

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4
BOGOTÁ 8, C SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Teléfono: (57-1) 347 3611
8650
4814
9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.



No. 05-097869- -00005-0000

Fecha: 2009-07-23 16:55:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05097869

Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"MÉTODO PARA PREPARAR SALES DE ADICIÓN DE ÁCIDOS DE
COMPUESTOS POLIÁCIDOS BÁSICOS"

Solicitante : KOWA CO., LTD.

Clase : A61K 031/496, A61P 001/000, A61P 003/006, A61P 009/000, A61P
009/010, A61P 013/012, A61P 035/000, A61P 043/000, C07D 401/012,
C07D 417/012

Fecha de solicitud : Septiembre 27 de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 4666 notificado por fijación en lista del 24 de Abril de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 4666 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

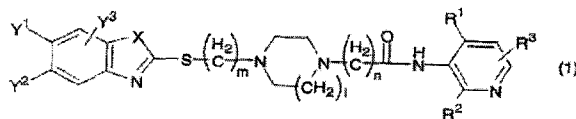
3. Claridad del capítulo reivindicatorio y descriptivo:

3.1 Con el fin de atender las observaciones realizadas en cuanto a la claridad del capítulo reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, presento un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se tuvieron en cuenta las objeciones hechas por su Despacho, realizando los siguientes cambios:

3.1.1 Las anteriores reivindicaciones independientes 14 y 15 (nuevas reivindicaciones 9 y 10) se vuelven reivindicaciones dependientes de la nueva reivindicación 1.

278

749



IPC: C07D 401/12, C07D 413/12, 417/12, A61K 31/496

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

No se encuentran sustentadas todas las sales ácidas de piridina mediante ejemplos que representen la mejor forma de realizar la invención y que con todas se obtienen las mismas eventuales ventajas técnicas.

La reivindicaciones 2 a 8 se encuentran caracterizadas por los compuestos empleados en la reacción, sin encontrarse los diferentes elementos que caracterizan un proceso de preparación.

Las reivindicaciones 9 y 10 se encuentran de forma independiente de la reivindicación 1, siendo el resultado a alcanzar con el método de preparación. No es clara la dependencia.

7. Determinación del Estado de la Técnica

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

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 28 de Febrero de 2003

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 28/02/2003 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

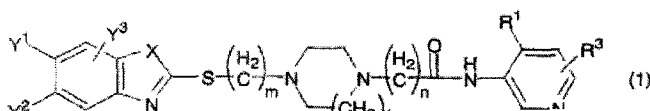
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP 0987254	Novel cyclic diamine compounds and medicine containing the same	22/03/2000
D2	WO 00/32593	Method of producing paroxetine hydrochloride	08/06/2000

8. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

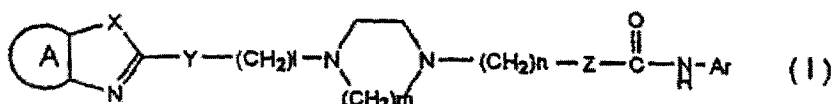
- 1) Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 1 se encuentra caracterizada por el método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina representado por la siguiente fórmula (2) o un aducto de agua de la sal de adición del ácido mencionada, la cual es caracterizada por la reacción del derivado de piperazina con una sal ácida de piridina;



2) Respecto al estado de la Técnica:

D1 divulga previamente compuestos novedosos de diamina cíclica, representado por la fórmula I o sus sales o sus solvatos. (Ver resumen)



En el proceso de preparación el compuesto de fórmula (I) puede ser convertido a sales de adición por los métodos comunes. También puede ser preparado como solvato(s) con un solvente para la reacción o para la recristalización especialmente como hidrato. (Ver página 18, líneas 35-40)

Ejemplos de las sales de adición del compuesto (I) son sales inorgánicas como clorhidrato, sulfato, nitrato y fosfato y sales orgánicas ácidas como metanosulfonato, maleato, fumarato y citrato. (Ver página 11, líneas 53-55-**D1**)

El proceso de reacción del ejemplo 32 presenta la obtención del diclorhidrato de 2-[4-[2-(benzimidazol-2-il-tio)etil]piperazin-1-il-]N-[2,4-bis(metiltio)-6metil-3-piridil]acetamida (Ver página 56, líneas 24-40).

D2 enseña previamente un método de producción de clorhidrato de paroxetina que evita la formación de impurezas causadas por el uso de ácidos minerales fuertes para la formación de sales (Ver resumen)

D2 además divulga que la invención provee una fuente de cloruro de hidrógeno sólida, conveniente, barata y suave sin el empleo de instalaciones de manejo de gases tóxicos bajo condiciones leves; para lo cual se trata con el clorhidrato de una amina, donde por ejemplo se puede usar clorhidrato de piridina (Ver página 3, líneas 10-36) (Ver reivindicaciones 1 y 7)

1) Estado de la Técnica más cercano: **D1**

La solicitud se diferencia de **D1** en el empleo de clorhidrato de piridina como fuente del anión en el proceso de preparación. En **D1** se anticipan otras sales de adición empleando como fuente el anión sulfato, maleato y ácidotrifluoroacético, entre otros.

En la solicitud presentada entre otros los productos finales son sales de clorhidrato, disulfato, monosulfato y dimaleato (Ver folios 131-137)

La solicitud se diferencia con **D2**, en el compuesto de piperidina el cual presenta una estructura química diferente al de la solicitud presentada.

El efecto técnico logrado es adicionar fácilmente un número deseado de moles de un ácido a un compuesto poliacídico básico, para obtener cristales más estables y con menos impurezas. ya se encontraba, previamente divulgado en el estado de la técnica para compuestos con anillos heteroaromáticos de nitrógeno, a partir de una sal ácida de una amina como piridina (**D2**)

El Problema Técnico Objetivo fundamental el cual es "proveer un método de

de agua que tiene un sitio (s) básico más fuerte que la piridina", queda plenamente resuelto con los procesos de las anterioridades encontradas, pues es evidente para el experto en la materia que con los documentos **D1** y **D2**, se obtendría el proceso de la solicitud presentada; por lo tanto carece de nivel inventivo.

El solicitante aplica los conocimientos previos de **D2** para obtener las sales de los compuestos de la solicitud presentada, previamente divulgados en **D1**; empleando una sal ácida de piridina.

El empleo de la fuente de anión diferente, es evidente para el experto en la materia partiendo de una amina tal como clorhidrato de piridina a la luz de **D2** y su correspondiente aducto de agua para aumentar su solubilidad, de forma tal que la solicitud carece de altura inventiva.

El efecto técnico se considera esperado para el experto de la técnica, pues la adición de un número deseado de moles de un ácido a un compuesto poliacídico básico, para obtener cristales más estables y con menos impurezas, ya se encontraba, previamente divulgado en el estado de la técnica para compuestos con anillos heteroaromáticos de nitrógeno, a partir de una sal ácida de una amina como piridina (**D2**)

El proceso de preparación se deriva de forma evidente del estado de la técnica, siendo obvio para el experto en la materia, emplear otra fuente del anión clorhidrato y reemplazarlo por sulfato, nítrico, fosfórico, entre otros, usando piridina.

De manera tal que la solicitud en sus reivindicaciones 1 a 10 carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 0987254	1-10	Nivel Inventivo
D2	WO 00/32593	1-10	Nivel Inventivo

10. Respuesta a los argumentos del solicitante

En cuanto al empleo del clorhidrato de piridina como fuente de aniones, como el solicitante lo expresa en el Folio 235 de la solicitud presentada; en el análisis de nivel inventivo arriba descrito, se presenta que el compuesto ya se encontraba previamente divulgado, para obtener cristales de las sales de compuestos de nitrógeno de forma más estable, con menos impurezas y mayor efectividad.

En cuanto al problema planteado por el solicitante *como es seleccionar un ingrediente farmacéutico (cristal) para cumplir con la condición más preferida* (Ver Folio 235), muy respetuosamente se le sugiere referirse al problema planteado sobre el objeto de la solicitud cómo es un método de preparación para obtener cristales más puros y estables.

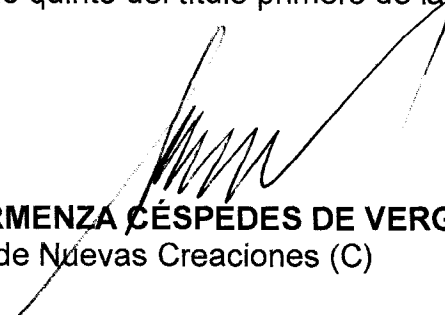
251

251

El solicitante anexa los patrones de difracción de rayos X donde se comparan el monoclóhidrato de **D1** con el de la solicitud presentada, evidenciando que el producto obtenido es diferente; sin embargo no se evidencia el efecto superior ni inesperado frente al estado de la técnica en cuanto al método de obtención de sales ni el aporte a la tecnología anterior.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

20 NOV. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 03016

EXAMINADOR TÉCNICO

Código No. 202070

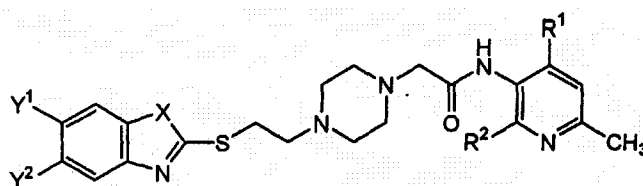
3.1.2 Se borra de la anterior reivindicación 15 (nueva reivindicación 10) los compuestos referidos a "cristal" y se limita al compuesto monoclóhidrato de aducto 0.9-agua 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida, el cual fue identificado por medio de un patrón de difracción de Rayos X en la descripción de la presente solicitud.

3.1.3 Con respecto a la objeción realizada a la reivindicación 4 (nueva reivindicación 1), mi representada explica que para los compuestos reivindicados es posible que una parte de moléculas de un aducto de agua de una sal de adición de ácido se pueden adicionar a una sal de adición de ácido (en donde no se ha agregado agua), por lo tanto se pueden formar los dos o uno de ellos.

4. NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que el documento D1 (EP0987254) afecta el nivel inventivo de la presente invención, con lo cual estamos en desacuerdo por lo siguiente:

En primer lugar queremos poner de presente el objetivo de la solicitud en referencia, la presente invención describe un método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina representado por la siguiente fórmula (2) o un aducto de agua de la sal de adición de ácido mencionada, en el cual se tiene control del número de moles de ácido a agregar, caracterizado por la reacción del derivado de la piperazina con una sal ácida de piridina:



(2)

Debido a los cuatro átomos de nitrógeno básico para adicionar un ácido en el derivado de piperazina (2), cuando por ejemplo la sal ácida es clorhidrato, las formas de sales son, tetraclorhidrato, triclorhidrato, diclorhidrato y monoclóhidrato; es necesario decidir la forma de sal más adecuada para un ingrediente farmacéutico de estas sales ácidas.

Además, una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina (2) o un aducto de agua o solvato de dicha sal de adición de ácido preparada por la adición de sólo ácido (técnicas estándares), tiene problemas en la parte de cristalización, estabilidad térmica, propiedades higroscópicas, etc, no es un ingrediente farmacéutico deseado.

Debido a las circunstancias mencionadas anteriormente, mi representada realizó una investigación extensiva sobre sales ácidas de varias bases (por ejemplo, cloruro de amonio, clorhidrato metilamina, clorhidrato piridina, etc.) con el fin de desarrollar un método para preparar una sal de adición de ácido, el cual permita dar estabilidad y utilidad como ingrediente farmacéutico. Como resultado, se ha encontrado que solo en el caso de usar una sal ácida de piridina, el número de moles de ácido a ser agregadas en el derivado de piperadina (2) se puede controlar y el sitio(s) básico en donde el ácido se adiciona puede ser también especificado para obtener un monoclórhidrato o diclorhidrato estable.

Como se puede observar de la presente solicitud, los compuestos reivindicados se obtienen primero por una reacción usando dicho clorhidrato piridina. En estos derivados específicos de piperadina, en donde el número de moles de ácidos es controlado a uno o dos, se obtiene un alto grado de cristalización, una baja higroscopicidad y una excelente estabilidad térmica y ninguna modificación cristalina debido al secado, a la anhidración o al declorhidrato cuando se formula el medicamento y no existen cambios en su peso asociado con la modificación cristalina (por favor ver tabla 1).

Su Despacho afirma que con las enseñanzas de D1, una persona versada en la materia podría esperar usar el clorhidrato de piridina como una fuente de aniones. Sin embargo, el objetivo y el problema de la presente invención es seleccionar un ingrediente farmacéutico (cristal) para cumplir con la condición más preferida por medio del estudio de la estabilidad química, estabilidad física (el grado de cristalización o hidratación), los efectos en las características del producto medicamento (grado de dureza, desintegración, disolución) y el efecto en la manufactura del ingrediente farmacéutico (moldeado, fluidez, empaque), el ingrediente farmacéutico como composición farmacéutica (especialmente el cristal de la sal ácida), con el fin de encontrar una invención que logre realizar todas las cosas mencionadas anteriormente. El ingrediente farmacéutico lleva a un candidato de medicamento para desarrollarlo, el cual tiene aplicabilidad industrial y se describe en la siguiente referencia en donde la selección del ingrediente farmacéutico es un tema muy importante (Ver Ref. 1: Handbook of Pharmaceutical

Salts: Properties, Selection, and Use by P. Heinrich Stahl, C.G. Wermuth, Wiley-VCH (Helvetica Chimica Acta), 135-160, 2002).

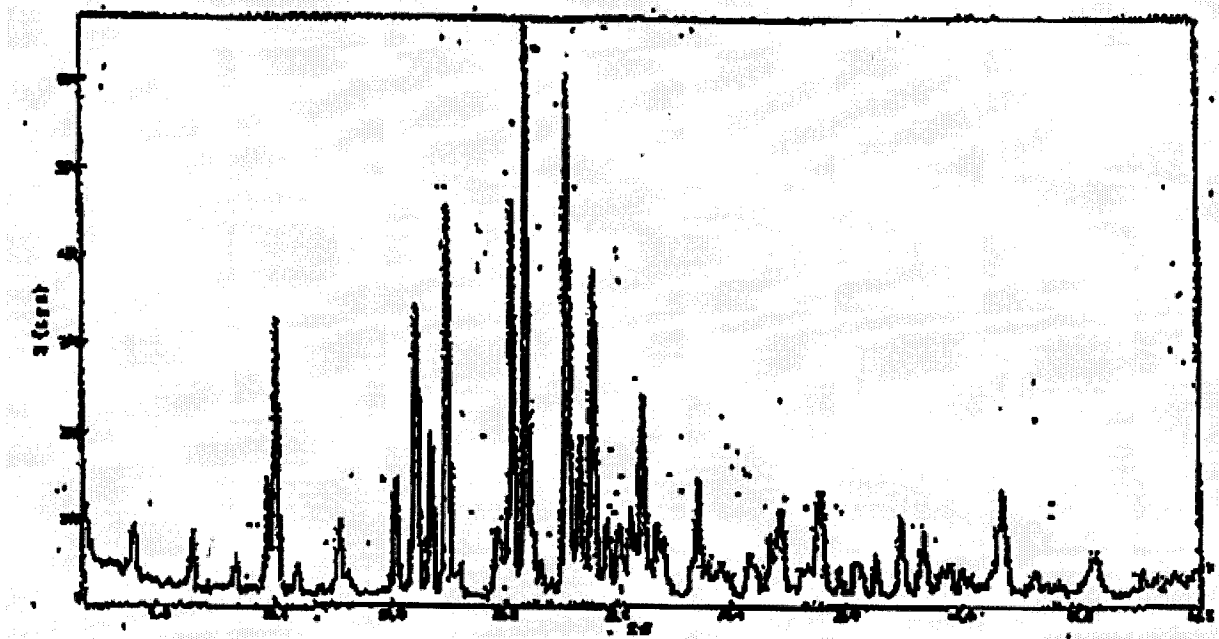
En los últimos años, en la comercialización de medicamentos cristalinos, se encontraban polimorfos cristalinos durante el proceso de manufactura y por lo tanto se procedía a discontinuar el medicamento. El incidente fue un daño inmensurable para los pacientes que tomaban el medicamento así como para la sociedad misma. Tal y como sucedió en el caso del medicamento anti VIH: ritonavir. Lo anterior muestra la importancia del cristal y la dificultad para adivinar el mismo (Ver Ref. 2: Pharmaceutical Research, Vol. 18, No. 6, p859-866(2001)).

De acuerdo con lo anterior, la presente solicitud no es una simple preparación de un compuesto estructural con una formula racional para una reacción sintética, sino que ésta se centra en encontrar el compuesto con estructura deseada y establecer un método de producción que sea efectivo y de esta forma poder establecer un compuesto. Generalmente, no es fácil para la persona versada en la materia preparar un compuesto cristalino deseado y es muy difícil adivinar el tipo de cristal que se va a obtener por medio de cualquier condición de reacción y las posibles características que éste tenga.

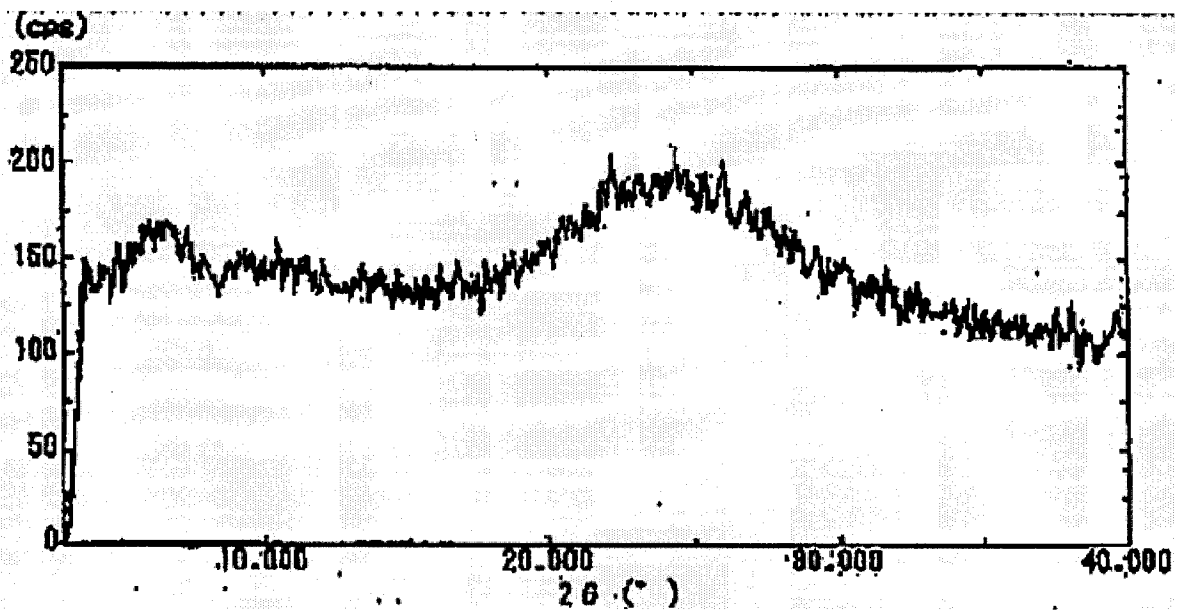
Por ejemplo, cuando un cloruro de amonio o un clorhidrato dimetilamino se agrega al compuesto: 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida y se trata de producir un clorhidrato del mismo, no se puede obtener un cristal monoclóridrato al no utilizar clorhidrato piridina.

Además, es claro que una persona versada en la materia no puede esperar obtener el cristal deseado por medio de la aplicación del estado del arte más cercano, pues como ya ha sido mencionado, es difícil adivinar el tipo de cristal que se obtendrá. Por ejemplo, del siguiente resultado de un patrón de difracción de Rayos X, se observa que el polvo cristalino del ejemplo 32 de D1 (sal diclorhidrato) es amorfo o tiene un grado de cristalización insuficiente. Por lo tanto, la calidad de la estabilidad de la sal diclorhidrato es notablemente inferior a la de la sal monoclóridrato, la cual puede producir su cristal estable.

Patrón de difracción de Rayos X de la sal monoclórhidrato (Figura 1. de la presente solicitud)



Patrón de difracción de Rayos X de la sal dinoclorhidrato (Ejemplo 32 de D1)



Por lo tanto, de acuerdo a los anteriores argumentos, es claro que D1 no muestran la suficiente información o sugerencia de cómo una persona versada en la materia podría deducir de forma obvia la presente solicitud.

5. Conclusión:

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en el pliego reivindicatorio, se puede concluir que la presente invención sí cumple con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

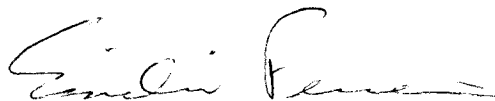
Por otro lado, gracias a los argumentos mencionados a favor del nivel inventivo de la presente solicitud, queda claro que el documento citado por su Despacho no es una anterioridad válida para que se afecte dicho requisito.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por diez (10) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.

Bogotá,
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-14890-841-001-9
LMA\LMA\ID-154498\WPC14890
No. M-2009-154498\LMA

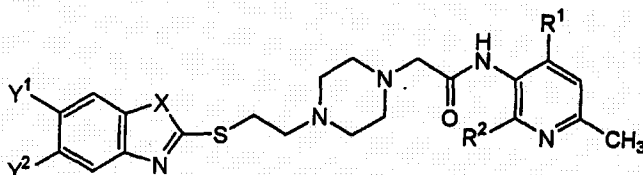
Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: KOWA CO., LTD. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 6-29 Nishiki 3-chome, naka-Ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japón Domicilio: Nagoya-shi, Aichi, Japón Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>05.097.869</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. _____ _____	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019. de Usaquén T.P.A. 31.929	

REIVINDICACIONES

1. El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina representado por la siguiente formula (2) o un aducto de agua de la sal de adición de ácido mencionada, la cual es caracterizada por la reacción del derivado de la piperazina con una sal ácida de piridina:



(2)

Donde X representa - NH- , un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y¹ y Y² cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo trifluorometil, R¹ y R² cada uno representa independientemente un grupo metil, trifluorometil, tiometil, trifluoroetoxi o metoxietoxi,

donde el ácido en la sal ácida de piridina mencionada es seleccionado de un grupo consistente de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfuroso, ácido nitroso, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico; ácido acético, ácido butírico, ácido esteárico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico; ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido pamoico, ácido pantoténico y ácido glucónico; ácido etanodisulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido trifluoroacético y ácido tánico.

2. El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina o de un aducto de agua de la mencionada sal de adición de ácido descrita en la reivindicación 1, donde el derivado de la piperazina mencionado es

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida,

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-trifluorometil-3-

piridil]acetamida, 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-

2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida.

3. El método para preparar una sal de ácido de un derivado de la piperazina o un aducto de agua de la mencionada sal de adición de agua descrita en la reivindicación 1, donde el derivado de la piperazina mencionado es

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida o

2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida.

4. El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la sal ácida de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina.

5. El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina o un aducto de agua de la mencionada sal de adición de ácido descrita en la reivindicación 1, donde el derivado de la piperazina mencionado es

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida,

2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoaxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida, o

2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida; y la sal ácida de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina.

6. El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina o un aducto de agua de la mencionada sal de adición de ácido descrito en la reivindicación 1, donde el derivado de la piperazina mencionado es

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida o

2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida; y la sal ácida de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina.

7. El método descrito en la reivindicación 1, donde el derivado de piperazina mencionado es

2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida;

- 5 la sal de ácido de piridina mencionada es un clorhidrato de piridina; y la sal de adición de ácido de un derivado de la piperazina es monoclórhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso.

- 10 8. El método descrito en la reivindicación 1, donde el derivado de piperazina mencionado es

2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida; la sal de adición de ácido mencionada de un derivado de piperazina es monoclórhidrato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil) etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

9. Monoclórhidrato de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

- 20 Monoclórhidrato de 2-[4-[2-(5,6-difluorobencimidazol-2-tioil) etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2 trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso.

Diclorhidrato de 2-[4-[2-(bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso.

Monoclórhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(2,2,2trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso.

- 25 Diclorhidrato de 2-[4-[2-(benzotiazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,6-dimetil-4-trifluorometil-3-piridil]acetamida o un aducto de agua de eso.

Monoclórhidrato de 2-[4-[2-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso, o

- 30 monoclórhidrato de 2-[4-[2-(benzoxazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2-(2-metoxietoxi)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua de eso; el cual se obtiene por medio del método descrito en la reivindicación 1.

- 35 10. Monoclórhidrato de aducto 0.9-agua 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida; el cual se obtiene por medio del método descrito en la reivindicación 1.

D1
243

(19)  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 987 254 A1**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**
published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:
22.03.2000 Bulletin 2000/12

(21) Application number: 98921809.4

(22) Date of filing: 26.05.1998

(51) Int. Cl.⁷: **C07D 233/70**, C07D 235/28,
C07D 263/58, C07D 277/74,
C07D 277/80, C07D 401/12,
C07D 413/04, C07D 413/12,
C07D 417/12, C07D 498/04,
C07F 9/653, A61K 31/495,
A61K 31/55, A61K 31/505

(86) International application number:
PCT/JP98/02300

(87) International publication number:
WO 98/54153 (03.12.1998 Gazette 1998/48)

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

(30) Priority: 26.05.1997 JP 14989297

(71) Applicant: Kowa Co., Ltd.
Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625 (JP)

(72) Inventors:
• SHIBUYA, K.,
403, Lions-Hills-Nishitokorozawa
Tokorozawa-shi, Saitama 359-1142 (JP)
• KAWAMINE, Katsumi,
Kowa-Higashimurayama-ryo
Higashimurayama-shi, Tokyo 189-0022 (JP)

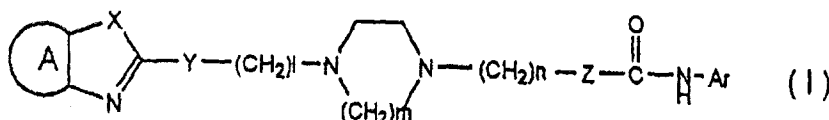
• SATO, Yukihiro,
Kowa-Higashimurayama-ryo
Higashimurayama-shi, Tokyo 189-0022 (JP)
• MIURA, Toru
Omiya-shi, Saitama 331-0062 (JP)
• OZAKI, Chiyoka
Nerima-ku, Tokyo 177-0045 (JP)
• EDANO, Toshiyuki
Kawagoe-shi, Saitama 350-1124 (JP)
• HIRATA, Mitsuteru
Tsurugashima-shi, Saitama 350-2211 (JP)

(74) Representative:
Cresswell, Thomas Anthony
J.A. KEMP & CO.
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5LX (GB)

(54) **NOVEL CYCLIC DIAMINE COMPOUNDS AND MEDICINE CONTAINING THE SAME**

(57) The present invention offers novel cyclic diamine compounds and a pharmaceutical composition containing the same.

The present invention relates to a compound represented by the formula (I) or salt(s) or solvate(s) thereof.



(In the formula,

D2
244

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 405/12, A61K 31/4525	A1	(11) International Publication Number: WO 00/32593 (43) International Publication Date: 8 June 2000 (08.06.00)
(21) International Application Number: PCT/GB99/03992 (22) International Filing Date: 30 November 1999 (30.11.99) (30) Priority Data: 9826180.3 30 November 1998 (30.11.98) GB (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): CRAIG, Andrew, Simon [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). JONES, David, Alan [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB). (74) Agent: WEST, Vivien; SmithKline Beecham, Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.

(54) Title: METHOD OF PRODUCING PAROXETINE HYDROCHLORIDE

(57) Abstract

The present invention relates to a new process for preparing pharmaceutically active compounds and intermediates therefor. The (-) *trans* isomer of 4-(4'-fluorophenyl)-3-(3",4"-methylenedioxyphenoxymethyl)piperidine (paroxetine) is an important compound having antidepressant and anti-Parkinson properties. This compound is used in therapy as the hydrochloride salt to treat inter alia depression, obsessive compulsive disorder (OCD) and panic. There is described herein an improved process for its preparation which avoids the generation of impurities caused by the use of strong mineral acid to form the salt.

chloride in the presence of water, and paroxetine hydrochloride is isolated as the crystalline hemihydrate.

5 In a yet further aspect the present invention provides a process for the preparation of a paroxetine hydrochloride hemihydrate in which a solution of a paroxetine salt other than the hydrochloride, acetate, or tartrate is contacted with ammonium chloride in the presence of water, and paroxetine hydrochloride is isolated as the crystalline hemihydrate.

10 This invention allows for the use of a mild, convenient, solid, cheap source of hydrogen chloride that can be conveniently added without expensive toxic gas handling facilities under mild conditions. The process can also be easily made anhydrous for the preparation of anhydrous forms of paroxetine hydrochloride; ambient temperature may be used and rigorous removal of water and complex solvent handling procedures are
15 rendered unnecessary. The formation of paroxetine hydrochloride/amine hydrochloride crystalline 1:1 complexes is avoided by control of seeding or by avoiding excessively high concentrations.

20 The treatment with the amine hydrochloride preferably takes place under an atmosphere of inert gas, such as nitrogen or argon.

In the practice of this invention, the paroxetine hydrochloride may be isolated in non-crystalline form, for example by spray-drying or tray-drying, or as crystalline forms such as the hemihydrate, by crystallising from water or water-containing solutions, or as
25 a crystalline anhydrate, or a crystalline solvate, such as the propan-2-ol, acetone, or toluene solvate, by crystallising from anhydrous solutions.

The amine hydrochloride is most conveniently commercially available material that can be used as supplied, but it may also be prepared *in situ*, for example by reaction of an
30 amine with hydrogen chloride gas in a solvent. The amine hydrochloride may be used as a solid or in solution, and is preferably of low molecular weight. Suitable amine hydrochlorides are ammonium chloride, or based on primary alkylamines, preferably C₁₋₆ alkyl, for example methylamine hydrochloride or ethylamine hydrochloride; primary aralkylamine, for example aryl C₁₋₄ alkyl such as benzylamine hydrochloride; secondary
35 alkylamine, preferably di-C₁₋₄ alkyl for example dimethylamine hydrochloride or diethylamine hydrochloride; aromatic amine hydrochlorides, for example aniline hydrochloride; or heteroaromatic hydrochlorides, for example pyridine hydrochloride or collidine hydrochloride. Alternatively, high molecular weight polymeric amine

Claims

1. A process for the preparation of paroxetine hydrochloride in which a solution of
5 paroxetine base or a salt other than the hydrochloride is contacted with an amine
hydrochloride, and paroxetine hydrochloride is isolated as a solid, with the proviso that
the use of ammonium chloride is excluded when treating paroxetine acetate or
paroxetine tartrate in an aqueous system to obtain paroxetine hydrochloride for isolation
as the hemihydrate.
- 10 2. A process according to claim 1 in which the amine hydrochloride is added as a
solid or as a solution.
3. A process according to claim 1 or 2 in which paroxetine hydrochloride is
15 isolated in non-crystalline form, or as a crystalline hemihydrate, anhydrate, or solvate.
4. A process according to any one of claims 1 to 3 which is carried out under
anhydrous conditions.
- 20 5. A process according to any one of claims 1 to 4 which is carried out under an
atmosphere of inert gas.
6. A process according to any one of claims 1 to 5 in which the amine
hydrochloride is selected from ammonium chloride, alkylamines, primary
25 aralkylamines, secondary alkylamines, aromatic amine hydrochlorides, heteroaromatic
hydrochlorides, and high molecular weight polymeric amine hydrochlorides.
7. A process according to claim 6 in which the amine hydrochloride is selected
from methylamine hydrochloride, ethylamine hydrochloride, benzylamine
30 hydrochloride, dimethylamine hydrochloride, diethylamine hydrochloride, aniline
hydrochloride, pyridine hydrochloride, collidine hydrochloride, and polyvinylpyridine
hydrochloride.
8. A process according to any one of claims 1 to 7 in which the paroxetine
35 hydrochloride is isolated by crystallisation and the conjugate amine is removed by
purging, filtering, or washing.

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
Apoderado

ASUNTO

Radicación	05-097869
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430 12872
Oficio	
Folios	09

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/JP2004/002375

Fecha de Presentación Internal. 27/02/2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: <u>117</u> a <u>154</u> y <u>159</u> como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: <u>155</u> a <u>158</u> y <u>470</u> como se radicó inicialmente
	Folios <u>162</u> a <u>167</u> modificadas (Enmienda PCT)
	Folios: <u>241</u> a <u>242</u> modificadas
<u>Dibujos:</u>	Folios <u>168</u> a <u>191</u> como se radicó inicialmente
<u>Prioridad:</u>	Folios: <u>01</u>
	28/02/03, JP, 2003-052700
<u>Respuesta del solicitante:</u>	Folios: <u>233</u> a <u>238</u>

2. Objeto de la Invención

Titulo de la invención: "Método para preparar sales de adición de ácidos de compuestos poliácidos básicos"

Problema Técnico Planteado: "proveer un método de preparación de una sal de adición de un compuesto poliacídico básico o un aducto de agua que tiene un sitio (s) básico más fuerte que la piridina"

Solución: Un método para preparar una sal de adición de ácido de derivado de piperazina representado por la fórmula I o un aducto de agua de la sal de adición