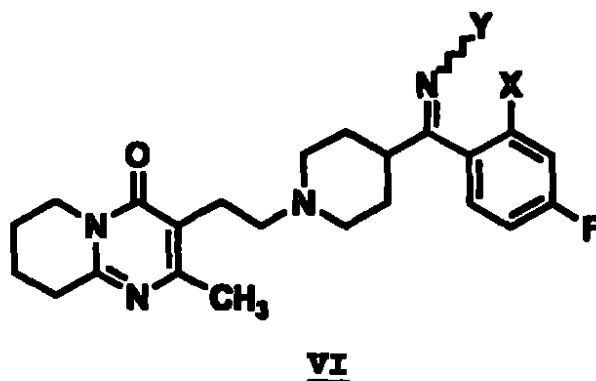
In EP 0196132, 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one (I) may also be prepared by another procedure that comprises formation of a C-N bond by intermolecular N-alkylation reaction of 6-fluoro-3-(4-piperidinyl)-benzo[d]isoxazole (IV) with 3-(2-chloroethyl)-

2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one or analogous derivatives with other leaving groups (V) (Scheme 1).

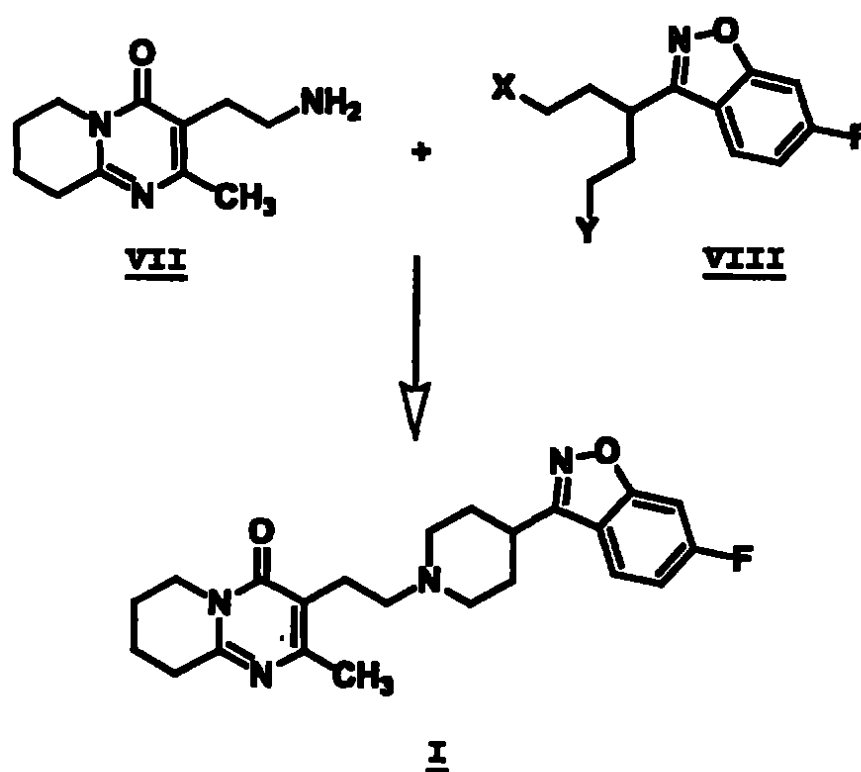


Scheme 1

ES2006888, ES2006889 and ES2050069 disclose different procedures for the preparation of 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one (I), which hold in common a final intramolecular cyclization stage of different types of closely related intermediates to provide the isoxazole ring present in the required product.

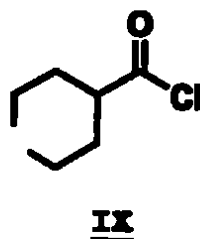


ES2074966 discloses a procedure for the preparation of 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one (I) based on final cyclization of the piperidine ring by double intermolecular N-alkylation reaction of 3-(2-aminoethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (VII) with a pentane-like derivative containing the benzo[d]isoxazole system and the two leaving groups in positions 1 and 5 of general formula VIII (Scheme 2).



Scheme 2

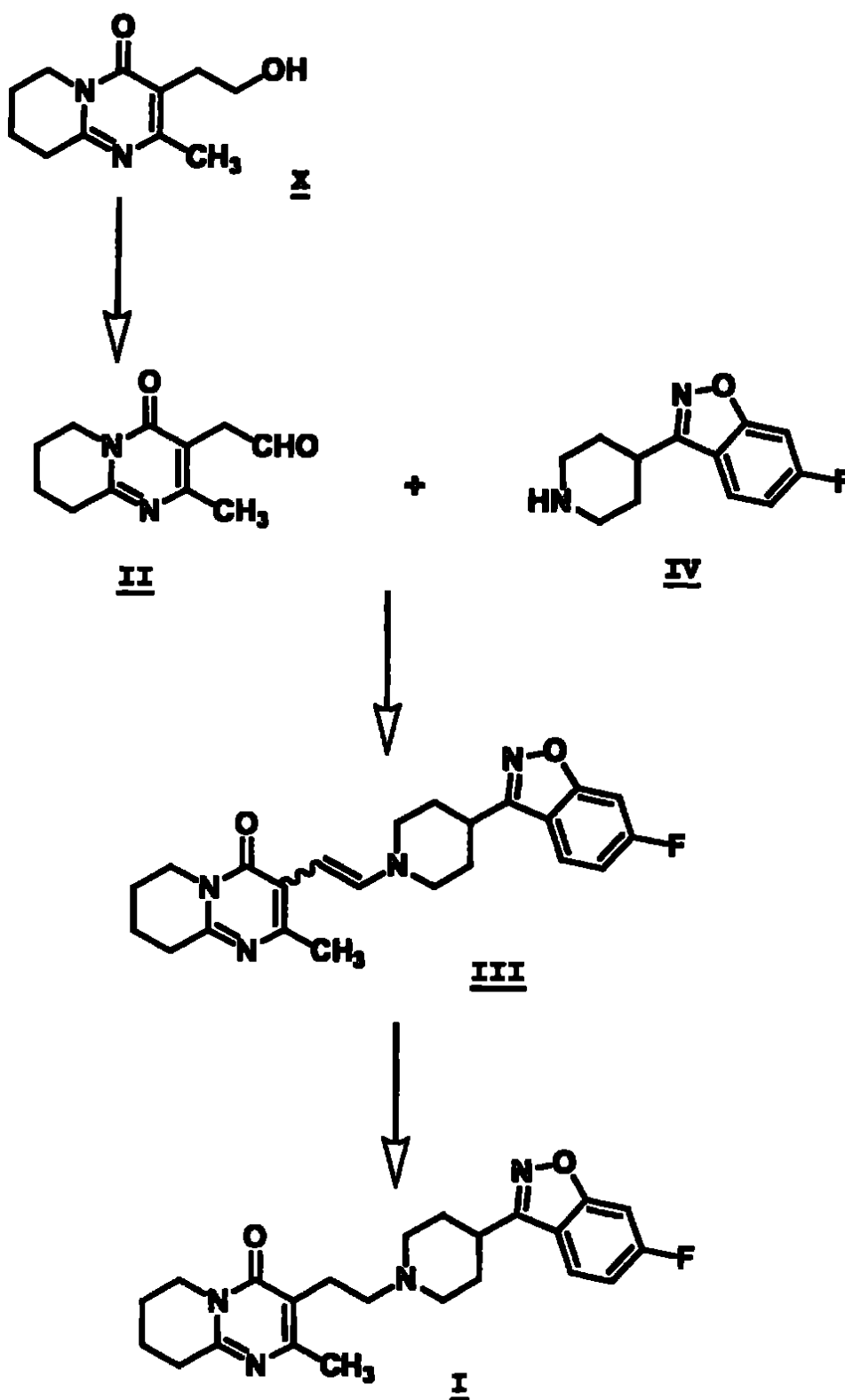
One of the starting materials used in the preparation of intermediate VIII is 4-tetrahydropyran carbonyl chloride (IX)



which is not commercially available. In addition, the preparation of VIII from IX comprises five steps (ES2074966).

5 The present invention provides an alternative process for the preparation of 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one (I), which is illustrated in Scheme 3:

10



Scheme 3

5 The compound of formula **II** of the present invention, (2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-

3-yl)-acetaldehyde is prepared from 3-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (X) (the preparation of this compound is described in H. Fujita et al. Ann. Rep. Sankyo Res. Lab. 1977, 29, 75-78).

5

The enamine of formula III, 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-vinyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one, is obtained from aldehyde II and by condensation with 6-fluoro-3-(4-piperidinyl)-benzo[d]isoxazole of formula IV (the preparation of compound IV is described in ES8405791).

10

The applicants found out that the enamine of formula III is easily reducible to 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d] isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one (I) by means of the action of a reducing agent.

15

Alternatively, the formation of the final product, 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one (I), may occur directly and advantageously from (2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-acetaldehyde (II) and 6-fluoro-3-(4-piperidinyl)-benz [d] isoxazole (IV) under reductive amination conditions in a single-stage synthesis process.

20

25

The process described in the present invention combines in a unique way elegance in synthesis and compliance with the requirements for cost, safety and ecology in the production of the active substance risperidone (I). The chemical procedure is easily reproducible on a large scale through

30

simple and high-yield synthesis steps which lead to a high-quality final product.

The compounds of formula II and III have not previously described and form part of this invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

For the oxidation of 3-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (X) to provide 2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-acetaldehyde (II), procedures based on the use of dimethyl sulfoxide in the presence of an electrophilic agent, such as dicyclohexylcarbodiimide, acetic anhydride, trifluoroacetic anhydride, sulphur trioxide, or preferably oxalyl chloride are preferred. The reaction is carried out in an inert solvent, preferably methylene chloride, and in the presence of a base, preferably triethylamine, at a temperature ranging from -78°C to room temperature.

The condensation reaction between (2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-acetaldehyde (II) and 6-fluoro-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazole (IV) or any of its salts, to provide intermediate enamine III, is performed in an inert solvent, preferably toluene, at a temperature ranging from 20°C to 150°C, preferably at reflux temperature. The reaction may be catalysed by adding acids or bases. The reaction may be favoured by chemical equilibrium displacement through an uptake system of the water released in the reaction, for example the use of molecular sieves, or other desiccants. Preferably the water

may be displaced from the reaction medium by azeotropic distillation.

The reduction of intermediate enamine III to provide the final compound I may be carried out using different hydrides, such as sodium hydride, potassium hydride, magnesium hydride, calcium hydride, sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium trisacetoxyborohydride, lithium hydride, lithium and aluminium hydride, sodium and aluminium hydride, aluminium hydride, sodium and bis(2-methoxyethoxy)aluminium hydride, aluminium mono(C₁₋₄ alkoxy)aluminium hydride, lithium di(C₁₋₄ alkoxy)aluminium hydride, sodium and diethylaluminium hydride or the mixtures thereof, optionally in the presence of a salt, base or inorganic acid. The reduction may also be carried out using a borane or diborane, optionally in the presence of an amine. Preferably, sodium cyanoborohydride or sodium borohydride are used in the presence of acetic acid. The reaction may be performed in different poorly polar solvents, such as tetrahydrofuran (THF), ethyl ether, tert-butylmethylether, mixtures of toluene and THF, and the like, or polar solvents, such as ethanol, methanol, isopropanol, butanol, or other high-boiling point alcohols, such as water, mixtures of ethanol and water, and the like, ethanol being the most convenient. The reaction temperature may range from -20°C to 80°C, preferably at about 25°C.

The following Examples are intended to illustrate the present invention but not to restrict the scope thereof.

Example 1: (2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-acetaldehyde (II)

5 To a stirred mixture of 2.2 mL (25.22 mmol) of oxalyl chloride in 70 mL of anhydrous methylene chloride at low temperature (-70°C to -50°C) and under inert atmosphere, 4.1 mL (57.78 mmol) of dimethyl sulfoxide were added. Then, a solution of 5 g (24.02 mmol) of 3-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (X) in 30 mL of methylene chloride was added. After 30 minutes, 14.6 mL (104.75 mmol) of triethylamine were added and the mixture was warmed for 45 minutes at room temperature. 75 mL of water were poured and the organic phase was decanted. The aqueous phase was removed with methylene chloride. All the organic phases were dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and the solvent was evaporated to give 4.90 g (99%) of (2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-acetaldehyde (II) as an oily residue. The compound thus obtained was pure enough as to be used in the subsequent reaction step with no prior purification.

25 ¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 9.71 t, J=1.2 Hz, 1H, aldehyde; 3.93 t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂-N; 3.66 d, J=1.2 Hz, 2H, CH₂CHO; 2.90 t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂C(N)=N; 2.22 s, 3H, CH₃; 2.00-1.85 m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂.

30 ¹³C NMR (CDCl₃), δ (ppm): 198.59 CHO; 162.65 NCO; 160.69 N-C=N; 157.49 N-C=C; 113.25 C=C-N; 43.22, 41.31, 31.72 3xCH₂; 22.06, 19.36 CH₂CH₂CH₂CH₂; 21.80 CH₃.

R_f (SiO₂/ethyl:methanol acetate, 9:1) = 0.2

H/10

Example 2: 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-vinyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido [1,2-a]pyrimidin-4-one (III)

A mixture of 2.96 g (14.33 mmoles) of (2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-acetaldehyde (II), 3.16 g (14.33 mmoles) of 6-fluoro-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazole (IV) and 50 mL of toluene was transferred to a Dean Stark apparatus. The mixture was brought to boiling point, refluxed for 3 hours, and the solvent was evaporated under reduced pressure to give 5.70 g (97.3 %) of 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-vinyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido [1,2-a]pyrimidin-4-one (III) as a deep orange solid. The compound thus obtained was pure enough as to be used in the subsequent reaction step with no prior purification or optionally crystallized from an organic solvent, preferably ethanol.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.85 d, J=14 Hz, 1H, =CHN; 7.67 dd, J₁=8.8 Hz, J₂=4.8 Hz, 1H, CH aromatic; 7.25 dd, J₁=8.4 Hz, J₂=2.0 Hz, 1H, CH aromatic; 7.07 m, 1H, CH aromatic; 5.16 d, J=14 Hz, 1H, CH=CHN; 3.97 t, J=6.4 Hz, 2H, CH₂-NCO ; 3.65 d, J=12.8 Hz, 2H; 3.23 m, 1H; 2.95 m, 2H; 2.88 t, J=6.6 Hz, 2H, CH₂C=N(N) ; 2.34 s, 3H, CH₃; 2.11 m, 4H; 1.97 m, 2H; 1.88 m, 2H.

¹³C-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 165.32-162.83, d, J_{C-F}=249 Hz, C aromatic; 163.92-163.79, d J_{C-F}=13 Hz, C aromatic; 162.83 C aromatic; 160.98 C aromatic; 160.64 C aromatic; 152.60 C aromatic; 143.59 CH enamine; 122.40-122.29 d J_{C-F}=11 Hz, CH aromatic; 118.42 C aromatic; 117.13-117.1 d J_{C-F}=2 Hz, C

aromatic; 112.53-112.28 d, $J_{C-F}=25$ Hz, CH aromatic; 97.58-97.31 d, $J_{C-F}=27$ Hz, CH aromatic; 91.87 CH enamine; 48.16 CH₂; 42.55 CH₂; 34.43 CH; 31.29 CH₂; 29.69 CH₂; 22.19 CH₂; 22.07 CH₃; 19.38 CH₂;

5

R_f (SiO₂/ethyl:methanol acetate, 9:1) = 0.21

R_f (SiO₂/chloroform:methanol, 9:1) = 0.50

10

Example 3: 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (I)

15

To a suspension of 1.39 g (3.42 mmoles) of 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-vinyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (III) in 22 mL of absolute ethanol and 1 mL of glacial acetic acid under stirring at room temperature and in a protective atmosphere, 0.254 g (4.04 mmoles) of sodium cyanoborohydride in small portions was added for 1 hour. After 1.5 hour, the solvent was evaporated and the crude product obtained was dissolved in 250 mL of ethyl acetate. The organic phase was successively washed with 50 mL of 1M aqueous sodium bicarbonate solution, 50 mL of water and 50 mL of saturated sodium chloride solution and dried over anhydrous magnesium sulphate. The resultant solution was filtered and the solvent was evaporated to yield 1.17 g of a residual solid (83%), which was diluted in methylene chloride and purified by column chromatography (silica gel). Elution of the column was with methylene chloride, methanol and triethylamine (95:5:1). The pure fractions were collected and the solvent was evaporated under reduced pressure to give 0.83 g (70.9%) of 3-{2-[4-(6-fluoro-

20

25

30

12/11

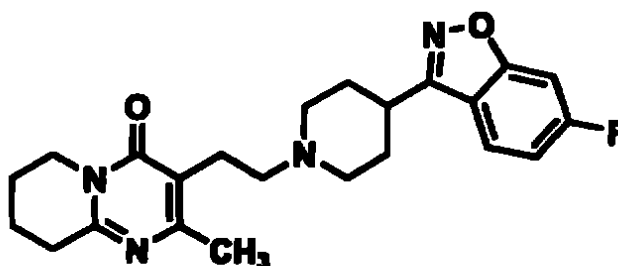
benzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-
6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one (I).
Optionally, the reaction crude product was purified by
crystallization from a suitable organic solvent, preferably
ethanol or 4-methyl-2-pentanone.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.71 dd, J₁=8.8 Hz, J₂=5.2 Hz, 1H, CH aromatic; 7.23 dd, J₁=8.6 Hz, J₂=2.2 Hz, 1H, CH aromatic; 7.05 ddd, J₁=8.8 Hz, J₂=8.6 Hz, J₃=2.2 Hz, 1H, CH aromatic; 3.93 t, J=6.2 Hz, 2H, CH₂; 3.18 d, J=11.6 Hz, 2H, CH₂; 3.08 m, 1H, CH; 2.87 t, J=6.6 Hz, 2H, CH₂; 2.77 m, 2H, CH₂; 2.55 m, 2H, CH₂; 2.31 s, 3H, CH₃; 2.27 m, 2H, CH₂; 2.09 m, 4H, 2xCH₂; 1.96 m, 2H, CH₂; 1.89 m, 2H, CH₂.

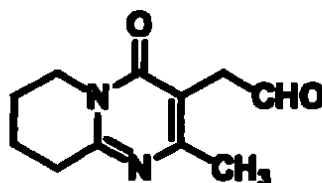
¹³C-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 165.26-166.77, d, J_{C-F}=249 Hz, C aromatic; 163.88-163.75, d, J_{C-F}=14 Hz, C aromatic; 162.56; 161.09 C aromatic; 158.39 C aromatic; 155.87 C aromatic; 122.67-122.55 d, J_{C-F}=11 Hz, CH aromatic; 119.27 C aromatic; 117.28 C aromatic; 112.35-112.10 d, J_{C-F}=25 Hz, CH aromatic; 97.48-97.21 d, J_{C-F}=27 Hz, CH aromatic; 56.68 CH₂; 53.35 CH₂; 42.66 CH₂; 34.59 CH; 31.41 CH₂; 30.53 CH₂; 23.74 CH₂; 21.95 CH₂; 21.24 CH₃; 19.20 CH₂.

CLAIMS

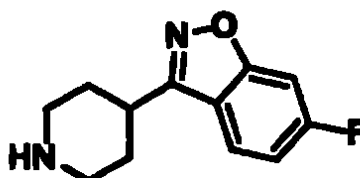
1. A process for the preparation of 3-{2-[4-(6-fluoro-
benzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-
6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one f
formula I:

I

which comprises condensation of (2-methyl-4-oxo-
6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-
acetaldehyde of formula II:

II

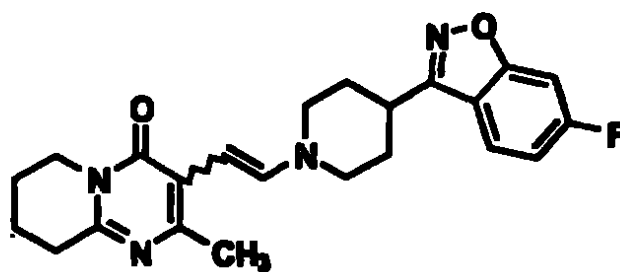
with 6-fluoro-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazole of
formula IV:

IV

or any of its salts to provide the intermediate enamine
3-{2-[4-(6-fluorobenz [d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-

7/12

yl]-vinyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one of formula III:



III

5 followed by reduction of same in the presence of a
hydride, optionally in the presence of a salt, acid or
inorganic base, and in the presence of a suitable inert
solvent, the reactions being performed by either
isolating intermediate III or not in a single-stage
10 synthesis process.

2. A process according to claim 1, wherein the reduction
of the reacting intermediate enamine of formula III is
carried out with a hydride or borane in a suitable
15 solvent.

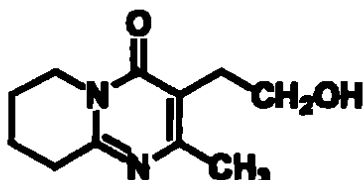
3. A process according to claim 2, wherein the hydride is
sodium cyanoborohydride or sodium borohydride,
optionally accompanied by acetic acid.

4. A process according to claim 2, wherein the suitable
solvent is preferably ethanol.

5. The enamine of formula III, reacting intermediate in
the synthesis of the compound of formula I.
25

6. The aldehyde of formula II, key intermediate for the synthesis of the compound of formula I.

5 7. A process for the preparation of the compound of formula II, which comprises oxidation of 3-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-4-one of formula X:



X

10 8. A process according to claim 7, wherein the oxidation is carried out preferably by procedures based in the use of dimethyl sulfoxide in the presence of an electrophilic agent, such as oxalyl chloride, dicyclohexylcarbodiimide, acetic anhydride,
15 trifluoroacetic anhydride or sulphur trioxide.

9. A process according to claim 8, wherein the reaction is performed by employing preferably oxalyl chloride as
20 electrophilic agent accompanied by triethylamine using methylene chloride as reacting solvent.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/02157

14/13

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04

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)

IPC 7 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	EP 0 196 132 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 1 October 1986 (1986-10-01) cited in the application page 4, line 5-34	1-9
A	EP 0 368 388 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 16 May 1990 (1990-05-16) page 3, line 5-46	1-9
A	EP 0 453 042 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 23 October 1991 (1991-10-23) page 4, line 9-53	1-9
A	WO 01 85731 A (RPG LIFE SCIENCES LTD ; RADHAKRISHNAN TARUR VENKATASUB (IN); SATHE) 15 November 2001 (2001-11-15) page 7, last paragraph -page 8, paragraph FIRST	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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 (see specification)

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

"P" documents 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 May 2003

Date of mailing of the international search report

22/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentstr. 2
NL - 6800 HV Eindhoven
Tel. (+31-70) 940-9040, Tlx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Sansam Bakhtary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/02157

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0196132	A	01-10-1986	
		SG 119294 G	17-03-1995
		AU 579232 B2	17-11-1988
		AU 5529786 A	02-10-1986
		BG 60432 B2	31-03-1995
		CA 1256867 A1	04-07-1989
		CN 86101906 A ,B	01-10-1986
		CY 1801 A	17-02-1995
		DK 143986 A	28-09-1986
		EP 0196132 A2	01-10-1986
		HK 108794 A	14-10-1994
		IE 58388 B1	08-09-1993
		JP 1908510 C	24-02-1995
		JP 6013511 B	23-02-1994
		JP 61221186 A	01-10-1986
		LU 88576 A9	21-03-1995
		SU 1468419 A3	23-03-1989
		US 4804663 A	14-02-1989
		AT 79379 T	15-08-1992
		CS 9103822 A3	13-05-1992
		DE 3686341 D1	17-09-1992
		DE 3686341 T2	14-01-1993
		ES 8705881 A1	01-08-1987
		FI 861328 A ,B,	28-09-1986
		FI 893001 A	19-06-1989
		GR 860800 A1	21-07-1986
		HU 42461 A2	28-07-1987
		IL 78250 A	12-05-1991
		KR 9100165 B1	21-01-1991
		KR 9100437 B1	25-01-1991
		LT 2071 R3	15-06-1993
		LV 5043 A3	10-06-1993
		LV 5778 A4	20-12-1996
		NO 861230 A ,B,	29-09-1986
		NZ 215462 A	29-09-1988
		PH 24016 A	09-02-1990
		PT 82254 A ,B	01-04-1986
		SK 280125 B6	06-08-1999
		ZA 8602279 A	25-11-1987
EP 0368388	A	16-05-1990	
		AT 122349 T	15-05-1995
		AU 614437 B2	29-08-1991
		AU 4443689 A	10-05-1990
		CA 2000786 A1	07-05-1990
		CY 1926 A	30-10-1989
		DE 68922577 D1	14-06-1995
		DE 68922577 T2	28-09-1995
		DK 551989 A	08-05-1990
		EP 0368388 A2	16-05-1990
		ES 2075036 T3	01-10-1995
		FI 92201 B	30-06-1994
		HK 131696 A	26-07-1996
		IE 66370 B1	27-12-1995
		JP 2191276 A	27-07-1990
		JP 2758045 B2	25-05-1998
		KR 146053 B1	17-08-1998
		NO 894411 A ,B,	08-05-1990
		NZ 231062 A	25-09-1991
		PT 92206 A ,B	31-05-1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/02157

1514

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0368388	A	US 6320048 B1	20-11-2001
		US 5158952 A	27-10-1992
		US 5254556 A	19-10-1993
		ZA 8908436 A	31-07-1991
EP 0453042	A 23-10-1991	AT 186301 T	15-11-1999
		AU 636969 B2	13-05-1993
		AU 7436691 A	24-10-1991
		BG 60394 B1	28-02-1995
		CA 2040086 A1	20-10-1991
		CN 1055929 A, B	06-11-1991
		CS 9101099 A2	12-11-1991
		DE 69131759 D1	09-12-1999
		DE 69131759 T2	21-06-2000
		DK 453042 T3	25-04-2000
		EP 0463042 A1	23-10-1991
		ES 2140381 T3	01-03-2000
		FI 911885 A, B,	20-10-1991
		GR 3032122 T3	27-04-2000
		HU 57763 A2	30-12-1991
		IE 911301 A1	23-10-1991
		IL 97892 A	30-03-1995
		JP 3216889 B2	09-10-2001
		JP 4234882 A	24-08-1992
		KR 190297 B1	01-06-1999
		NO 911525 A, B,	21-10-1991
		NZ 237713 A	25-09-1992
		PL 289935 A1	06-04-1992
		PL 169744 B1	30-08-1996
		PT 97395 A, B	31-01-1992
		SK 279005 B6	06-05-1998
		RU 2037495 C1	19-06-1995
		US 5482943 A	09-01-1996
		ZA 9102913 A	30-12-1992
WO 0185731	A 15-11-2001	WO 0185731 A1	15-11-2001
		AU 5563500 A	20-11-2001
		EP 1280804 A1	05-02-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de Septiembre de 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/074522 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 471/04

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP03/02157

(22) Fecha de Entrega Internacional:

3 de Marzo de 2003 (03.03.2003)

(26) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:

ES 200200531

5 de Marzo de 2002 (05.03.2002) ES

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): FERRER INTERNACIONAL S.A. [ES/ES]; Gran Vía Carlos III, 94, E-08028 Barcelona (ES)

(72) Inventores; e:

(75) Inventores/solicitantes (solo para US): FOGUET, Rafael [ES/ES]; Lluçanès 8, E-08022 Barcelona (ES). RAMEN-TOL, Jorge [ES/ES]; Lleó XIII 2, E-08022 Barcelona (ES). FERNANDEZ-CANO, Diego [ES/ES]; Marqués de Mulhacón 2, E-08034 Barcelona (ES). ARMIENGOL, Miguel, P. [ES/ES]; Oriel Maestres 3, E-08034 Barcelona (ES). CAMPS, Francesc, X. [ES/ES]; Passeig, Taulat 238, E-08019 Barcelona (ES). SALLARES, Juan [ES/ES]; Passeig de la Creu 26, E-08228 San Cugat del Valles (ES). PETSCHEN, Inés [ES/ES]; Rio Rosas 38, E-08008 Barcelona (ES). PASTO, Mireia [ES/ES]; Londres 70, E-08038 Barcelona (ES). GORDO, Esther [ES/ES]; Degà Bahl 18-18, E-08028 Barcelona (ES).

(74) Apoderado: KINZEBACH, Werner y colaboradores; Reistötter, Kinzebach & Partner (GBR), Patentanwälte. Sternwartstrasse 4, 81679 München (DE)

(51) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FIM GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(54) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

con el Informe de búsqueda Internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT

(54) Título: PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LA 3-[2-[4-(6-FLUOROBENZO[d] ISOXAZOL-3-IL)-PIPERIDIN-1-IL]-ETIL]2-METIL-6, 7, 8, 9-TETRAHIDRO-4H-PIRIDO-[1,2-a] PIRIMIDIN-4-ONA

(57) Resumen: El proceso consiste en condensar (2-metil-6, 7, 8, 9-tetrahidro-4H-pirido-[1, 2-a] pirimidin-3-ilo)-acetaldehído con 6-fluoro-3-piperidinil)-1, 2-benzisoxazola para obtener la enamina intermedia, 3-[2-[4-(6-fluorobenzo [d] isoxazol-3-il)piperidin-1-il]vinil]-2-metil-6, 7, 8, 9-tetrahidro-pirido [1, 2-a] pirimidin-4-ona seguida de una reducción de tal enamina.

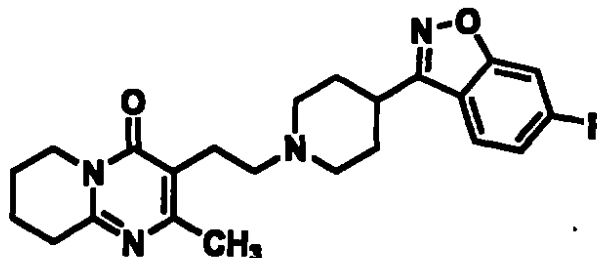
5)
72/16

PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA 3-{2-[4-(6-
FLUOROBENZO [d] ISOXAZOL-3-IL) -PIPERIDIN-1-IL] -ETIL}-2-METIL-
6,7,8,9-TETRAHIDRO-4H-PIRIDO- [1,2-a] PIRIMIDIN-4-ONA

5

DESCRIPCIÓN

La presente invención tiene por objeto un procedimiento
para la obtención de la 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-
10 3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-
pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula I

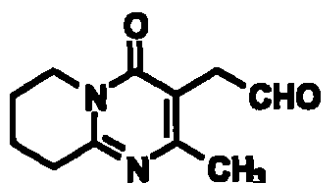
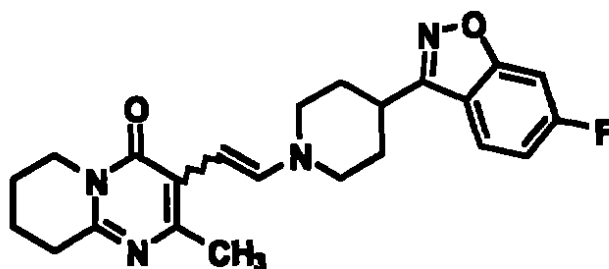


I

15 El compuesto de formula I, conocido como Risperidona, es un
compuesto farmacéuticament activo por sus propiedades
antipsicóticas.

Asimismo son objeto de la presente invención los compuestos
de fórmula II (2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidr -4H-
20 pirido[1,2-a] pirimidin-3-il)-acetaldehído, y de fórmula
III 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-
il]-vinil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]
pirimidin-4-ona. Ambos productos son intermedios sintéticos
25 en el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula
I.

72/2

IIIII

Los productos II y III no han sido descritos anteriormente.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

15

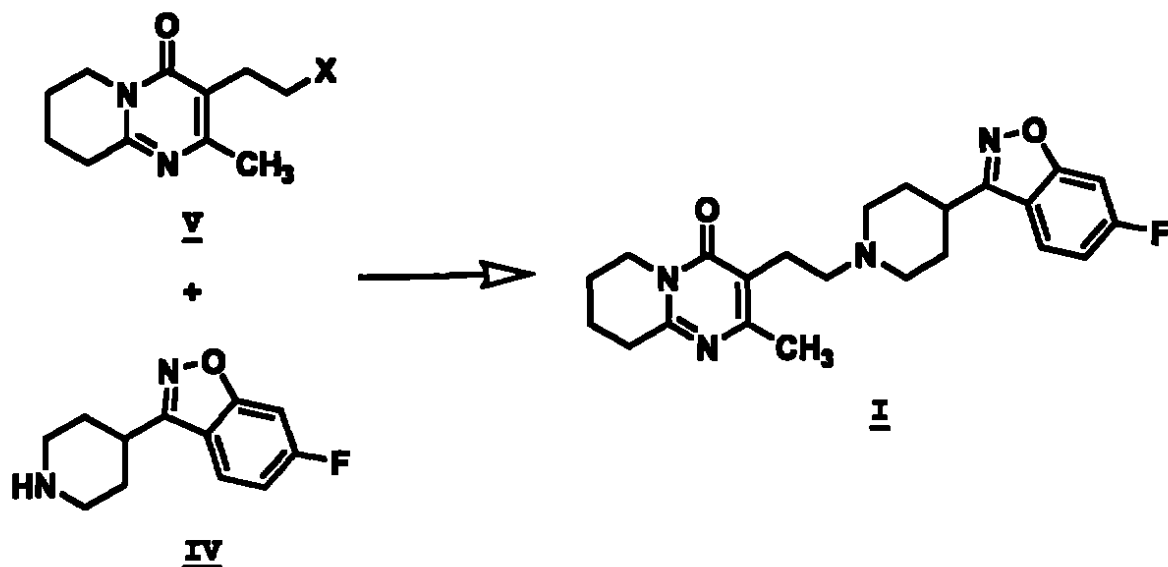
20

En la patente EP0196132 se describen distintos procedimientos para la obtención de la 3-{2-[4-(6-fluor - benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (I) que consisten en procesos de ciclación de distintos intermedios por reacción de condensación intermolecular entre diferentes grupos funcionales para dar lugar al sistema de 2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona. En su mayoría, estos procedimientos tienen en común el paso por intermedios de síntesis muy complejos y la práctica de reacciones problemáticas en los últimos pas s de síntesis que repercuten forzosamente en el coste global del proceso.

25

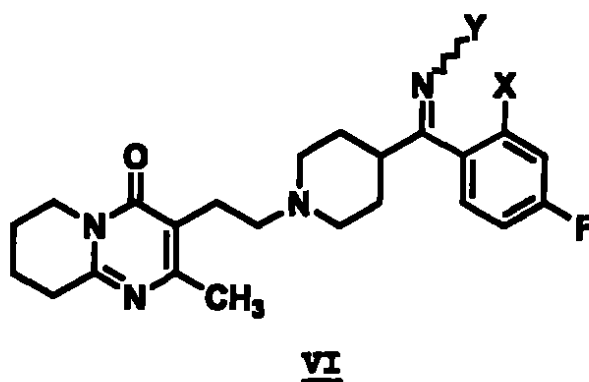
La patente EP0196132 también recoge un procedimiento para la obtención de la 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (I) que consiste en la formación de un enlace C-N por reacción intermolecular de N-alquilación del 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-benz [d]

isoxazol (IV) con la 3-(2-cloroetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona o derivados análogos con otros grupos salientes (V) (Esquema 1).

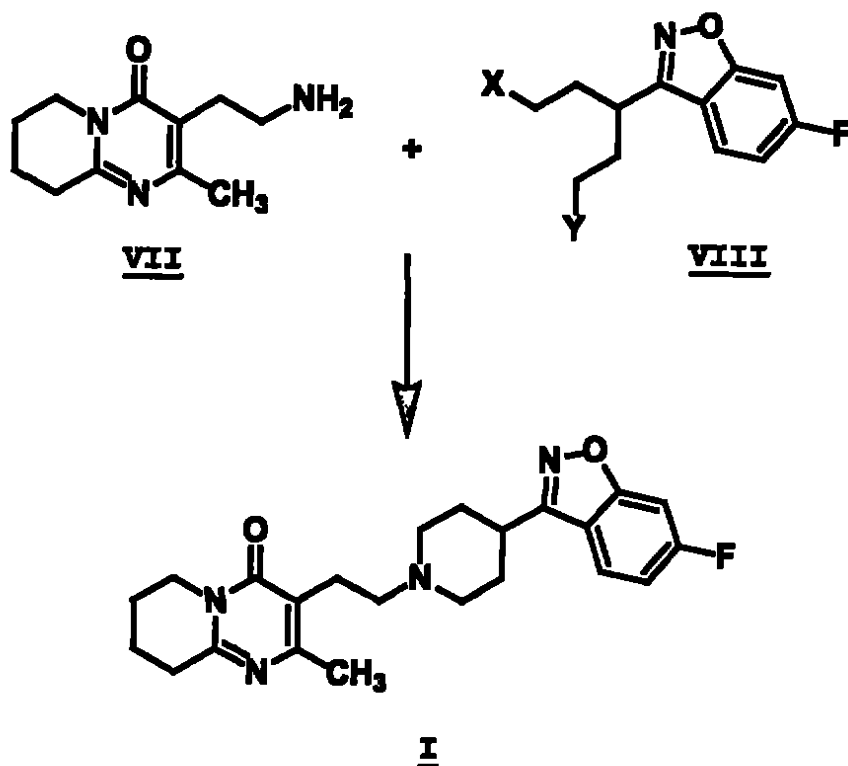


Esquema 1

En las patentes ES2006888, ES2006889 y ES2050069 se describen diferentes procedimientos para la obtención de la 3-(2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (I), que tienen en común una etapa final de ciclación intramolecular de distintos tipos de intermedios estrechamente relacionados para dar lugar al anillo de isoxazol presente en el producto deseado.

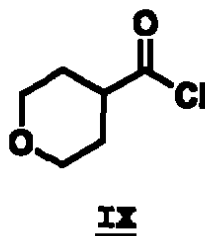


En la patente ES2074966, se describe un procedimiento para la obtención de la 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxaz 1-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (I), basado en la ciclación final del anillo piperidínico por doble reacción de N-alquilación intermolecular de la 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (VII) con un derivado de tipo pentánico conteniendo el sistema de benzo[d]isoxazol y dos grupos salientes en las posiciones 1 y 5 de fórmula general VIII (Esquema 2).



Esquema 2

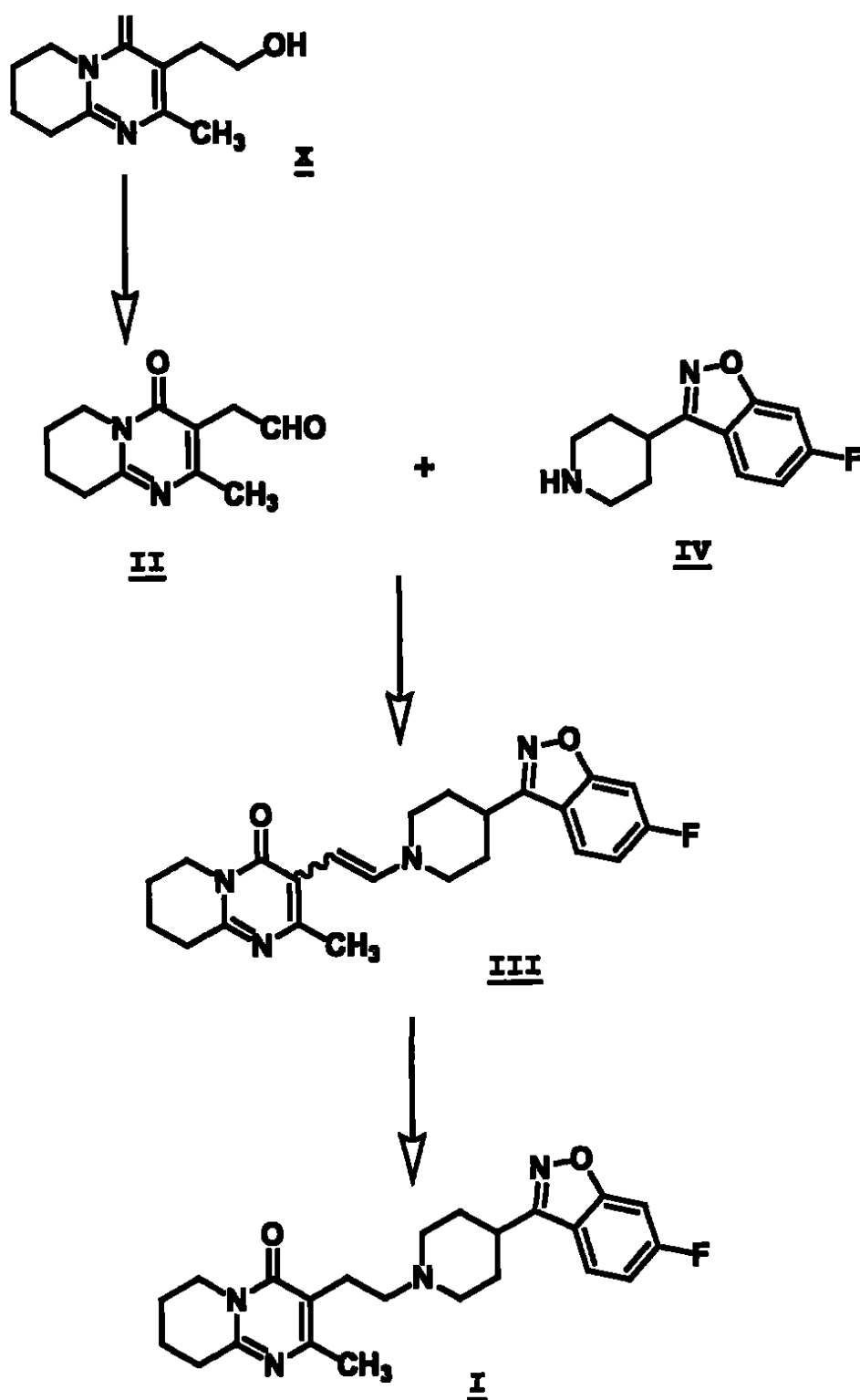
Una de las materias primas en la preparación del intermedio VIII es el cloruro de 4-tetrahidropirano-carbonilo (IX)



no asequible comercialmente. Además, la obtención de VIII a partir de IX consta de cinco pasos (patente ES2074966).

En la presente invención se presenta un procedimiento alternativo para la obtención de la 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-
5 6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (I) que se resume en el Esquema 3:

22



Esquema 3

5

A partir de la 3-(2-hidroxietil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidr -4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (X) (la

22

preparación de este compuest viene descrita en H. Fujita y col. Ann. Rep. Sankyo Res. Lab. 1977, 29, 75-78), en la presente invención, se describe la preparación del compuesto (2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)-acetaldehído de fórmula II.

A partir del aldehído II y por condensación con el 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-benzo[d]isoxazol de fórmula IV (la vía de obtención del compuesto IV se encuentra recogida en la patente ES8405791), se obtiene la enamina 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-vinil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula III.

Los solicitantes han descubierto que la enamina III es fácilmente reducible a 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (I) mediante la acción de un agente de reducción.

Alternativamente, la formación del producto final 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (I), puede tener lugar directamente y de forma ventajosa a partir de (2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)-acetaldehído (II) y 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-benzo[d]isoxazol (IV) en condiciones de aminación reductiva, en una única etapa de síntesis.

El proceso descrito en la presente invención presenta como característica fundamental la convergencia de la síntesis cumpliendo satisfactoriamente las demandas de coste, seguridad y ecología en la producción del principio activo

X 23

Risperidona (I). El proceso químico es fácilmente escalable y transcurre a través de pasos de síntesis sencillos y de alto rendimiento, dando lugar a un producto final de alta calidad.

5

Los compuestos II y III no han sido descritos anteriormente y quedan contemplados en el ámbito de la invención.

10

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15

Para el proceso de oxidación del alcohol 3-(2-hidroxietil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (X) para dar lugar al aldehído (2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)-acetaldehído (II), se emplean preferentemente procedimientos basados en la utilización del dimetilsulfóxido junto con la presencia de una especie con carácter electrófilo como la diciclohexilcarbodiimida, el anhídrido acético, el

20 anhídrido trifluoroacético, el trióxido de azufre, o preferentemente el cloruro de oxalilo. La reacción tiene lugar en un disolvente inerte a las condiciones de reacción, preferentemente cloruro de metileno y en presencia de una base, preferentemente trietilamina, y a

25 una temperatura comprendida entre los -78°C y temperatura ambiente.

30

La reacción de condensación entre el aldehído (2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)-acetaldehído (II), y el 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazol (IV) o cualquiera de sus sales derivadas correspondientes para dar lugar a la formación de la enamina intermedia III, tiene lugar en un disolvente inerte

124

a la reacción, preferentemente a lueno, a temperaturas comprendidas entre 20°C y 150°C, preferentemente a temperatura de reflujo. La reacción puede ser catalizada mediante la adición de ácidos o bases. La reacción se ve también favorecida mediante el desplazamiento del equilibrio químico mediante algún sistema de captura del agua liberada en la reacción, como puede ser la utilización de tamices moleculares, u otros agentes desecantes, preferentemente mediante su desplazamiento del medio de reacción mediante la técnica de destilación azeotrópica.

La reducción de la enamina intermedia III para dar lugar al producto final I puede llevarse a cabo con diferentes tipos de hidruros, tales como hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de magnesio, hidruro cálcico, borohidruro sódico, cianoborhidruro sódico, trisacetoxiborhidruro sódico, hidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, hidruro de aluminio mono(C₁₋₄ alcoxi)aluminio, hidruro de litio di(C₁₋₄alcoxi)aluminio, hidruro de sodio y dietilaluminio o las mezclas de cualquiera de ellos, opcionalmente en presencia de una sal, una base o un ácido inorgánico. La reducción también puede llevarse a cabo con un borano o diborano opcionalmente en presencia de una amina. Preferentemente, se utiliza el cianoborhidruro sódico o el borhidruro sódico en presencia de ácido acético. La reacción puede realizarse en diferentes disolventes poco polares, tales como el tetrahidrofurano (THF), el éter etílico, el tert-butilmetiléter, las mezclas de tolueno y THF, y similares, polares, tales como etanol, metanol, isopropanol, butanol, u otros alcoholes de mayor punto de ebullición, agua, las mezclas etanol y agua, y similares, siendo el etanol el más

26.29

conveniente. Esta reacción puede llevarse a cabo a temperaturas comprendidas entre -20 y 80°C, preferentemente a temperaturas alrededor de 25°C.

5 Los siguientes ejemplos sólo pretenden ilustrar la invención, pero no limitan su alcance.

10 Ejemplo 1: (2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)-acetaldehído (II)

15 A una mezcla agitada de 2,2 mL (25,22 mmol) de cloruro de oxalilo en 70 mL de cloruro de metileno anhidro a baja temperatura (-70 a -50°C) y bajo atmósfera inerte, se le añaden 4,1 mL (57,78 mmol) de dimetilsulfóxido. A continuación se le añade una solución compuesta por 5 g (24,02 mmol) de 3-(2-hidroxietil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (X) en 30 mL de cloruro de metileno. Transcurridos 30 minutos se adicionan 20 14,6 mL (104,75 mmol) de trietilamina y se calienta el sistema hasta alcanzar la temperatura ambiente en un periodo de 45 minutos. Se vierten 75 mL de agua y se decanta la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. El conjunto de fases orgánicas se seca 25 sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evapora el disolvente, obteniendo 4,90 g (99%) de (2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)-acetaldehído (II) en forma de residuo aceitoso. El producto obtenido es suficientemente puro para poder ser utilizado 30 en el siguiente paso de síntesis sin purificación previa.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3), δ (ppm): 9,71 t, $J=1,2$ Hz, 1H, aldehído ; 3,93 t, $J=6,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$; 3,66 d, $J=1,2$ Hz,

26

2H, CH_2CHO ; 2,90 t, $J=6,8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{N})=\text{N}$; 2,22 s, 3H, CH_3 ; 2,00-1,85 m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$

$^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3), δ (ppm): 198,59 CHO ; 162,65 NCO ; 160,69 $\text{N}-\text{C}=\text{N}$; 157,49 $\text{N}-\text{C}=\text{C}$; 113,25 $\text{C}=\text{C}-\text{N}$; 43,22, 41,31, 31,72 $3\times\text{CH}_2$; 22,06, 19,36 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; 21,80 CH_3 ;

R_f ($\text{SiO}_2/\text{Acetato de Etilo:Metanol}$, 9:1) = 0,2

10

Ejemplo 2: 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-vinil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (III)

15

En un equipo de Dean Stark se cargan 2,96 g (14,33 mmol) de (2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)-acetaldehído (II), 3,16 g (14,33 mmol) de 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazol (IV) y 50 mL de tolueno. Se lleva la mezcla a ebullición y se mantiene el reflujo durante 3 horas. A continuación se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo 5,70 g (97,3 %) de 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-vinil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (III) como un sólido de color naranja intenso. El producto obtenido es suficientemente puro para poder ser utilizado en el siguiente paso de síntesis sin purificación previa, u opcionalmente puede ser cristalizado en un disolvente orgánico, preferentemente etanol.

25

30

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,85 d, $J=14$ Hz, 1H, $=\text{CHN}$; 7,67 dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,8$ Hz, 1H, CH aromático; 7,25 dd, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 1H, CH aromático; 7,07 m, 1H, CH aromático; 5,16 d, $J=14$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHN}$; 3,97 t, $J=6,4$ Hz, 2H, CH_2-NCO ;

23

3,65 d, $J=12,8$ Hz, 2H; 3,23 m, 1H; 2,95 m, 2H; 2,88 t, $J=6,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}(\text{N})$; 2,34 s, 3H, CH_3 ; 2,11 m, 4H; 1,97 m, 2H; 1,88 m, 2H.

5 $^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3), δ (ppm): 165,32-162,83, d, $J_{\text{C-F}}=249$ Hz, C aromático; 163,92-163,79, d $J_{\text{C-F}}=13$ Hz, C aromático; 162,83 C aromático; 160,98 C aromático; 160,64 C aromático; 152,60 C aromático; 143,59 CH enamina; 122,40-122,29 d $J_{\text{C-F}}=11$ Hz, CH aromático; 118,42 C aromático; 117,13-117,1 d $J_{\text{C-F}}=2$ Hz, C aromático; 112,53-112,28 d, $J_{\text{C-F}}=25$ Hz, CH aromático; 97,58-97,31 d, $J_{\text{C-F}}=27$ Hz, CH aromático; 91,87 CH enamina; 48,16 CH_2 ; 42,55 CH_2 ; 34,43 CH; 31,29 CH_2 ; 29,69 CH_2 ; 22,19 CH_2 ; 22,07 CH_3 ; 19,38 CH_3 .

15 R_f ($\text{SiO}_2/\text{Acetato de Etilo:Metanol}$, 9:1) = 0,21
 R_f ($\text{SiO}_2/\text{Cloroformo:Metanol}$, 9:1) = 0,50

20 Ejemplo 3: 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (I)

25 A una suspensión de 1,39 g (3,42 mmol) de 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-vinil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (III) en 22 mL de etanol absoluto y 1 mL de ácido acético glacial en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera protectora, se le adicionan por espacio de una hora 0,254 g (4,04 mmol) de cianoborhidruro sódico en pequeñas
 30 porciones. Transcurridas 1,5 horas, se evapora el disolvente y el crudo obtenido se disuelve en 250 mL de acetato de etilo. Se lava sucesivamente la fase orgánica con 50 mL de solución acuosa 1 M de bicarbonato sódico, 50

2428

mL de agua y 50 mL de solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra la solución y se evapora el disolvente para obtener 1,17 g de sólido (83%). Este residuo se diluye en cloruro de metileno y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y trietilamina (95:5:1). Se recogen las fracciones puras y el disolvente se evapora a presión reducida, para obtener 0,83 g (70,9 %) de 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (I). Opcionalmente el crudo de reacción puede ser purificado por cristalización en un disolvente orgánico apropiado, preferentemente en etanol o 4-metil-2-pentanona.

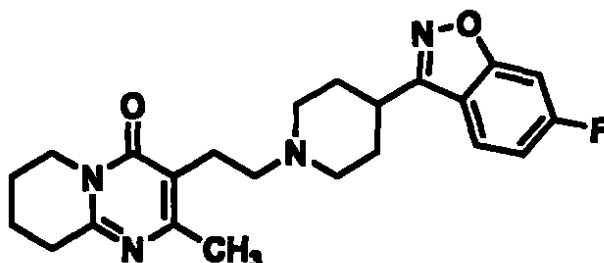
¹H RMN (CDCl₃), δ (ppm): 7,71 dd, J₁=8,8 Hz, J₂=5,2 Hz, 1H, CH aromático; 7,23 dd, J₁=8,6 Hz, J₂=2,2 Hz, 1H, CH aromático; 7,05 ddd, J₁=8,8 Hz, J₂=8,6 Hz, J₃=2,2 Hz, 1H, CH aromático; 3,93 t, J=6,2 Hz, 2H, CH₂; 3,18 d, J=11,6 Hz, 2H, CH₂; 3,08 m, 1H, CH; 2,87 t, J=6,6 Hz, 2H, CH₂; 2,77 m, 2H, CH₂; 2,55 m, 2H, CH₂; 2,31 s, 3H, CH₃; 2,27 m, 2H, CH₂; 2,09 m, 4H, 2xCH₂; 1,96 m, 2H, CH₂; 1,89 m, 2H, CH₂;

¹³C RMN (CDCl₃), δ (ppm): 165,26-166,77, d, J_{C-F}=249 Hz, C aromático; 163,88-163,75, d, J_{C-F}=14 Hz, C aromático; 162,56; 161,09 C aromático; 158,39 C aromático; 155,87 C aromático; 122,67-122,55 d, J_{C-F}=11 Hz, CH aromático; 119,27 C aromático; 117,28 C aromático; 112,35-112,10 d, J_{C-F}=25 Hz, CH aromático; 97,48-97,21 d, J_{C-F}=27 Hz, CH aromático; 56,68 CH₂; 53,35 CH₂; 42,66 CH₂; 34,59 CH; 31,41 CH₂; 30,53 CH₂; 23,74 CH₂; 21,95 CH₂; 21,24 CH₃; 19,20 CH₂.

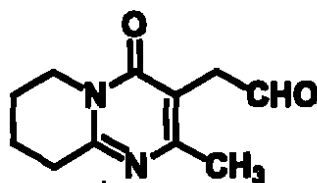
29

REIVINDICACIONES

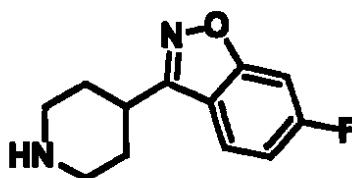
1. Un procedimiento para la obtención de la 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula I

I

que consiste en la condensación del aldehído (2-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)-acetaldehído de fórmula II

II

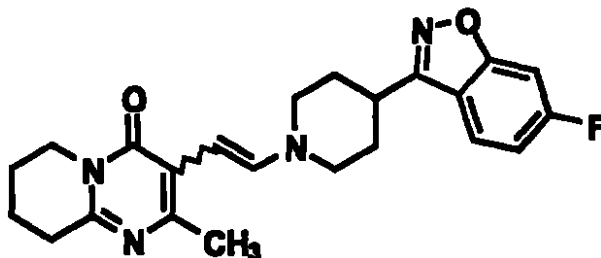
con el 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-1,2-benzisoxazol de fórmula IV

IV

o cualquiera de sus sales derivadas correspondientes para dar lugar a la formación de la enamina intermedia 3-{2-[4-(6-fluoro-benz [d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-

30
H

11]-vinil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula III



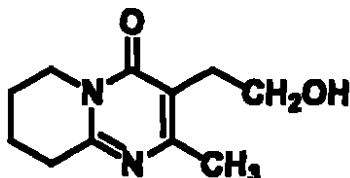
III

- 5 seguido de reducción de la misma en presencia de un
hidruro, opcionalmente en presencia de una sal, ácido o
base inorgánica, y en presencia de un disolvente
adecuado inerte, pudiéndose efectuar estas reacciones
aislando el intermedio III o bien sin necesidad de
10 aislarlo, en una única etapa de síntesis.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en
el cual la reducción de la enamina intermedia
reaccionante de fórmula III tiene lugar en presencia de
15 un hidruro o borano en un disolvente apropiado.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en
el cual el hidruro es cianoborhidruro sódico
borohidruro sódico, opcionalmente acompañados de ácido
20 acético.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en
el cual el disolvente apropiado es preferentemente
etanol.
- 25 5. La enamina de fórmula III, intermedio reaccionante en
la síntesis del compuesto de fórmula I.

3231

6. El aldehído de fórmula II, intermedio clave para la síntesis del compuesto de fórmula I.

5 7. Un procedimiento para la síntesis del compuesto de fórmula II, que comprende la oxidación del alcohol 3-(2-hidroxietil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula X



X

10

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual la oxidación se efectúa preferentemente mediante procedimientos basados en la utilización del dimetilsulfóxido junto con la presencia de una especie con carácter electrófilo como cloruro de oxalilo, diciclohexilcarbodiimida, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético o trióxido de azufre.

15

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual la reacción tiene lugar utilizando preferentemente cloruro de oxalilo como especie electrófila acompañado de trietilamina, utilizando cloruro de metileno como disolvente de reacción.

20

332

RESUMEN

El proceso consiste en condensar (2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-3-il)-acetaldehído
5 con 6-fluoro-3-piperidinil)-1,2-benzisoxazol para obtener la enamina intermedia, vinyl)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona seguido por reducción de dicha enamina.

PATENT COOPERATION TREATY

AS: 94 878
B) 23
mit Akte

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

Reitsötter, Kinzebach & Part.

Eing. 25. Juli 2003

Sternwartstr. 4 D-81679 München

PCT

To:

KINZEBACH, Werner
REISTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER
(GBR)
Sternwartstrasse 4
D-81679 München
ALLEMAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 24.07.2003

Applicant's or agent's file reference
M44048-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP03/02157

International filing date (day/month/year)
03.03.2003

Priority date (day/month/year)
06.03.2002

Applicant
FERRER INTERNACIONAL S.A. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523858 epmu d
Fax +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Krage, D

Tel. +49 89 2369-7530



25.8.03

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

32/25

Applicant's or agent's file reference M44048-PCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/15)	
International application No. PCT/EP03/02157	International filing date (day/month/year) 03.03.2003	Priority date (day/month/year) 05.03.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D471/04			
Applicant FERRER INTERNACIONAL S.A. et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 25.06.2003		Date of completion of this report 24.07.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 623656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465		Authorized Officer Samsam Bakhtlary, M Telephone No. +49 89 2369-8556 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP03/02157**

35
26

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-13 as originally filed

Claims, Numbers

1-9 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

36
27

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP03/02157**

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

37
Z

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Prior art

Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A-0 196 132 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 1 October 1986 (1986-10-01) cited in the application
D2: EP-A-0 368 388 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 16 May 1990 (1990-05-16)
D3: EP-A-0 453 042 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 23 October 1991 (1991-10-23)
D4: WO 01 85731 A (RPG LIFE SCIENCES LTD ;RADHAKRISHNAN TARUR VENKATASUB (IN); SATHE) 15 November 2001 (2001-11-15)

2. Novelty (article 33.2 PCT)

None of the prior art documents disclose the synthesis of risperidone starting with an acetaldehyde derivative.

The subject matter of claims 1-9 satisfy the requirements of article 33.2 PCT.

3. Inventive step (article 33.3 PCT)

The closest prior art may be considered as being D1.

D1 discloses the synthesis of risperidone by coupling two heterocyclic moieties, the difference between the prior art and this application is:

D1; X= leaving group (page 3, lines 5-15), such as halo, sulfonyloxy...
applic; X= CHO

The problem to be solved may be considered as to provide an alternative synthesis to make risperidone.

None of the prior art documents suggest the use of an aldehyde as starting compound leading to the risperidone.

The subject matter of claims 1-9 satisfy the requirements of article 33.3 PCT.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

KINZEBACH, Werner
REISTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER
(GBR)
Sternwartstrasse 4
D-81679 München
ALEMANIA

PCT

NOTIFICACION DE TRANSMISION DEL REPORTE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

24.07.2003

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado

M/44048-PCT

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional

PCT/EP03/02157

Fecha Internacional de Presentación
(día/mes/año)

03.03.2003

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

05.03.2002

Solicitante

FERRER INTERNACIONAL S.A. y colaboradores.

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes, se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esta oficina.

4. RECORDATORIO

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Nombre y dirección postal de la IPEA/

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Empleado Autorizado

Krage, D
Teléfono No. +49 89 2399-7530

39
4

**TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)**

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado M/44048-PCT	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del Informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/EP03/02157	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 03.03.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 05.03.2002
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC C07D471/04		
Solicitante FERRER INTERNACIONAL S.A. y colaboradores		

1. Este Informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.
2. Este INFORME comprende un total de **4** hojas, inclusive esta portada
- ☐ Además se adjuntan ANEXOS al Informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base a este Informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas al PCT).

Estos anexos comprenden en total de hojas.

3. Este Informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

- I ☒ Base del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☐ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación Industrial
- IV ☐ Uniformidad deficiente de la invención
- V ☒ Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación Industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
- VI ☐ Ciertos documentos enumerados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 25.06.2003	Fecha de la preparación de este Informe 24.07.2003
Nombre y dirección postal de la IPEA/ Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx : 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Empleado Autorizado Samsam Bakhtlary, M Teléfono No. +49 89 2399-8558

Formulario PCT/IPEA/409 (hoja de portada) (Enero 1994)

40
47X

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/EP03/02157

I. Base para este reporte.

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se referencian en este reporte como "entregadas originalmente" y nos anexadas a este reporte ya que no contienen enmendaduras (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas

1 - 13 como se entregaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1 - 9 como se entregaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos anteriormente marcados estaban disponibles o fueron suministrados a esta oficina en el idioma en el que se entregó la solicitud internacional, a menos que se diga lo contrario en este punto. Estos elementos estaban disponibles o fueron entregados a esta oficina en el siguiente idioma _____ los cuales son

- ☐ El idioma de la traducción entregada para propósitos de la búsqueda internacional (Regla 23.1 (b)).
- ☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3 (b)).
- ☐ El idioma de la traducción entregada para propósitos del examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3

3. respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácidos divulgados en esta solicitud internacional, el examen preliminar internacional se realizó sobre la base de la secuencia:

- ☐ contenida en la solicitud en forma impresa
- ☐ entregada junto con la solicitud internacional en una forma legible en un computador
- ☐ suministrada subsiguientemente a esta oficina de forma escrita
- ☐ suministrada subsiguientemente a esta oficina en forma legible en un computador
- ☐ la declaración que la secuencia escrita suministrada no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional como se entregó ha sido suministrada
- ☐ La declaración que la información registrada en la forma legible a computador es idéntica a la secuencia escrita ha sido suministrada.

4. ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos:
- ☐ los dibujos, hojas:

5 ☐ Este informe ha sido admitido como si (algunas de) las enmendaduras no hubieran sido hechas, ya que se considera que estas van más allá de la divulgación preliminar, como se indica el Apartado Suplementario (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas enmiendas debe ser referenciada bajo el asunto 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, de ser necesarias:

Formulario PCT/IPEA/409 (Julio 1999)

41
62

INFORME DEL EXAMEN

PRELIMINAR INTERNACIONAL

No de Solicitud Internacional

PCT/EP03/02157

V. Declaración concluyente bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 1-9

No: Reivindicaciones

Nivel Inventivo (IS)

Si: Reivindicaciones 1-9

No: Reivindicaciones

Aplicabilidad Industrial (IA)

Si: Reivindicaciones 1-9

No: Reivindicaciones

2. CITAS Y EXPLICACIONES

Ver hoja aparte

u2
27**Re Asunto V**

Afirmación razonada bajo el artículo 35(2) respecto a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.

1. Arte previo

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: EP-A-0 198 132 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 1 de Octubre de 1986 (1986-10-01) citada en la solicitud.
- D2: EP-A-0 368 388 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 16 de Mayo de 1990 (1990-05-16)
- D3: EP-A-0 453 042 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 23 de Octubre de 1991 (1991-10-23)
- D4: WO 01 85731 A (RPG LIFE SCIENCES LTD; RADHAKRISHNAN TARUR VENKATASUB (IN); SATHE) 15 de Noviembre de 2001 (2001-11-15)

2. Novedad (artículo 33.2 PCT)

Ninguno de los documentos del arte previo divulga la síntesis de risperidona comenzando con un derivado del acetaldehído.

La materia de las reivindicaciones 1 – 9 satisface los requerimientos del artículo 33.2 del PCT.

3. Nivel inventivo (artículo 33.3 del PCT)

D1 puede ser considerado como el arte previo más cercano.

D1 divulga la síntesis de risperidona acoplando dos mitades heterocíclicas, la diferencia entre el arte previo y la solicitud es:

D1; X = grupo saliente (página 3, líneas 5 – 15), tal como halo, sulfonyloxilo...
solicitud; X = CHO

El problema a resolver puede considerarse como el proporcionar una síntesis alternativa para hacer risperidona.

Ninguno de los documentos del arte previo sugiere el uso de un aldehído como compuesto inicial que lleva a la risperidona.

La materia de las reivindicaciones 1-9 satisface los requerimientos del artículo 33.3 del PCT.

434

Example 1: (2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido
[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-acetaldehyde (II)

To a stirred mixture of 2.2 mL (25.22 mmoles) of oxalyl chloride in 70 mL of anhydrous methylene chloride at low temperature (-70°C to -50°C) and under inert atmosphere, 4.1 mL (57.78 mmoles) of dimethyl sulfoxide were added. Then, a solution of 5 g (24.02 mmoles) of 3-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (X) in 30 mL of methylene chloride was added. After 30 minutes, 14.6 mL (104.75 mmoles) of triethylamine were added and the mixture was warmed for 45 minutes at room temperature. 75 mL of water were poured and the organic phase was decanted. The aqueous phase was removed with methylene chloride. All the organic phases were dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and the solvent was evaporated to give 4.90 g (99%) of (2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-acetaldehyde (II) as an oily residue. The compound thus obtained was pure enough as to be used in the subsequent reaction step with no prior purification.

¹HNMR (CDCl₃), δ (ppm): 9.71 t, J=1.2 Hz, 1H, aldehyde; 3.93 t, J=6.0 Hz, 2H, CH₂-N; 3.66 d, J=1.2 Hz, 2H, CH₂CHO; 2.90 t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂C(N)=N; 2.22 s, 3H, CH₃; 2.00-1.85 m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂.

¹³CNMR (CDCl₃), δ (ppm): 198.59 CHO; 162.65 NCO; 160.69 N-C=N; 157.49 N-C=C; 113.25 C=C-N; 43.22, 41.31, 31.72 3xCH₂; 22.06, 19.36 CH₂CH₂CH₂CH₂; 21.80 CH₃.

acetate
✓

R_f (SiO₂/ethyl:methan 1-acetate, 9:1) = 0.2

44
X

aromatic; 112.53, 112.28 d, $J_{C-F}=25$ Hz, CH aromatic; 97.58-97.31 d, $J_{C-F}=27$ Hz, CH aromatic; 91.87 CH enamine; 48.16 CH₂; 42.55 CH₂; 34.43 CH; 31.29 CH₂; 29.69 CH₂; 22.19 CH₂; 22.07 CH₃; 19.38 CH₂;

5

acetate

R_f (SiO₂/ethyl:methanol-~~acetate~~, 9:1) = 0.21

R_f (SiO₂/chloroform:methanol, 9:1) = 0.50

10

①

Example 3: 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (I)

15

To a suspension of 1.39 g (3.42 mmol) of 3-{2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-vinyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

20

①

(III) in 22 mL of absolute ethanol and 1 mL of glacial acetic acid under stirring at room temperature and in a protective atmosphere, 0.254 g (4.04 mmol) of sodium cyanoborohydride in small portions was added for 1 hour. After 1.5 hour, the solvent was evaporated and the crude product obtained was dissolved in 250 mL of ethyl acetate.

25

The organic phase was successively washed with 50 mL of 1M aqueous sodium bicarbonate solution, 50 mL of water and 50 mL of saturated sodium chloride solution and dried over anhydrous magnesium sulphate. The resultant solution was filtered and the solvent was evaporated to yield 1.17 g of a residual solid (83%), which was diluted in methylene chloride and purified by column chromatography (silica gel). Elution of the column was with methylene chloride, methanol and triethylamine (95:5:1). The pure fractions were collected and the solvent was evaporated under reduced pressure to give 0.83 g (70.9%) of 3-{2-[4-(6-fluoro-

30

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

Patentanwälte

Reitstötter, Kinzebach & Part.

From the INTERNATIONAL BUREAU

Eing. 28 Mai 2003

Sternwartstr. 4

D-81679

München

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

KINZEBACH, Werner

Reitstötter, Kinzebach & Partner
(GBR)Patentanwälte, Sternwartstrasse 4
81679 München
Germany

Date of mailing (day/month/year)

14 May 2003 (14.05.03)

IMPORTANT NOTIFICATION

Applicant's or agent's file reference

M/44048-PCT

International application No.

PCT/EP03/02157

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

FERRER INTERNACIONAL, S.A. (for all designated States except US)

FOGUET, Rafael et al (for US)

International filing date : 03 March 2003 (03.03.03)

Priority date(s) claimed : 05 March 2002 (05.03.02)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 03 April 2003 (03.04.03)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,

EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,

LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT,

TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

☒ time limits for entry into the national phase - see updated Important Information (as of April 2002)

☒ confirmation of precautionary designations (if applicable)

☐ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.70

Authorized officer:

Frédéric SONTAG (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8381

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KINZEBACH, Werner
Reitstötter, Kinzebach & Partner
(GBR)
Patentanwälte, Sternwartstrasse 481679 München
Reitstötter Kinzebach & Part.

Eing. 28. Mai 2003

Date of mailing (day/month/year)

15 May 2003 (15.05.03)

Applicant's or agent's file reference

M/44048-PCT

International application No.

PCT/EP03/02157

International filing date (day/month/year)

03 March 2003 (03.03.03)

International publication date (day/month/year)

Not yet published

Priority date (day/month/year)

05 March 2002 (05.03.02)

Applicant

FERRER INTERNACIONAL, S.A. et al

Sternwartstr. 4 D-81679 München

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denotes a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority datePriority application No.Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

05 Marc 2002 (05.03.02)

ES 200200531

ES

13 May 2003 (13.05.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Patrick VILLECHAISE (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8385

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

KINZEBACH, Werner
Reitstötter, Kinzebach & Partner (GBR)
Patentanwälte, Sternwartstrasse 4
81678 München
ALLEMAGNEPatentanwälte
Reitstötter, Kinzebach & Part.

Eng. 22 Sep. 2003

6

Sternwartstr. 4 D-81678 München

IMPORTANT NOTICE

Date of mailing (day/month/year)

12 September 2003 (12.09.03)

Applicant's or agent's file reference
M/44048-PCTInternational application No.
PCT/EP03/02157International filing date (day/month/year)
03 March 2003 (03.03.03)Priority date (day/month/year)
05 March 2002 (05.03.02)

Applicant

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, NZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 12 September 2003 (12.09.03) under No. 03/074522

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.91.11

49
48

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 0405209 0000000

Folios: 48

Fecha (IMP): 2004-06-31 16:52:43

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA

Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Claudia M Neira

Fecha:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
FERRER INTERNACIONAL S.A.

Oficio N° 00033

ASUNTO:

Radicación N°	04-85289
Solicitud internacional	PCT/EP03/02157
Fecha inicio fase nacional	05/10/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	002

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia y traducción del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante ó en su defecto la declaración bajo la regla PCT 4.17 junto con su traducción. (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.
- El solicitante debe aclarar si los folios 44 y 45 corresponden a Modificaciones hechas a la solicitud originalmente presentada ó Anexos del Examen Preliminar Internacional; en cualquier caso deberá adjuntar su traducción.

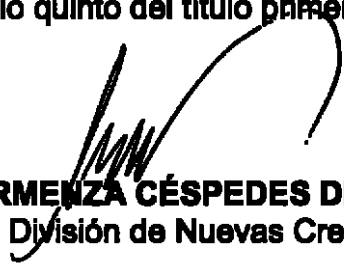
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

ST 50



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
_____ **1/ SET. 2004**

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 163
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia