BRIGARD&
CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

CARRERA 7 #71 -21 TORRE B - PISO 4
BOGOTA - COLOMBIA
TEL (571) 744 2200
FAX (571) 742 22 00- (571) 3214045
www.bc corn co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

As. 94.878 1111H 1111111111111111111111

No. 04-085289- -00006-0000
Fecha 2008-05-23 1619 15 Dep 2020 NUECREACIONI Tra 11 PATENTEIVII Eve. 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 5
Seæora
JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. 04-085289 - solicitud de patente de invención a favor de FERRER INTERNACIONAL S.A.

Respuesta a Oficio No. 4250 del 28 de marzo de 2008

CARLOS HUMBERTO PALACIO EASTMAN, portador de la tarjeta profesional No. 62154 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad FERRER INTERNACIONAL S.A., segUn lo acredita el documento de poder presentado ante esa Division, me permito dar respuesta a las observaciones de carÆcter tØcnicoy juridico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesiôn de la patente de acuerdo con la DecisiOn 486 segUn el concepto tØcnico No. 0253 notificado por fijaciOn en lista de fecha 28 de marzo de 2008.

En primer Iugar, sobre la observaciOn del Seæor Examinador en relaciOn a la falta de datos comparativos que demuestren el aporte de la presente invenciOn al estado de la tØcnica, respetuosamente solicitamos la revisiOn de los siguientes apartes de la descripciOn: PÆginas 1-2, Ultimo y primer pÆrrafo, respectivamente, Esquema 3 y PÆgina 7, as! como la especial atención a los argumentos del solicitante, mÆs adelante expuestos, sobre la superioridad de la invenciOn reclamada en referencia al arte previo. Todos estos, dan cuenta sobre el aporte de la invenciOn y sus ventajas comparativas sobre el estado de la tØcnica.

BRIGARD & CASTRO ABOGADOS S A. - NIT. 860.047.372-8

BRIGARD&

CASTRO PROPIEDAD INTELECTUAL

CARRERA 7 #71 21 TORRE B -PISO 4
BOGOTA -COLOMBIA
TEL (571) 744 2200
FAX: (571)7422200 (571) 3214045
www bc.com co

- 2-

Igualmente, en atención a la objeción de nivel inventivo realizada por el Seæor Examinador es deseo del solicitante realizar las siguientes precisiones:

Para empezar, debe hacerse claridad sobre las formulas de Dl, en dOnde el Ætomo de flUor se encuentra errOneamente posicionado en 5 del Benzisoxazol, debiendo estar en la posicion 6.

Asimismo, antes de relacionar nuestros argumentos en favor del nivel inventivo de la presente solicitud y para un mejor entendimiento de los procedimientos del antecedente Dl y de la presente invenciOn a continuaciOn se presentan unos esquemas sumarios de los mismos.

Esquema No. I

a)
0 0 0 0 0
R

x Ce-NrCH

0H

e-r

)H

e-N:ICCH3 0 3C N CH3

HB (X = 0-00-R)

b)

C?-N?ICH,0

118 (X = 0-00-R)

C)

C?-N?ICH3

x

IIB

Redn
10

0

ELOH
CH3 +

HO"--R

BRIGARD & CASTRO ABOGADOS S.A. -NIT. 860.047 372-8

BRIGARD&

CASTRO PROPIEDAD INTELECTUAL

Esquema No. 2

CARRERA 7 #71-21 TORRE B -PISO 4
BOGOTA -COLOMBIA

TEL (571) 744 22 00
FAX (571) 742 22 00 -(571) 3214045
www bc corn co

- 3

Dl
0 halogeno 0 halogeno
(?N
({

O-CO-R IHI O-CO-R IV I H-halógeno

O-S02-R O-S02-R Risperidona + HO-CO-R
1H0-S02-R
" N CM3
VB IIB

Presente solicitud r N
1’ Redn

Risperidona
IV 0

H - -
"

’CH3 +
III

101

H20

N’0"

_j:

IV

. S)N.LCH

= HN0

Inicialmente, afirma el Seæor Examinador que Dl enseæa la preparación de la Risperidona por reacciOn de IIB (donde X puede ser halogeno, aciloxi (O-CO-R) 0 sulfoniloxi (0-S02-R)) con IV; continua el Seæor Examinador, de manera equivocada al respetuoso entender del solicitante, afirmando que cuando X es aciloxi (O-CO-R), se puede obtener el correspondiente Æcido. (Ver la reacción a) del Esquema No.1). En opinion del solicitante, para un experto en la materia y dadas las grandes diferencias existentes, Dl no sugiere las reacciones de:
1) OxidaciOn de X a II; 2) CondensaciOn de II con IV y 3) ReducciOn Final a Risperidona, pudiØndose aislar o no la enamina intermedia Ill; todas estas objeto de la presente invenciOn. Contraria mente, en Dl los pasos presentados son:
1) HidrogenaciOn de VB a IIB; y 2) AlquilaciOn (no condensaciOn, pues las condensaciones son las reacciones que cursan con pØrdida de agua) de IIB con IV para dar Risperidona. (Ver Esquema No. 2).

Asi, se insiste una vez mÆs en la equivocaciOn referidaen tanto que en Dl cuando X es aciloxi su reducciôn de ninguna manera dana un aldehido; en cualquier caso,

BRIGARD & CASTRO ABOGADOS S.A. -NIT, 860.047.372-8

BRIGARD&
CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

CARRERA 7 #71 -21 TORRE B - PISO 4
BOGOTA - COLOMBIA

TEL. (571) 744 2200
FAX (571) 742 22 00 -(571) 3214045
www bc corn co

-4--

podria dar 2 alcoholes. (Ver la reacciôn b) del Esquema No. 1).

Por otro lado, el problema tØcnico objeto de la solicitud presentada, el cual es "Obtener Risperidona por medio de un procedimiento de preparación cumphendo las demandas de costos, seguridad y ecologla a travØs de pasos de sintesis sencillos y de alto rendimiento, con un producto final de alta calidad", a nuestro entender j que queda resuelto comparativamente con lo previamente divulgado en el estado de la tØcnica.
En efecto, nuestra invenciôn presenta las siguientes ventajas respecto de Dl:

a) Se obtiene la correspondiente amina (Risperidona) de una manera mØs selectiva porque en Dl se puede producir en competencia, la correspondiente reacción de eliminaciOn, e incluso la dialquilaciOn, de la amina nucleôfila IV (ver el la reacción C) del Esquema No. I). Nuestro procedimiento se caracteriza por una sencillez y simplificación del proceso de purificaciOn, que redunda en rendimiento y calidad superiores, lo que implica un costo inferior.

b) En nuestro procedimiento no se produce la ingente formación de sales, que presentan los mØtodos de Dl basados en la sustituciOn nucleOfila de haluros 0 de silatos, lo que redunda en un proceso mÆsecolôgico.

De esta manera, queda demostrado claramente el nivel inventivo de la presente
invención.

En cuÆnto al requerimiento realizado por el Seæor Examinador sobre Pa aplicabilidad industrial de la presente invenciOn y dado que es ampliamente conocido que este tipo de compuestos qulmicos pueden producirse a gran escala a nivel industrial no es clara para el solicitante la objeciOn formulada.

En vista de todo lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos presentados, ya que, como ha demostrado el solicitante, cumple con los requisitos de nivel

BRIGARD & CASTRO ABOGADOS SA - NIT. 860.047.372-8

BRIGARD&
CASTRO
PROPPEDAD INTEP.ECTUAI.

CARRERA 7 #71 -21 TORRE B - PISO 4
BOGOTA - COLOMBIA

TEL (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00 -(571) 3214045
w.bc.com co

- 5

inventivo y aplicabilidad industrial de la Decision 486, superando asI todas objeciones anteriormente formuladas.

De la Seæora Jefe,

Atentamente,

/CA
LOS

HUMBERTO PALAçIO E.

’ C.C. No. 79.311.882 de Bogota Cra. 7 No.71-21, Torre B, Piso4

Bogota, 21 de mayo de 2008

MXBG

Anexos

BRIGARD & CASTRO ABOGADOS S.A. - NIT. 860.047.372-8

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau i INiiiiui ii iiiii liii 111111 liii iii iii

(43) International Publication Date (10) International Publication Number
15 November 2001 (15.11.2001) PCT WO 01/85731 Al

(51) International Patent Classification7: C07D 471/04, (74) Agents: DEPENNING, Robert, G. et al.; DePenning & 498/04 DePenning, Alaknanda, 16 Nepean SeaRoad, Mumbai 400 036 W.

(21) International Application Number: PCT/IN00/00053

(22) International Filing Date: 5 May 2000 (05.05.2000)

(25) Filing Language:

(26) Publication Language:

(81) Designated States (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BO, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, Fl, GB, GD, GE, OH, GM, HR, HU, D, IL, IN, IS, JP, KB, KG, K!’, KR, KZ, LC, LK, LR, IS, IT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SO, ST, SK, SL, TJ, TM, TR, IT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
(71) Applicant (for all designated Slates except US): RPG LIFE SCIENCES LIMITED [IN/IN]; 21, D Sukhadvala, Mumbai 400 001, Maharashtra (IN).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): RADHAKRISH-NAN, Tarur, Venkatasubramanian [IN/IN]; RPG Life Sciences Limited, 25 MDC Land, Thane-Belapur Road, Navi Mumbai 400 705, Maharashtra (IN). SATHE, Dhananjay, Govind [IN/IN]; RPG Life Sciences Limited,
25 MDC Land, Thane-Belapur Road, Navi Mumbai 400 705, Maharashtra W. SURYAVANSHI, Chandrakant, Vasautrao [IN/IN]; RPG Life Sciences Limited, 25 MIDC Land, Thane-Belapur Road, Navi Mumbai 400 705, Maharashtra (IN).

Designated States (regional): ARJPO patent (OH, GM, KB, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, Ti, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, Fl, FR, GB, OR, TB, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, Bi, CF, CG, Cl, CM, GA, ON, OW, ML, MR, NB, SN, TD, TO).

Published:

- with internationalsearch report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes andAbbreviations"appearing at the begin-
ning ofeach regular issue ofthe PCi’ Gazette,

(54) Title: A PROCESS FOR THE PREPARATION OF ANTI-PSCHOTIC 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-pipelidinyi]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2,.a]pyrimidin.4one

CH3

(IIB)

English

English

0

14

F

rN

en 3

(57) Abstract: A process for the preparation of 3-substituted ethyl-6,7,8,9-teahydro-2.methyl.4}{.pyrido[1,2,a]pyriminone of formula (UB) where X may be halo, acyloxy, or sulfonyloxy such as tosyloxy or mesyloxy, an intermediate in the synthesis of the anti-psychotic risperidone. The process comprises hydrogenation of 3-substituted ethyl-2-methyl-4H-pyrido[1,2,-a]pyrimjdin.4.one in aqueous inorganic acid medium at atmospheric to 60 psi at 0-100 °C in the presence of a metal catalyst and the product is iso-lated. A process for the preparation of risperidone of formula (I) comprising condensation of 3-substituted ethyl-6,7,8,9-tetrahy-

dro-2-methyl-4H-pyrido[l,2,-a]pyrimidin-4-one with 6 fluoro-3-(4-piperidinyl).1, 2-benzosoxazolein water in the presence of an inorganic base at 25 - 100 °C and the product is isolated.

WO 01/85731 PCTIINOO/00053
11

being high, the neutralisation of the acid by-product formed during the condensation is fast by the inorganic base in solution form. This prevents degradation of nsperidone by the acid by-product and also results in high yields (66 - 72%) and purity (-.99%) thereof, thereby making the process efficient and economical The process ofthe invention does not use organic
bases and is inexpensive. The reaction medium being aqueous, quenching
with water or extraction with organic solvents is unnecessary for isolation of
risperidone. The isolation procedure involves a single step ie filtration and is
therefore simple, less cumbersome and less time-consuming when compared
to the prior art methods. The process eliminates use of hazardous solvents
(Th and pollution of the environment caused thereby and is safe. The use of water as medium instead of organic solvents is inexpensive and economical
and eliminates solvent recovery/disposal/treatment problems as in the prior
art. Due to the above reasons, the process of the invention is commercially
feasible.

The following experimental examples are illustrative of the
invention but not limitative ofthe scope thereof.

Example 1
Preparation of 3chIoroethy1)-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrldo[1,2,-ajpyrimidln-4-one of the formula II A:-
To a 500 nil hydrogenation flask was charged 3-(2-chloroethyl)- 2-methyl-4H-pyrido[l,2,-a]pyriniidin-4-one (20.0 g, 99% pure by HPLC analysis), water (50.0 nil), 30% H (10.0 nil) and 10% Pd/C (2.0 g). The contents ofthe flask were reduced with hydrogen gas at pressure 25 psi under agitation for 6 hours at 30°C. The catalyst in the reaction mixture was filtered through Whatmann 1 filter paper. The filtrate free from catalyst was basiæed

* WO 01/85731 PCTILNOO/00053

12

by addition of 45% caustic soda lye (6.0 ml). The product was filtered and
dried.

The product obtained was characterised by Nuclear Magnetic
Resonance (NMR) Spectrosopy as follows:
’H NMR (60 MHz), CDC13: 83.7 (in, 4H); 82.9 (t, J 6Hz, 2H); 8 2.3 (s, 3H); 3 1.8(m,61D.

Purity = 99% [when analysed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC)]

Example 2

Preparation of 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yf)-1-pipendinyl]ethylj-6,7,8,9-tetrahydro-2-rnethyl-4H-pyndo[1,2,-aJ pyrimidin-4.one(Rfsperi4Qjteof.thiilj):IJ
To a 10. L flask was charged the tetrahydro pyridopyrmmidine
(666.0 g) of Example 1, water (3330.0 nil) and 6-fluoro-3.(4-piperidinyl)- 1,2-benzisoxazol (639.0 g) and sodium carbonate (1152.0 g). The contents of the flask were heated to 85 90°C and stirred for 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered. The product was purified by crystallisation from DMF.
The product was characterised by NMR spectroscopic studies as
follows:

’H NMR (6OIvfHz,CDC13): 67.5-7.9 (in, 1H); 8 6.8 - 7.45 (m, 2H), 63.84 (in, 2H); 62.45-3.5 (in, 1IH); 32.35 (s, 3H); 3 1.65 - 2.25 (in, 8H).

Purity = 99% (when analysed by HPLC)

WO 01/85731 PCTIINOO/00053
13

Example 3
Preparation of 3-12-14-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-y1)-1-.piperidinyl ethylj-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2,-aJ pyrimidin-4one
(Risperidone of the formula I) by one-pot reaction: -
The filtrate free from catalyst of Example I was neutralised by
addition of 45% caustic soda lye (5.5 ml) in a 250 ml flask. To it were
charged 6-fluoro-3-(4-pipendinyl)-1,2-benzisoxazole (19.2 g) and sodium
fl carbonate (34.6 g). The reaction mixture was heated.to 85 - 90°C for 4 hours under stirring, cooled to room temperature and filtered. The cake was
purified by crystallization from DMF.
The product was characterized by NMR spectroscopic studies as
follows:

’HNMR(6OMHz, CDC13): 67.5-7.9(m, 1H); 66.8-7.45(m,2H); 63.8-4
(ni, 2H); 3 2.45 - 3.5 (in, 1 1H); 6 2.35 (s, 3H); 8 1.65 - 2.25 (in, 8H). SYi1d Sung (72%)
Purity = 99% (when analysed by HPLC)

WO 01/85731 PCTILNOOI00053

()

14

CLAIMS

1) A process for the preparation of 3-substituted ethyl-6,78,9-
tetrahydro-2-rnethyl-4H-pyrido[1,2,-a]pyrimidiii-4-one ofthe formula IM:

where X may be halo, acy1ocy, or sulfonyloxy such as tosyloxy or mesyloxy, comprising hydrogenation of 3-substituted ethyl-2.methyl4H-pyrido[1,2,- aJpyriniidin-4-one ofthe formulaVB:

cxCH
Formula VB

in aqueous inorganic acid medium at atmospheric to 60 psi at. 0-100°C in the presence of ametal catalyst followed by isolation ofthe resulting product.
2) A process as claimed in claim 1, wherein X is chioro.
3) A process as claimed in claim 1 or 2, wherein the hydrogenation
is carried out at pressure of 25 psi.
4) A process as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein the
inorganic acid is hydrochloric acid.
5) A process as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein the
hydrogenation is carried out at 25-40°C.
6) A process as claimed in any one of claims 1 to 5, wherein the
metal catalyst is palladium supported on activated carbon.

WO 01/85731 PCT/LNOO/00053

0

bg

7) A process for the preparation of 3-substituted ethyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[l,2,-a]pyrimidin-4-one ofthe formula IM:

CX3N CH

Formula IM

where X may be halo, acyloxy, or suifonyloxy such as tosyloxy or mesyloxy, substantially as herein described particularly with reference to Example 1.
8) A process for the preparation of anti-psychotic 3-{2-[4-(6-fluoro-l,2-benzisoxazol-3-yl)-l-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyiido[l,2,-a]pyriniidin-4-one, commonly known as risperidone ofthe formula I:

CLX3

Formula I

F

comprising condensation of 3-substituted ethyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[12,-ajpyrimidin-4-one ofthe formula JIB:

Formula JIB

where X may be halo, acyloxy or sulfonyloxy such as tosyloxy or mesyloxy,

1

WO 01/85731 PCTILNOO/00053

- 09

HN
Formula W

in water in the presence of an inorganic base at 25 - 100°C followed by isolation ofthe resulting product.
9) A process as claimed in claim 8, wherein X is chioro.
10) A process as claimed in claim 8 or 9, wherein the inorganic base
is sodium carbonate.

11) A process as claimed in any one of claims 8 to 10, wherein the
condensation is carried out at. 60-90°C.
12) A process as claimed in any one of claims 8 to 11, wherein the
purification during isolation is carried out by crystallisation fron DMF.
13) A process. for the preparation of anti-psychotic 3-[2-[4-(6-
fluoro- 172 -benzisoxazol-3-yl)- l-piperidiny1ethyl]6,7,8,9.tetrahydro2 niethyl-4H-pyrido[l,2,-a}pyrimidin-4-one, commonly known as risperidone ofthe formula l: _ft

F

jLH3
Fonnula I

substantially as herein described particularly with reference to Examples 2

c…0

(19) DJO) Europalsches Patentamt

European Patent Office Dli 1111111111 iii lI Ill Uill 1111111 lii ifilUffil

Office europØen des brevets (11) EP 1 280 804 BI

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention (51) mt Cl,7: C07D 471/04, C07D 498/04
of the grant of the patent:
14.04.2004 Bulletin 2004/16 (86) International application number:
PCT/1N20001000053
(21) Application number: 00940737.0
(87) International publication number:
(22) Date of filing: 05.05.2000 WO 2001/085731 (15.11.2001 Gazette 2001/46)

(54) A PROCESS FOR THE PREPARATION OF ANTI-PSYCHOTIC 3-2-446-FLUORO-1,2-BENZISOXAZOL-3-YL)-1 -PIPERIDINYLJETHYLJ-6,7,8,9-TETRAHYDRO-2-ME THYL-4H-PYRIDO I,2,-AJPYRIMIDIN-4-ONE

(%) VERFAI-IREN ZUR HERSTELLUNG VON ANTIPSYCHOTISCHEM 3-[2-[4-(6-FLUORO-1,2-BENZISOXAZOL-3-YL)-1 -PIPERIDINYL]ETHYLJ-6,7,8,9-TETRAHYDRO-2
- METHYL-4H-PYRIDO[1,2-A]PYRIMIDIN-4-ON

PROCEDE DE PREPARATION DE 3- 2-

4-(6-FLUORO-1,2-BENZISOXAZOL-3-YL)-1 -PIPERI DINYL)ETHYLJ-6,7,8,9-TETRAHYDRO-2-MET HYL-41-1-PYRIDO I,2,-A]PYRIMIDIN-4-ONE ANTIPSYCHOTIQUE

(84) Designated Contracting States: SATHE, Dhananjay Govind,
AT BE CH CV DE DK ES Fl FR GB GR IE IT LI LU RPG Life Sciences Limited
MC NL PT SE Navi Mumbai 400 705, Maharashtra (IN)
SURVAVANSHI, Chandrakant V.,
(43) Date of publication of application: RPG Life Sciences Ltd
05.02.2003 Bulletin 2003/06 Navi Mumbal 400 705, Maharashtra (IN)

(73) Proprietor: RPG Life Sciences Limited (74) Representative: Allard, Susan Joyce et al
WorIl, Mumbal 400025, Maharashtra (IN) BOULT WADE TENNANT,
Verulam Gardens

(72) Inventors: 70 Gray’s Inn Road
RADHAKRISHNAN, Tarur V., London WCIX 8BT (GB)
RPG Life Sciences Ltd.

Navi Mumbal 400 705, Maharashtra (IN) (56) References cited:
EP-A2. 0 196 132 ES-Al-2 050 069
ES-Al- 2 074 966 US-A- 4 957 916

II.
0
CID
0

0064 Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in

a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) Eurooean Patent Convention).

EP 1 280 804 BI
Description
[0001] The above compound is commonly known as risperidone and is of the formula I:

F

10

a

N
- - 1

?0;
’N CH3
15 Formula 1’

[0002] Risperidone elicits its action by antagonising serotonine. Risperidone is a highly potent drug used in the treat-
ment of schizophrenic states and also shows broader applications in other areas of psychosis.
20 Background Art
[0003] Risperidone of the formula I is known to be prepared by the condensation of 3-(2-chloroethyl)-6,7,8,9-tetrahy-
dro-2-methyl-4H-pyrido [1,2-alpyrimidin-4-one of the formula HA:

25

30
nu

Formula hA

35

with 4-(2,4-difluorobenzoyl) piperidine of the formula Ill:

40

HNII211il..

45 F

Formula Ill

50 in organic solvent such as methylene dichloride, acetonitrile, N,N-dimethyl formamide (DMF) or N-methyl pyrrolidone in the presence of an inorganic base such as sodium hydroxide, carbonate or bicarbonate at 50-100°C, followed by oximation and cyclisation (Spanish Patent No 2,050,069).

[0004] Inorganic bases used in the above reaction being sparingly soluble in organic solvent used as medium for

the reaction, they may not neutralise the acid by-product fast with the result that the neutralisation may be sluggish. 55 Due to the slow removal of the acid by-product from the reaction mixture, there are chances of decomposition of the condensation product, thereby reducing the yield and purity thereof. The yield of condensation product obtained by this condensation process is low of the order of 63.1%. This process is therefore inefficient and uneconomical. The
medium for the condensation being organic, isolation of the condensation product is to be carried out by quenching

EP 1 280 804 BI

en presence d’un cataiyseur mØtaliique, suivie d’une isolation du produit resultant.

2. ProcØdØ selon la revendication 1, dans lequel X est un atome de chiore.

5 3. ProcØdC scion i’une des revendications I ou 2, dans lequel i’hydrogenation est effectuØe une pression de 172,37
kPa (25 psi).

4. ProcØdØ scion I’une quelconque des revendications I 3, dans lequel i’acide inorganique est de i’acide chiorhy-
drique.
10

5. ProcØdØ scion I’une quelconque des revendications 4, dans lequel i’hydrogØnation est effectuØe entre 25 et
40°C.

6. ProcØdØ scion rune quelconque des revendications 1 5, dans lequel Ic catalyseur mØtaiiique est supportØ sur
15 du charbon actif.

7. ProcØdØ pour la preparation de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yi)-1 -pipØridinyi]Cthyij-6,7,8,9-tØtrahydro-
2-methyi-4H-pyrido[1,2,-a]pyridin-4-one antipsychotique, gØnØraiement connu en tant que rispCridone de formule

20

25

30

35

fTh

40

45

50

55

Formule I

F

comprenant une condensation d’Øthyie-6,7,8,9-tØtrahydro-2-methyie-4H.pyrido[1,2,-ajpyrimidin-4-one 3-substitu6
de forniuie 116:

aNICH3

flł.x

Formule IIB

oCi X peut Œtreun atome d’haiogene, un groupe acyioxy ou un groupe suifonyloxy tel qu’un groupe tosyioxy ou mØsyioxy, avec un 6-fluoro-3-(4-pip6ridinyl)-1,2-benzisoxazoie de formuie IV:

A

p

- SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO DIVISIoN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04-085289
Clasificación Internacional (IPC): A61K311519
Concepto TØcnico No. 01972

Patente de lnvención E Patente de Modelo de Utilidad El

Via Nacional El

Via PCT (fase nacional) El Cap.l El Cap. II []
No. Sol. Internacional PCT/EP003/021 57
Fecha de PresentaciOn Internal. 03 de Marzo de 2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el articulo 48 de la Decision 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. DescripciOn: Folios: 16 a 28 y32 como se radicO inicialmente
Folios: 43 a 44 y 55 a 58 modificados

1.2. Reivindicaciones: Folios 29 a 31. como se radicó inicialmente

1.3. Prioridad: Folios: 1
05 de Marzo de 2002, ES, ES200200531

1.4. ResDuesta del Solicitante: Folios: 78 a 82

2. AnÆlisis de laPrioridad

La fecha de prioridad del 05 de Marzo de 2002 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.
3. Objeto de la invenciôn

TItulo de la solicitud: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LA 3-{2-(446-
FLUOROBENZO [d] ISOXAZOL-3-IL)-PIPERIDIN-1 -IL-ETIL}.2-METIL-
6,7,8,9-TETRAHIDRO-4H-PIRIDO-[1,2a] PIRIMIDIN-4-ONA" Folio 1.

El objeto de la presente solicitud de patente de invenciOn consiste en el procedimiento para la obtenciOn del compuesto de fOrmula I:

- N CH3

I

- Risperidona

Reivindicación 1-4, 7-9: Procedimiento
Reivindicaciôn 5: Enamina de formula iii
ReivindicaciOn 6: Aldehido de fOrmula II

El problema planteado en esta solicitud es obtener risperidona por medio de un procedimiento de preparaciOn cumpliendo las demandas de costos, seguridad y ecologla a travØs de pasos de sintesis sencillos y de alto rendimiento, con un producto final de alta calidad.

Para solucionar este problema tØcnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento de obtenciOn de risperidona a partir de la condensación de un
aldehido, produciendo la enamina intermedia para su posterior reducciOn.

Clasificación lnternacional de Patentes (IPC): A61K311519; A61P25/18;
C07B61/00; C07D471/04; A611<31/519; C071361/00; C07D471 /00

4. De la solicitud de Patente (segUn el caso)

4.1. DescriDciOn (articulo 28 D. 486)
1Th El solicitante mediante procesos comparativos con los previamente divulgados demuestra su aporte al estado de la tØcnica y el efecto superior
alcanzado; a travØs de pasos de sintesis sencillos con mayor rendimiento.

4.2. Reivindicaciones (articulo 300486)
El capitulo reivindicatorio se encuentra suficientemente sustentado por la
descripciOn, cumpliendo con los requisitos establecidos en el art. 30 de la
DecisiOn 486.

5. DeterminaciOn del Estado de la TØcnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la TØcnica es:

Fecha de presentaciOn de la solicitud prioritaria: 05 de Marzo de 2002

Considerando que la fecha de presentaciOn de la primera solicitud de patente de la
’Th cual se reivindica prioridad es: 05/03/2002, no se encontraron documentos que presenten el proceso de obtenciOn de risperidona a partir de un aldehido con un
intermedio enamina.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:
En Dl, en la publicaciOn inicial se encuentra en la estructura qulmica
errOneamente el Nor, sin embargo en el documento final de patente se
corrigieron las estructuras. El nombre qulmico en Dl corresponde con la estructura de risperidona, en lo cual se basO el concepto tØcnico 0253. Se anexa documento de patente resultado de la publicaciOn WO/2001/85731 con
las estructuras corregidas. (Ver folios 83-92)
La reducciOn de un aldehido puede producir un alcohol, sin embargo la

reducciOn sugerida por Dl plantea un metileno adicional en la estructura.(Ver folios 87-89)
7. AnÆlisisde patentabilidad (artIculo 14 D486)

7.1 Nivel inventivo (articulo18 0486)

No se encontró dentro del estado de la tØcnica, tal como lo estipulado en el numeral 10, documento alguno que afecte el nivel inventivo y que sugiera los compuestos de la solicitud presentada en el proceso de obtenciOn de risperidona
La solicitud presentada posee nivel inventivo de acuerdo a 10 estipulado en el art. 18 de la Decision 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina.
El solicitante obtiene una mejora en los rendimientos de risperidona en comparaciOn con Dl. La solicitud presentada obtiene rendimientos del 83%
en comparaciOn con Dl con un 72%, a travØs de pasos sencillos en un menor tiempo (Ver ejemplo 3 solicitud presentada-Verfolios 27-28 y ejemplos 2-3-DI-Ver folios 85-86)

El problema tØcnico objetivo de la solicitud presentada el cual es "obtener risperidona por medio de un procedimiento de preparación cumpliendo las demandas de costos, seguridad y ecologia a travØs de pasos de sIntesis sencillos y de alto rendimiento, con un producto final de alta calidad", queda resuelto comparativamente con lo previamente divulgado en el estado de la tØcnica, demostrando nivel inventivo.

() 7.2. AłlicaciOn industrial (artIcu!619 D 486)

El proceso de la solicitud presentada posee aplicabilidad industrial, pues se obtienen mayores rendimientos para la obtenciOn de risperidona a una escala superior.

8. Conclusion:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda Conceder las reivindicaciones: 1 a 9 (Folios: 29-31).

Bogota, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 01972 EXAMINADOR TECNICO
COdigo No. 202070

f?
Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

RESOLUCION Nt 3 2 3 4 0

Por la cual se otorga una patente de invenciôn

CERTIFICADO. 024

Rad. PCT/ 04-85289

EL SUPERINTENDENTE DE INDLISTRIA V COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el articulo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que la solicitud internacional PCT/EP 03/02157 de fecha 03 de marzo del 2003, correspondiente a la patente de invenciOn titulada "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LA 3-{2-[4-(6-FLUOR0BENZO [d] ISOXAZOL-3-lL)-PIPERIDIN-1 -ILJ-ETIL)-2-METIL-6,7,8,9-TETRAHIDRO-4H-PIRIDO-[1,2-a] PIRIMIDIN-4-ONA", fue radicada en esta Superintendencia el 31 de agosto del 2004 bajo el nUmero 04085289, para los efectos de que se dØ comienzo a la fase nacional, en virtud del Tratado de Cooperaciôn en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 561 del 28 de febrero del 2006, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los tØrminos del articulo 45 de la DecisiOn 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carÆctertØcnico visibles a folios 69 a 77 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta DecisiOn, para la concesiOn de la patente.

GUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el nUmero 04-085289-00006-0000 del 23 de mayo del 2008, atendiO oportunamente el requerimiento formulado, presentando las aclaraciones correspondientes en relaciOn con las observaciones de carÆctertØcnico efectuadas en el examen de fondo.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el articulo 14 de la Decision 486 expedida por la ComisiOn de La Comunidad Andina se otorgarÆnpatentes "...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnologia, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones I a 9 contenidas en los folios 29 a 31, razOn por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio solicitado.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7y 10
Sede CAN: Tr, 40A No. 38.50 Conmutador: 3820840
Fax: 382 26 95. Linea 9800-910 165
Web: www.sic gov.co e-mail: infosic.pov.co
Bogota D.C. -Colombia

f7-

(J’-)

7?

Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

REPUBUCA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

Rad. PCT/ 04-85289

RESOLUCION N!3 2 3 4 0

Por la cual se otorga una patente de invenciOn

CERTIFICADO 024

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar el privilegio de patente de invenciôn a la solicitud que entrO en fase nacional en vutud del Tratado de CooperaciOn en Materia de Patentes (PCT), para la creaciOn denominada:

"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"

Clasificación IPC: A 61 K 31/519.

Reivindicación(es): I a 9 Folio(s): 29 a 31.

Titular(es): FERRER INTERNACIONAL S.A.

Domicilio(s): Barcelona, Espana.

Inventor(es): Rafael Foguet, Jorge Ramentol, Diego FernÆndez-Cano, Miguel P. Armengol, Francesc X. Camps, Juan Sallares, InØs Petschen, Mireia
Pasto y Esther Gordo.

Prioridad N°: ES 200200531 Fecha: 05 de marzo del 2002 Pals: ES.

Solicitud Intemacional N°: PCT/EP 03/02157 Fecha: 03 de marzo del 2003.

Vigente desde: 03 de marzo del 2003 Hasta: 03 de marzo del 2023

Sede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 3820840
Fax: 38226 95. Linea 9800-910 165
Web: www.sic.pov.co e-mail: info5sic.pov.co
Bogota D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUP ER INTEND EN CIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

/ SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

RESOLUCION 13 23 4

Por la cual se otorga una patente de invenciôn

CERTIFICADO 024

Rad. PCT/ 04-85289

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrÆlos derechos y las obligaciones establecidos en la DecisiOn 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina y demÆs disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberÆcancelar la tasa anual de marttenimiento conforme lo dispone el artIculo 80 de la referida norma comunitaria.

(f ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia autØntica de esta resolución y el certificado

de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resoluciôn al doctor Carlos
Humberto Palacio Eastman, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de
Ferrer Internacional S.A., entregÆndolecopia de la misma, advirtiØndole que contra ella
procede el recurso de reposicion ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual
podrÆ haceruso al momento de la notificaciOn personal o dentro de los 5 dIas hÆbiles

jguientes a ella. MITZ 1FaB’cO rc. VALCt D
jp C(4CEPt3
,E DEi1CiL0S DU!N1S1RAT11
NOTIFIQUESE V CUMPLASE
Dada en Bogota, D.C., a los 29 AGO. 2008

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA V COME - -

G

Doctor
CARLOS HUMBERTO PALACIO EASTMAN
Carrera 7 No 71 21, Torre B, Piso 4.
gotÆD.C.

202021

AVO VALBUENA QUIfJONES

Sede Centro: Carrera 13 No. 27.00 Pisos 2, 5. 7y 10 Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 3820840 Fax: 382 26 95. Linea 9800-910 165
Web: www.sic.apv.co e-mail: infoisic.pov Co Bogota D.C. -Colombia