



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

06-1617

54 TÍTULO

UN METODO PARA LA PREPARACION DE MIRTAZAPINA

ENANTIOMERICAMENTE PURA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

COD 401/04, 471/14, A61K31/551,
A61P25/24

71 SOLICITANTE

AKZO NOBEL N.V.

DOMICILIO

ARNHEM, HOLANDA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación 96001617 00000000

Folios: 53

Fecha (AÑO) 2006-01-10 17 33:37 /

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006-02-10

SOLICITUD DE

1

☒ Patente de Invención
☐ Capítulo I

☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre **AKZO NOBEL N V** /
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Holanda

Dirección Velperweg 76,
6824 BM Arnhem
Holanda

Domicilio Arnhem, Holanda

IDENTIFICACIÓN

C C ☐ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre **EMILIO FERRERO**
Dirección Carrera 4ª No 72-35
Teléfono 347 36 11
Fax 211 86 50
E-mail clientes@camvp.com
Domicilio Bogotá, Colombia /

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438 019 T P 31 929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1 **Johannes Hubertus WIERINGA** /
N V Organon, P O Box 20
NL-5340 BH OSS
Holanda

3 **Gerardus Johannes KEMPERMAN** /
N V Organon, P O Box 20
NL-5340 BH OSS
Holanda

2 **Adrianus Antonius Martinus VAN DE**
VEN
N V Organon, P O Box 20
NL-5340 BH OSS
Holanda

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2004/051357 /

Fecha 5 de julio de 2004 /

Publicación Internacional No WO 2005/005410 A1 /

Fecha 20 de enero de 2005 /

6

Título (54)

UN METODO PARA LA PREPARACION DE MIRTAZAPINA
ENANTIOMERICAMENTE PURA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/04, 471/14, A61K 31/551, A61P25/2A

8

Proridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

10 de julio de 2003 /

(31) Numero de Solicitud

03102095 1

9

Comprobante de pago No 06-270

Fecha 3 de enero de 2006

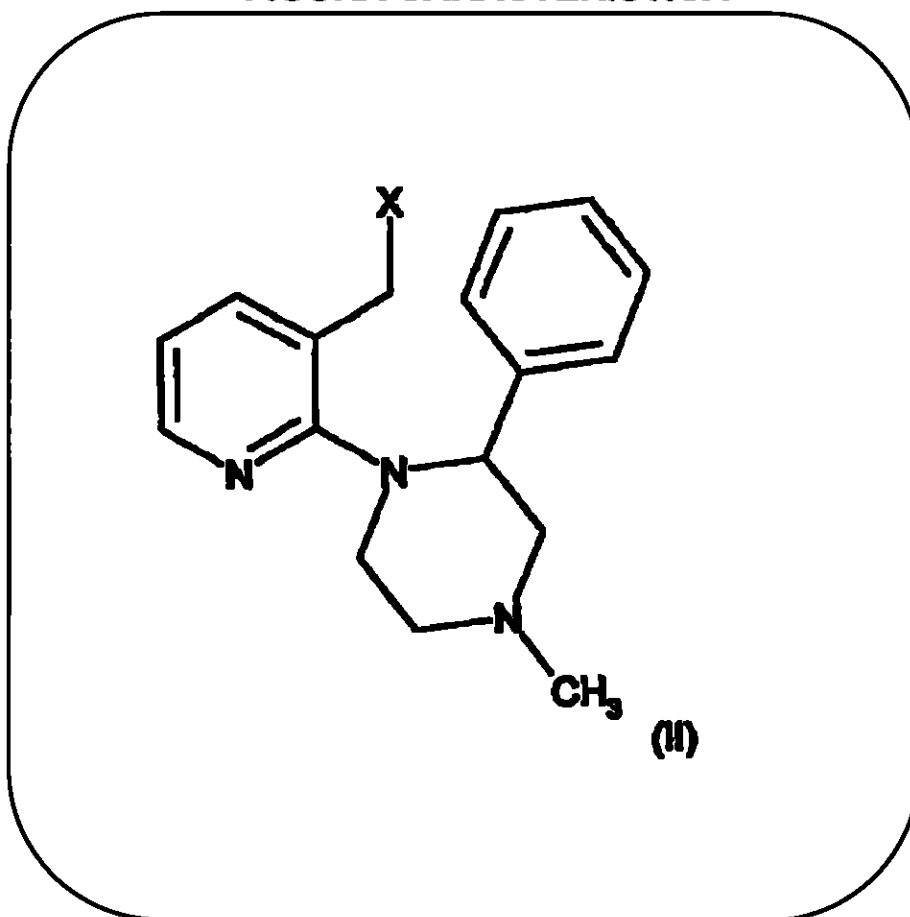
10

Anex s

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita 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 VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

Emilio Ferrero

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ **Publicación Internacional WO 2005/005410 A1**

Descripción

Páginas 10 en el idioma original

Páginas 13 en español

Reivindicaciones Número (s) 10

- 2 ☒ **Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional**
- 3 ☒ **Extracto de publicación**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 January 2005 (20.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/005410 A1

(51) International Patent Classification⁷ / C07D 401/04,
471/14 // (C07D 401/04, 241-00, 213-00) (C07D 471/14,
241 00 223-00, 221 00)

(21) International Application Number-
PCT/JP2004/051357 /

(22) International Filing Date 5 July 2004 (05 07 2004) /

(25) Filing Language English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data.
03102095 1 / 10 July 2003 (10 07 2003) / JP

(71) Applicant (for all designated States except US) AKZO
NOBEL N.V. [NL/NL] Valperweg 76 NL-6824 BM Ar-
nhem (NL).

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WIERINGA, Jo-
hannes, Hubertus [NL/NL] N V Organon PO Box 20,
NL-5340 BH OSS (NL). VAN DE VEN, Adrianus, An-
tonius, Martinus [NL/NL] N V Organon PO Box 20,
NL-5340 BH OSS (NL). KEMPERMAN, Gerardus, Jo-
hannes [NL/NL] N V Organon PO Box 20, NL-5340
BH OSS (NL)

(74) Agent: VAN DEN BROEK, Ludovicus, A., G., M., P.O
Box 20, NL-5340 BH OSS (NL).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available) AE, AG AL, AM
AT AU, AZ, BA BB BG BR BW BY BZ, CA CH, CN
CO, CR, CU CZ, DE DK, DM, DZ, EC, EE, EG 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, NA, NI NO NZ, OM PG
PH PL, PT RO RU SC, SD SE, SG SK, SL, SY TJ TM
TN TR, TT TZ, UA, UG US, UZ, VC VN YU ZA ZM
ZW

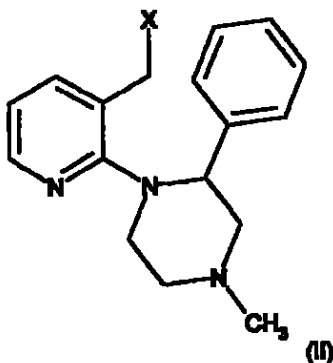
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available) ARIPO (BW, GH
GM, KE, LS MW MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG ZM
ZW) Eurasian (AM, AZ, BY KG KZ, MD RU TJ TM)
European (AT BE BG CH, CY CZ, DE, DK, EE, ES FI
FR GB GR, HU IE, IT LU MC, NL, PL, PT RO SE, SI
SK, TR) OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ
GW ML, MR, NE, SN TD TG).

Published

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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. A METHOD FOR THE PREPARATION OF ENANTIOMERICALLY PURE MIRTAZAPINE



(57) Abstract The invention provides a method for the preparation of enantiomerically pure mirtazapine, said method comprising a step of ring closure of a compound of formula (II) wherein X is a leaving group, said step comprising treatment with an acid whereby mirtazapine with enantiomeric excess is formed by the ring closure of the compound of formula (II) with enantiomeric excess by treatment with a suitable acid in the absence of a solvent or a suitable combination of an acid and an organic solvent.

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

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

REPRÉSENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
AKZO NOBEL N.V.

of/domiciliado (s) en Velperweg 76, 6824
BM Arnhem, THE NETHERLANDS

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

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

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

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

Given and signed this, Twenty and thirteenth day

F. G. M. Hermans

In/en

Director Patents Pharma

Signature

AKZO NOBEL N.V.

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-179 (MINUTA N° 12.1 12.5)

TRADUCCION No. 18.11.98
MARIA ELVIRA MAFILO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Reg. No. 22/9 Min. Justicia

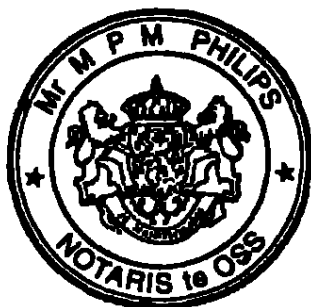
LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

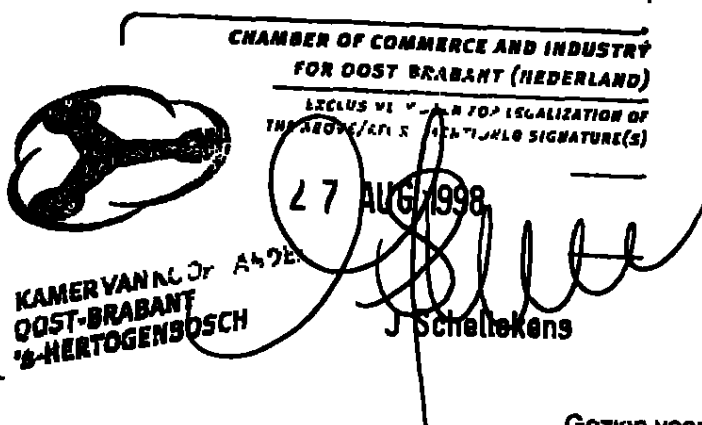
The Colombia Consul must issue a certificate on (1) the legal existence of the company, (2) that it is in accordance with the Power-of-Attorney, (2) that it is in accordance with the company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, we show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

Seen for legalization of the signatures of Mr. F.G.M. Hermans and Mr. E.H. Reerink by me, Mr. Martinus Petrus Maria Philips, notary public at Oss, the Netherlands, on this 26th day of August 1998



TRADUCCION No. 18.11/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

15499



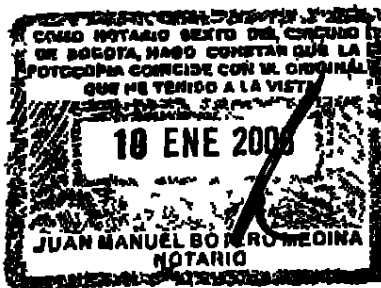
Gezien voor legalisatie van de handtekening van dhr/mw J. Schellekens.

's-Gravenhage, 09 SEP 1998



De Minister van
Buitenlandse Zaken
voor deze,

Leges f 20,= HH van POORTEN



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

CONSULADO DE COLOMBIA

CND 11214801-0013

El suscrito Cónsul de Colombia en La Haya, Holanda,
vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA

Que el Señor Martinus Petrus Maria PHILIPS, quien como Notario Publico de Oss, Países Bajos, autentificó las firmas de los signatarios del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas, y su firma corresponde a la registrada en este Consulado

Que la Compañía AKZO NOBEL N V es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de los Países Bajos, cumple su objeto conforme a las mismas y se halla registrada en la Cámara de Comercio y Fábricas de Centraal Gelderland, Arnhem, bajo el numero 09007809,

Que los Señores Franciscus Guillelmus Maria HERMANS y Engbert Harmen REERINK signatarios del presente documento, quienes en su carácter de Apoderados de la Empresa AKZO NOBEL N V, conjuntamente tienen facultad para ello, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Publico de Oss, Señor Martinus Petrus Maria PHILIPS, son los representantes legales de la citada Empresa en este País

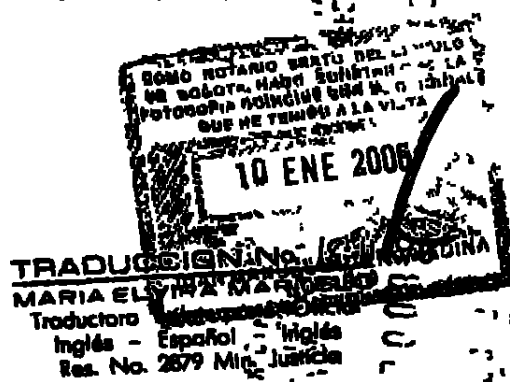
El Cónsul de Colombia en La Haya, Países Bajos, no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento

Esta certificación se expide en La Haya, Países Bajos, a los seis (06)
días del mes de Noviembre de mil novecientos noventa y ocho (1998)

Impuesto de Timbre	US\$	6 00
Derechos Consulares	US\$	100 00
Costo Total Pagado	US\$	106 00

Certificación No 206

Jose Ignacio Villegas Cortes
JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES
CONSUL DE COLOMBIA
LA HAYA



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

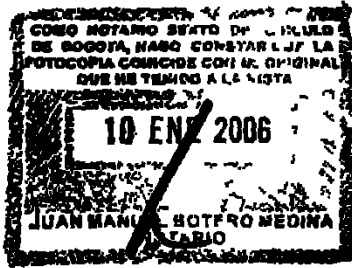
[Handwritten signature]
300803

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

90 NOV 19 11 56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

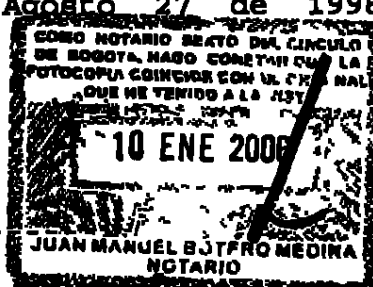


TRADUCCIÓN OFICIAL No. 18.11/98 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual AKZO NOBEL N V otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER) Dado y firmado el 6 de agosto de 1998 (Firma ilegible) F G M Hermans, Director de Patentes Farmacéuticas (Firma ilegible) E H Reerink, Subdirector de Asuntos Jurídicos (Sello Corporativo) AKZO NOBEL N V

(Al dorso) Visto por mí, Sr Martinus Petrus Maria Philips, notario público en Oss, Países Bajos, hoy 26 de agosto de 1998, para legalización de las firmas de F G M Hermans y E H Reerink (Firma ilegible)

(Legalización) CAMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PARA OOST-BRABANT (PAÍSES BAJOS) Visto exclusivamente para la legalización de la(s) firma(s) que antecede(n) Agosto 27 de 1998 (Firma ilegible) J Schellenkens
(Sello en holandés)



(En español) Certificación de las firmas que anteceden y de la existencia legal de AKZO NOBEL N V expedida por el Consulado de Colombia en La Haya el día 6 de noviembre de 1998, bajo el No

206 Firmado JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES, Cónsul de Colombia, La
Haya Pagado impuesto de timbre

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No 300803 del 19 de
NOVIEMBRE de 1998, firmado por el Jefe de Legalizaciones

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación

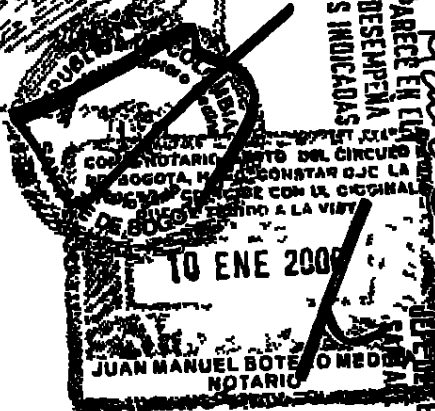
COLO 11214-801-001-3

Id 6

Nov 20/98

Maria E Martelo
TRADUCCION No. 11198
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LOS ANTERIORES (ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR *[Firma]*
IDENTIFICADOS CON C C No (s)
ES (SON) AUTENTICA(S)
SANTAFE DE BOGOTA, 23 NOV. 1998



LA FIRMAS APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

198457

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 NOV 24 PM 12 06

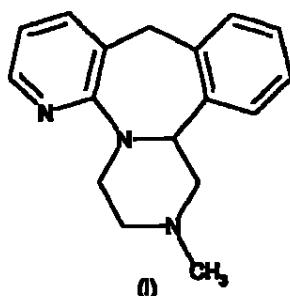
DEPARTAMENTO DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA C.

A METHOD FOR THE PREPARATION OF ENANTIOMERICALLY PURE MIRTAZAPINE

The present invention relates to a method for the preparation of enantiomerically pure mirtazapine comprising ring closure with an acid

5

Mirtazapine, 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-methyl-pyrazino[2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepine is a tetracyclic compound having the formula I



The compound is chiral and the racemic mixture finds widespread use as a medicine for
 10 the treatment of depression. Other medical uses for mirtazapine have also been reported
 e.g., WO 99/25356 and WO 01/58453 disclose its use in the treatment of sleep disorders
 and apnea. Investigations into the biological effects of the enantiomers of mirtazapine
 (e.g., O'Connor and Leonard, *Neuropharmacology*, 1986, vol. 25, pp. 267-270, Kooyman
 et al., 1994, vol. 33, pp. 501-507, De Boer et al., *Neuropharmacology*, 1988, vol. 27, pp.
 15 399-408, Gower et al., 1988, vol. 291, pp. 185-201) invoke the use of the compound in its
 pure enantiomeric forms, which opens the need for efficient production of large quantities
 of enantiomerically pure mirtazapine. The present invention provides for improvement in
 such a production method.

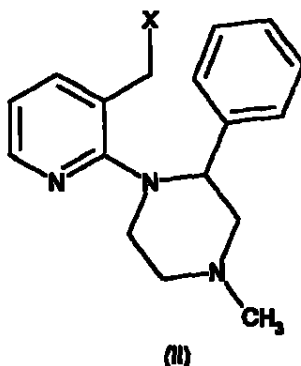
20 A variety of methods are known in the art for the preparation of mirtazapine. US 4062848
 describes variations within a four stage synthetic scheme by which the synthesis of
 mirtazapine can be accomplished starting from a 2-substituted nicotinitrile. Further
 modifications to various stages of this route have subsequently been described in WO
 00/62782, WO 01/23345 and US 6,376,668.

25

The preparation of enantiomerically pure mirtazapine has been addressed in US
 4062848, WO 00/62782 and Selditz et al., 1998 (*J. Chromatography*, 1998, vol. 803, pp.
 169-177). By the method disclosed in US 4062848, enantiomerically pure mirtazapine is
 obtained by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of
 30 racemic mirtazapine with enantiomerically pure dibenzoyltartaric acid in ethanol followed

by regeneration of the free base by treatment with aqueous ammonia. Other methods of forming pure mirtazapine by recrystallisation of crude mirtazapine are disclosed in WO 00/62782. Selditz *et. al.* describe a chromatographic method to separate the enantiomers. In these methods resolution occurs at the end of the synthetic pathway leading to the
5 generation of a racemic mixture of mirtazapine. It follows therefore that the overall yield of each enantiomerically pure compound obtained is relatively low and can never be more than 50%. It would be beneficial to have a more economic method in which enantiomerically pure mirtazapine could be prepared with an overall improved yield.

- 10 According to the method described in US 4062848 mirtazapine can be obtained as a result of ring closure of a compound of formula (II),



- wherein X can represent a leaving group, such as a hydroxyl group, an esterified or etherified hydroxyl group or a halogen, using a variety of ring closing reagents. Examples
15 of such reagents include acids such as sulfuric acid, concentrated hydrochloric acid, picric acid, trifluoroacetic acid, phosphoric acid, polyphosphoric acid (PPA), phosphorus oxychloride, phosphorus trioxide, phosphorus pentoxide and Lewis Acids such as aluminum chloride, ferric chloride, zinc chloride, tin chloride, titanium chloride, boron trifluoride, antimony pentachloride and zirconium tetrachloride. In US 4062848
20 preparation of mirtazapine is exemplified by ring closure using concentrated sulfuric acid. In WO 00/62782 it is indicated that concentrated sulfuric acid is most preferred. In US 4062848 a remark is made that pure enantiomers of mirtazapine might be obtained synthetically by using enantiomerically pure starting material for the last ring closure step. However, the method described in WO 00/62782 with concentrated sulfuric acid does not
25 sufficiently retain optical purity. Apparently, those reaction conditions allow excessive racemisation.

Surprisingly, it has now been found that for the synthesis of enantiomerically pure mirtazapine by ring closure of an enantiomerically pure compound of formula (II),

3

stereochemical integrity in the starting material can nevertheless be preserved by making a specific selection out of the above mentioned ring closing reagents

The present invention therefore provides a method comprising a step of ring closure of a
5 compound according to formula (II), wherein X is a leaving group, said step comprising treatment, wherein mirtazapine with enantiomeric excess is formed by the ring closure of the compound of formula (II) with enantiomeric excess by treatment with a suitable acid in the absence of a solvent or a suitable combination of an acid and an organic solvent. The alcohol according to formula II is preferably used as crystalline salt or solvate, such as the
10 oxalate salt of (S) or (R) 1-(3-hydroxymethyl-2-pyridyl)-4-methyl-2-phenylpiperazine. Optionally, dicalcite is added to the reaction mixture to prevent lump formation.

The term mirtazapine is used here in its generic meaning commonly used to refer to the chemical compound as a base and, depending on the context, to the salts and solvates
15 thereof and supplemented with the prefixes (R) or (S) and/or (+) or (-) to the enantiomers of the compound. The (S) configuration causes positive optical rotation in the usual solvents.

The term enantiomeric excess in a compound refers to the difference between the
20 amounts of each of the enantiomers present in a mixture, relative to the total amount of the compound in the mixture expressed as percentage. For example, in a 10 g mixture containing 9 g mirtazapine (90%), of which 4 g is (R)-mirtazapine and 5 g is (S)-mirtazapine the enantiomeric excess of the (S)-enantiomer is about 11%. In an abbreviated manner the term mirtazapine or compound with enantiomeric excess refers to
25 a mixture containing the mirtazapine or the compound with enantiomeric excess.

The invention can provide enantiomerically pure mirtazapine if enantiomerically pure starting material is used and the ring closure is effected by treatment with a suitable acid in the absence of a solvent or a suitable combination of an acid and an organic solvent.
30

Enantiomerically pure compound is one comprising less than 20 % of the other enantiomer, which is an enantiomeric excess of 80 %. Depending on the specific conditions of the invented method an enantiomerically pure compound having less than 10 % of the other enantiomer or less than 1 % of the other enantiomer can also be
35 obtained. The yields of enantiomerically pure mirtazapine isolated are typically not less than 50 % but yields of not less than 70 % can also be obtained.

A leaving group is a reactive function on a molecule which undergoes displacement from the molecule when a new bond is formed, as is commonly known in the art. More specifically a leaving group can be a hydroxyl group, an activated ester thereof, such as a
5 carboxylate, a sulfonate or a phosphonate, or a halogen. Groups with this function are commonly known in the art and the list can be further expanded by consultation of commonly available handbooks for organic synthesis.

A suitable acid for the method of the present invention is defined to be a specific acid or
10 acid/solvent combination as mentioned hereafter or an acid or acid/solvent combination not mentioned hereafter, but which is obtained by performing a test as to the suitability of the acid. The test is to perform the ring closure with an acid, being a candidate acid, and starting material, which is compound II as defined above, or a salt or solvate thereof, in a predetermined enantiomeric purity, and determine after the reaction the enantiomeric
15 excess of the resulting mirtazapine. The quantitative degree of loss of enantiomeric purity can be determined by simple calculation and expressed as difference between enantiomeric excess in the starting material before the reaction and the enantiomeric excess of the product mirtazapine after the reaction. If the loss is less than 40% the acid or acid/solvent combination is a suitable acid or acid/solvent combination. A more strict
20 criterion for a suitable acid or acid/solvent combination can be applied by selecting those causing a loss less than a number anywhere between 0% and 40%, such as 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5% and 0.3%. It is therefore an aspect of the invention to provide a method for the selection of an acid or acid/solvent combination suitable for the stereospecific ring closure leading to enantiomerically pure mirtazapine.
25 The method comprises performing the ring closure reaction of an enantiomerically pure compound according to the formula II, or a salt or solvate thereof, with the meaning of X, as defined previously with any candidate acid or any candidate acid/solvent combination and determining a loss of enantiomeric excess by the reaction and identifying an acid or an acid/solvent combination, as suitable if it results in the loss of less than 40%.
30 Optionally, a stricter criterion, as mentioned above can be applied for more suitable acids or acid/solvent combinations.

A suitable acid used in the absence of solvent can be a protic acid or a protic acid derivative such as a protic acid anhydride. Concentrated sulfuric acid, the prior art
35 method of choice for the preparation of racemic mirtazapine, or aluminium trichloride is not suitable.

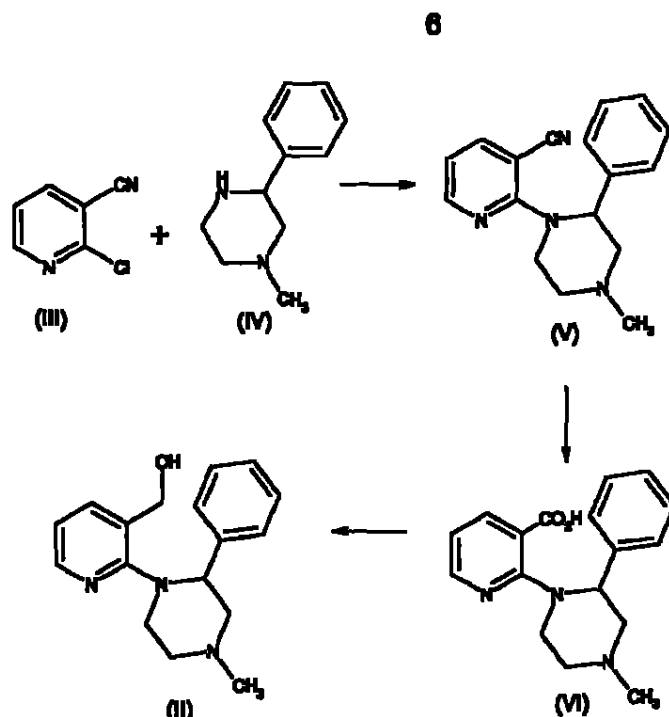
For ring closure using a suitable acid in the absence of solvent, the use of polyphosphoric acid or phosphorus pentoxide in phosphoric acid are particularly preferred. It is recommended to use polyphosphoric acid, or phosphorus pentoxide in phosphoric acid, in an amount of low excess over the starting alcohol defined as compound II above. The reaction will give better yield and better retention of enantiomeric excess if the ratio (w/w) of polyphosphoric acid over the alcohol (weight of base of compound II) is less than 10 to 1 (w/w), or better 5 to 1, even better if less than 2.5 to 1. When polyphosphoric acid is introduced in amounts of pentoxide and phosphoric acid (possibly in weight (w/w) ratio of pentoxide over phosphoric acid of 1 to 1 to 1 to 9) the weights of phosphorus pentoxide and phosphoric acid are added up to express as the total amount of polyphosphoric acid.

A suitable acid and organic solvent combination can be a combination of a protic acid or a protic acid derivative such as a protic acid anhydride or a mineral acid and a polar coordinating solvent such as ethanol or higher alcohols, DMF, DMA or *N*-methylpyrrolidinone. More preferred is to use the combination of a protic acid derivative and *N*-methylpyrrolidinone or DMF. Polyphosphoric acid and *N*-methylpyrrolidinone or DMF are particularly preferred.

The acid/solvent combinations phosphorus pentoxide or polyphosphoric acid or sulfuric acid and xylene, phosphorus pentoxide or polyphosphoric acid and chlorobenzene, phosphorus pentoxide or polyphosphoric acid and toluene, and sulfuric acid and dichloromethane are not suitable.

Whilst the ring closure reaction can take place at room temperature, the reaction can also be facilitated with additional heating. It is a further aspect of the invention therefore to include ring closure according to the methods of the present invention including additional heating.

A compound of formula (II) can be prepared by the synthetic route shown in Scheme I which is described in US 4062848.



Thus, compound (V) can be prepared by reaction of compound (IV) with chloronicotinitrile
 5 (III) in an organic solvent, such as tetrahydrofuran or dimethylformamide and in the
 presence of an equivalent of a base such as potassium fluoride. Compound (VI) can then
 be prepared by hydrolysis of compound (V) using an aqueous base such as potassium
 hydroxide in an alcohol such as ethanol, typically at reflux. In WO 00/62782, it is
 described that the molar ratio of the base used to effectuate the nitrile hydrolysis can be
 10 reduced from 25 moles of base (as disclosed in the procedure of US patent 4062848) to
 around 12 moles of base. Finally compound (II) can be prepared by reduction of
 compound (VI) again using a metal hydride such as lithium aluminium hydride in an
 organic solvent such as tetrahydrofuran. Conversion of the alcohol function to other
 leaving groups such as carboxylate and sulphonate esters and to halogens can be readily
 15 achieved by methods which are well known in the art.

Preparation of enantiomerically pure compound (II) can then be achieved by using
 methods well known in the art. For example, asymmetric synthesis methods e.g.,
 synthesis with chiral induction, fractional crystallisation of diastereoisomeric salts formed
 20 upon reaction with a chiral acid or separation by chromatography on a chiral medium by
 normal or reverse phase chromatographic methods. Such methods are for example
 described in 'Chirality in Industry' (edited by A.N. Collins, G.N. Sheldrake and J. Crosby,
 1992, John Wiley).

7

The invention also includes enantiomerically pure mirtazapine produced by the method of the present invention and pharmaceutical compositions of such for use in therapy. Such compositions can comprise a therapeutically effective amount of enantiomerically pure mirtazapine in combination with pharmaceutically acceptable carriers and excipients which are well known in the art.

The invention is illustrated by the following examples.

Example 1a

10

Preparation of (S)-mirtazapine

(S)-1-(3-Hydroxymethyl-2-pyridyl)-4-methyl-2-phenylpiperazine (0.23 g, 1.03 mmol) was dissolved in *N*-methylpyrrolidinone (10 mL). The resulting solution was added dropwise to polyphosphoric acid (1.46 g) in *N*-methylpyrrolidinone (5 mL) with stirring at 81 °C. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 72 h. It was then diluted with sodium hydroxide solution and diethyl ether. The organic layer was separated and washed twice with water. Magnesium sulfate was added, removed by filtration and the filtrate was evaporated. The title compound (0.19 g, 66 %) was obtained as an oily product. The enantiomeric excess (e.e.) of the product was 99.2%.

20

Example 1b

To a mixture of polyphosphoric acid (41.8 g) and *N*-methylpyrrolidine (10.5 mL) was added a solution of (S)-1-(3-Hydroxymethyl-2-pyridyl)-4-methyl-2-phenylpiperazine (7.02 g, 24.7 mmol) in *N*-methylpyrrolidinone (10 mL). The reaction mixture was heated to 130 °C for 1 hour. To the reaction mixture were added water (152 mL), dicalite (8.8 g), toluene (76 mL), and 33% sodium hydroxide solution (128 mL). The aqueous layer was separated and extracted twice with toluene (76 mL). The combined toluene layers were washed three times with water (76 mL), dried with MgSO₄ and evaporated. This gave 4.63 g of (S)-Mirtazapine (70%) with an e.e. of 98%.

30

Example 2

Preparation of (S)-mirtazapine

(S)-1-(3-Hydroxymethyl-2-pyridyl)-4-methyl-2-phenylpiperazine (0.30 g, 1.0587 mmole) was dissolved in 18.75 mL of dimethylformamide. To the solution 0.75 g dicalite and 1.5 g polyphosphoric acid was added. The reaction mixture was stirred for one day at 100 °C. It

8

was then diluted with sodium hydroxide and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed twice with water, dried with magnesium sulfate, filtered and the filtrate was evaporated. The title compound (0.19 g, 68%) was obtained as an oily product. The e.e. of the product was 99.2%.

5

Example 3

Preparation of (S)-mirtazapine

(S)-1-(3-Hydroxymethyl-2-pyridyl)-4-methyl-2-phenylpiperazine (0.50 g, 1.76 mmole) was dissolved in *N*-methylpyrrolidone (7.5 ml) and heated to 100°C. To this mixture dicalcium (0.62 g) and phosphorus pentoxide (1.26 g) were added. After 66 hours the reaction was complete. Water was added to the reaction mixture. It was then filtered. The pH was adjusted to 14 by adding 4N sodium hydroxide solution. The aqueous solution was extracted with diethyl ether. The organic layer was dried with magnesium sulfate and
15 evaporated. This provided the title compound (0.24 g, 51 %) with an e.e. of 99.7%.

Example 4

Preparation of (S)-mirtazapine

To [S]-1-(3-Hydroxymethyl-2-pyridyl)-4-methyl-2-phenylpiperazine (0.5 g, 1.77 mmole) was added polyphosphoric acid (9.6 g). The reaction mixture was heated to 100°C for 20 hours. The reaction mixture was diluted with water (6.5 ml) and the pH was brought to 8 by adding 4N sodium hydroxide solution. The water layer was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried with magnesium sulfate and evaporated. This provided the title compound (0.29 g, 62%) with e.e. of 76%.

25

Example 5

To [S]-1-(3-Hydroxymethyl-2-pyridyl)-4-methyl-2-phenylpiperazine (1.0 g, 3.53 mmole) was added polyphosphoric acid (2 g). The reaction mixture was heated to 130°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with water (6.5 ml) and the pH was brought to 8
30 by adding 4N sodium hydroxide solution. The water layer was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried with magnesium sulfate and evaporated. This provided the title compound (0.71 g, 78%) with e.e. of 98%.

Example 6

35 A solution of [S]-1-(3-Hydroxymethyl-2-pyridyl)-4-methyl-2-phenylpiperazine (1.0 g, 3.53 mmole) in dichloromethane was added to polyphosphoric acid prepared from 85%

phosphoric acid (2.8 g) and phosphorouspentoxide (1.3 g). The reaction mixture was heated to 130°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with water (6.5 ml) and the pH was brought to 8 by adding 4N sodium hydroxide solution. The water layer was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried with magnesium sulfate and evaporated. This provided the title compound (0.79 g, 84%) with e.e. of 83%.

Example 7

To polyphosphoric acid (20 gram) was added (S)-1-(3-hydroxymethyl-2-pyridyl)-4-methyl-2-phenylpiperazine oxalic acid salt (13.2 g, 35.3 mmole). The reaction mixture was stirred at 130°C for 18 hours. To the reaction mixture were added water (220 ml), ethyl acetate (220 ml), and 33% sodium hydroxide solution (65 ml). The aqueous layer was separated and extracted twice with ethyl acetate (220 ml). The combined organic fractions were washed three times with water (220 ml) and evaporated. This gave 7.9 g of (S)-Mirtazapine (84%) with an e.e. of 99.2%.

Example 8

To polyphosphoric acid (4 gram) was added (S)-1-(3-hydroxymethyl-2-pyridyl)-4-methyl-2-phenylpiperazine oxalic acid salt (1.32 g, 3.53 mmole). The reaction mixture was stirred at 130°C for 18 hours. To the reaction mixture were added water (22 ml), ethyl acetate (22 ml), and 33% sodium hydroxide solution (6.5 ml). The aqueous layer was separated and extracted twice with ethyl acetate (22 ml). The combined organic fractions were washed three times with water (22 ml), dried with MgSO₄ and evaporated. This gave 0.79 g of (S)-Mirtazapine (84%) with an e.e. of 83%.

25

Example 9

Preparation of (S)-mirtazapine

To sulfuric acid (30.36 ml) at a temperature of 48 °C was added a solution of (S)-1-(3-hydroxymethyl-2-pyridyl)-4-methyl-2-phenylpiperazine (15.18 g, 51.05 mmole) in ethanol (30 ml). After 1 night an additional amount of sulfuric acid (30 ml) was added. After 4 hours the reaction was complete. Water (195 ml) was added followed by a sodium hydroxide solution (8.3 M) until a precipitate formed. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layer was subsequently washed with sodium hydroxide solution, then sodium chloride solution, dried with magnesium sulfate and evaporated. This yielded the title compound (7.97 g, 59%) with an e.e. of 62%.

35

Example 10

Provided for comparative purpose with non-suitable acid/solvent combination)

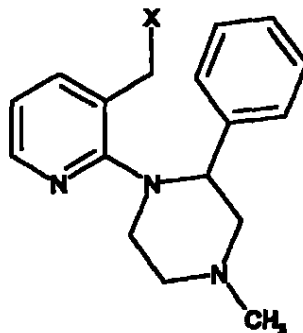
Preparation of (S)-mirtazapine

- 5 Concentrated sulfuric acid (2.2 ml) was added to (S)-1-(3-hydroxymethyl-2-pyridyl)-4-methyl-2-phenylpiperazine (0.29 g, 1.03 mmole). Dichloromethane was added to form a clear solution. The dichloromethane was evaporated under reduced pressure at 40 °C. The reaction mixture was stirred at 48 °C. After 4 hours the reaction was complete. Sodium hydroxide solution (4 N) was added until an emulsion formed. The aqueous layer
- 10 was extracted with diethyl ether. The diethyl ether was washed with water, dried with magnesium sulfate and evaporated. This gave the title compound (0.17 g, 62%) with an ee of 36%.

11

CLAIMS

- 1 A method for the preparation of enantiomerically pure mirtazapine, said method comprising a step of ring closure of a compound according to formula (II)



(II)

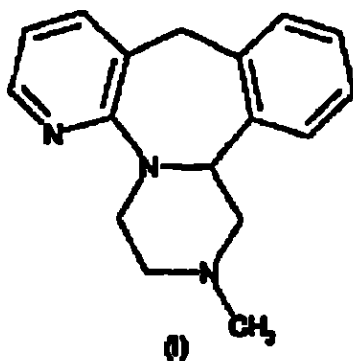
- 5 wherein X is a leaving group, said step comprising treatment with an acid, characterised in that mirtazapine with enantiomeric excess is formed by the ring closure of the compound of formula (II) with enantiomeric excess by treatment with a suitable acid in the absence of a solvent or a suitable combination of an acid and an organic solvent.
- 10 2 The method of claim 1, characterised in that the ring closure occurs using a suitable acid in the absence of a solvent.
- 15 3 The method of claim 2, characterised in that the acid is a protic acid or a protic acid derivative
- 4 The method of claim 3, characterised in that the acid is polyphosphoric acid or phosphorus pentoxide in phosphoric acid
- 20 5 The method according to claim 4, characterised in that the weight ratio between polyphosphoric acid and the compound according to formula II is less than 5 to 1
- 6 The method of claim 1, characterised in that ring closure occurs using a suitable acid and organic solvent combination
- 25 7 The method of claim 6, characterised in that the suitable acid and organic solvent combination is a protic acid or protic acid derivative in combination with a polar coordinating solvent.

- 8 The method of claim 6, characterised in that the suitable acid and organic solvent combination is a mineral acid in combination with a polar coordinating solvent
- 5 9 The method of claim 7, characterised in that the suitable acid and organic solvent combination is polyphosphoric acid in combination with *N*-methylpyrrolidinone or DMF
- 10 A method for the selection of an acid or an acid/solvent combination suitable for a stereospecific ring closure reaction of an enantiomerically pure compound according to the formula II and meaning of X of claim 1 leading to enantiomerically pure mirtazapine comprising testing the reaction by treatment of the enantiomerically pure compound with a candidate acid or a candidate acid/solvent combination and determining a loss of enantiomeric excess by the reaction and identifying an acid or an acid/solvent combination, as suitable if it results in the loss of less than 40%

UN METODO PARA LA PREPARACION DE MIRTAZAPINA ENANTIOMERICAMENTE PURA

La presente invención se relaciona con un método para la preparación de mirtazapina enantioméricamente pura que incluye el cerrado del anillo con un ácido

Mirtazapina 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-2-metil-pirazino[2,1-a]pindo[2,3-c][2]benzacepina es un compuesto tetracíclico que tiene la fórmula I

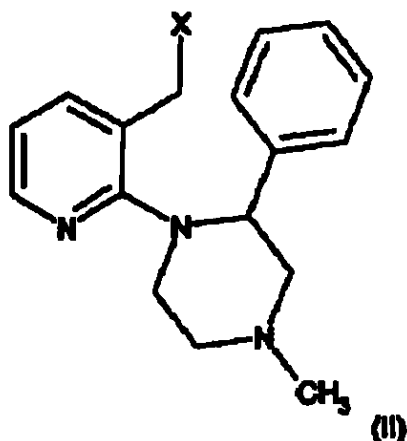


El compuesto es quiral y la mezcla racémica tiene un amplio uso como tratamiento para la depresión. Otros usos médicos de la mirtazapina también han sido reportados, por ejemplo, WO 99/25356 y WO 01/58453 descubren su uso en el tratamiento de trastornos del sueño y apnea. Investigaciones sobre los efectos biológicos de los enantiómeros de mirtazapina (por ejemplo, O'Connor y Leonard, *Neuropharmacology*, 1986, vol 25, pp, 267-270, Kooyman et al, 1994, vol 33, pp 501-507, De Boer et al, *Neuropharmacology*, 1988, vol 27, pp 399-408, Gower et al, 1988, vol 29, pp 185-201) promueven el uso del compuesto en sus formas enantioméricamente puras, lo cual abre la necesidad de una eficiente producción de grandes cantidades de mirtazapina enantioméricamente pura. La presente invención proporciona una mejora en tal método de producción.

Una variedad de métodos son conocidos en el arte de la preparación de mirtazapina US 4062848 describe variaciones dentro de un esquema sintético de cuatro etapas por el cual el síntesis de mirtazapina puede ser lograda desde un nitrilo 2-sustituido. Modificaciones adicionales a varias etapas de esta ruta han sido subsecuentemente descritas en WO 00/62782, WO 01/23345 Y US 6,376,668

La preparación de mirtazapina enantioméricamente pura ha sido abordada en US 4062848, WO 00/62782 y Selditz et al , 1998 (J Chromatography, 1998, vol 803, pp 169 -177). Por el método expuesto en US 4062848, mirtazapina enantioméricamente pura es obtenida por cristalización fraccional de las sales diastereoisoméricas formadas por la reacción de mirtazapina racémica con ácido dibenzotartárico enantioméricamente puro en etanol seguido por la regeneración de la base libre por tratamiento con amonio acuoso. Otros métodos de formar mirtazapina enantioméricamente pura por recristalización de mirtazapina cruda son expuestos en WO 00/62782. Selditz et al , describen un método cromatográfico para separar los enantiómeros. En estos métodos la resolución ocurre al final de la trayectoria sintética conduciendo a la generación de una mezcla racémica de mirtazapina. Sigue en consecuencia que la producción total de cada compuesto enantioméricamente puro obtenido es relativamente baja y no puede ser nunca más del 50%. Sería benéfico tener un método más económico en el cual mirtazapina enantioméricamente pura pudiera ser preparada con un rendimiento total mejorado.

De acuerdo con el método descrito en US 4062848 la mirtazapina puede ser obtenida como resultado del cierre de un anillo de un compuesto de la fórmula (II),



Donde X puede representar un grupo saliente, tal como un grupo hidroxilo, un grupo hidroxil esterificado o eterificado o un halógeno, usando una variedad de reagentes cerradores de anillo. Ejemplos de tales reagentes incluyen ácidos tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico concentrado, ácido pícrico, ácido trifluoroacético, ácido fosfónico, ácido polifosfónico (PPA), oxiclورو fosforoso, trióxido fosforoso, pentóxido fosforoso y ácido Lewis tales como cloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de zinc, cloruro de estaño, cloruro de titanio, trifluoruro de boro, pentacloruro de antimonio y tetracloruro de zirconio. En US 4062848 la preparación de mirtazapina es ilustrada por el cierre del anillo usando ácido sulfúrico concentrado. En WO 00/62782 se indica que el ácido sulfúrico es el más preferido. En US 4062848 una observación se hace en el sentido de que los enantiómeros puros de mirtazapina podrán ser obtenidos sintéticamente usando materiales de inicio enantioméricamente puros para el último paso de cierre de anillo. Sin embargo, el método descrito en WO 00/62782 con el ácido sulfúrico no retiene suficiente pureza óptica. Aparentemente, esas condiciones de reacción permiten una racemización excesiva.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que para la síntesis de mirtazapina enantioméricamente pura por el cierre de anillo de un compuesto enantioméricamente puro de fórmula (II), la integridad estereoquímica del material

de inicio puede sin embargo ser preservada por una selección específica de los reagentes de cierre de anillo antes mencionados

La presente invención en consecuencia proporciona un método que comprende un paso de cierre de anillo de un compuesto de acuerdo a la fórmula (II), donde X es un grupo saliente, tal paso comprende un tratamiento, donde la mirtazapina con un exceso enantiomérico es formada por el cierre del anillo de un compuesto de la fórmula (II) con exceso enantiomérico por el tratamiento con el ácido adecuado en la ausencia de un solvente o una combinación adecuada de un ácido y un solvente orgánico. El alcohol de acuerdo a la fórmula II es preferiblemente usado como una sal cristalina o solvato, tal como el oxalato de (S) o (R) 1-(3-hidroximetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperazina. Opcionalmente, diclorita es adicionada a la mezcla de reacción para prevenir la formación de grumos.

El término mirtazapina es usado aquí en un sentido genérico comúnmente usado para referirse al compuesto químico como una base y, dependiendo del contexto, a las sales y solvatos de ella y suplidas con los prefijos (R) o (S) y/o (+) o (-) a los enantiómeros del compuesto. La configuración (S) causa una rotación óptica positiva en los solventes usuales.

El término exceso enantiomérico en un compuesto se refiere a la diferencia entre la cantidad de cada uno de los enantiómeros presentes en la mezcla, en relación a la cantidad total del compuesto en la mezcla, expresada en porcentaje. Por ejemplo, en una mezcla de 10 g que contiene 9 g de mirtazapina (90%), de los cuales 4 g son (R) mirtazapina y 5 g son (S) mirtazapina, el exceso enantiomérico del enantiómero (S) es cerca del 11 %. En una forma abreviada el término mirtazapina o compuesto con exceso enantiomérico se refiere a una mezcla que contiene la mirtazapina o el compuesto con exceso enantiomérico.

La invención puede proporcionar mirtazapina enantioméricamente pura si un material de inicio enantioméricamente puro es usado y el cierre de anillo es efectuado por el tratamiento con un ácido adecuado en ausencia de un solvente o una combinación de un ácido y un solvente orgánico

Un compuesto enantioméricamente puro es un que incluye menos del 20% del otro enantiómero, lo cual es un exceso enantiomérico del 60%. Dependiendo de las condiciones específicas del método inventado un compuesto enantioméricamente puro que tiene menos del 10% de otro enantiómero o menos del 1% de otro enantiómero puede también ser obtenido. Los rendimientos de mirtazapina enantioméricamente pura aislados son típicamente no menores del 50% pero rendimientos de menos del 70% han sido también obtenidos.

Un grupo saliente es una función reactiva sobre una molécula el cual experimenta desplazamiento de la molécula cuando un nuevo enlace es formado, como es comúnmente conocido en el arte. Más específicamente un grupo saliente puede ser un grupo hidroxil, un éster activado del é, tal como carboxilato, un sulfonato o un fosfonato, o un halógeno. Grupos con esta función son comúnmente conocidos en el arte y la lista puede ser ampliada con la consulta de manuales disponibles usualmente para síntesis orgánicas.

Un ácido adecuado para el método de la presente invención es definido como un ácido específico o una combinación ácido/solvente como se menciona aquí más adelante o un ácido o combinación ácido/solvente no mencionada aquí más adelante, pero el cual es obtenido realizando un ensayo para evaluar la adecuabilidad del ácido. El ensayo es para realizar el cierre del anillo con un ácido, que es el ácido candidato, y el material de inicio, que es el compuesto II como se definió antes, o una sal o solvato de él, con una pureza enantiomérica predeterminada, y determinando después de la reacción el exceso enantiomérico.

de la mirtazapina resultante. El grado cuantitativo de pérdida de pureza enantiomérica puede ser determinado por cálculos simples y expresado como la diferencia entre el exceso enantiomérico en el material de inicio antes de la reacción y el exceso enantiomérico del producto de mirtazapina después de la reacción. Si la pérdida es menor del 40% el ácido o la combinación ácido/solvente es un ácido o una combinación ácido/solvente adecuados. Un criterio más estricto para un ácido o una combinación ácido/solvente adecuados puede ser aplicado seleccionando aquellos que causan una pérdida menor de un número cualquiera entre 0% y 40%, tal como 35 %, 30 %, 25 %, 20%, 15 % , 10 %, 5 %, 2 %, 1 %, 0.5 % y 0.3%. Es en consecuencia un aspecto de la invención proporcionar un método para seleccionar un ácido o combinación ácido/solvente adecuados para el cierre de anillo estereoespecífico que lleva a una mirtazapina enantioméricamente pura. El método comprende la realización de la reacción de cierre de anillo de un compuesto enantioméricamente puro de acuerdo con la fórmula II, o un sal o solvato de él, con el significado de X, como se definió previamente como un ácido candidato o una combinación ácido/solvente candidata y determinando una pérdida de exceso enantiomérico por la reacción e identificando un ácido o una combinación ácido/solvente como adecuados si los resultados de pérdida son menores del 40%.

Opcionalmente, un criterio más estricto, como se menciona antes puede ser aplicado para ácidos y combinaciones ácido/solventes más adecuadas.

Un ácido adecuado usado en ausencia de un solvente puede ser un ácido prótico o un derivado de ácido prótico tal como el anhídrido de ácido prótico. Ácido sulfúrico concentrado, el método previo escogido para la preparación de mirtazapina racémica, o el tricloruro de aluminio no es adecuado.

Para el cierre del anillo usando un ácido adecuado en la ausencia de un solvente, el uso de ácido polifosfónico o de pentóxido fosforoso en ácido fosfónico son particularmente preferidos. Se recomienda usar ácido fosfónico, o pentóxido fosforoso en ácido fosfónico, en una cantidad de bajo exceso sobre el alcohol de inicio definido como el compuesto II anteriormente. La reacción dará mejor rendimiento y mejor retención de exceso enantiomérico si la razón (w/w) de ácido polifosfónico sobre el alcohol (peso de la base del compuesto II) es menor de 10 a 1 (w/w), o mejor 5 a 1, aún mejor si es menor de 2.5 a 1. Cuando el ácido fosfónico es introducido en cantidades de pentóxido y ácido fosfónico (posiblemente en relaciones de peso (w/w) de pentóxido sobre ácido fosfónico de 1:1 a 1:9) los pesos de pentóxido fosforoso y ácido fosfónico son adicionadas hasta expresar la cantidad total de ácido polifosfónico.

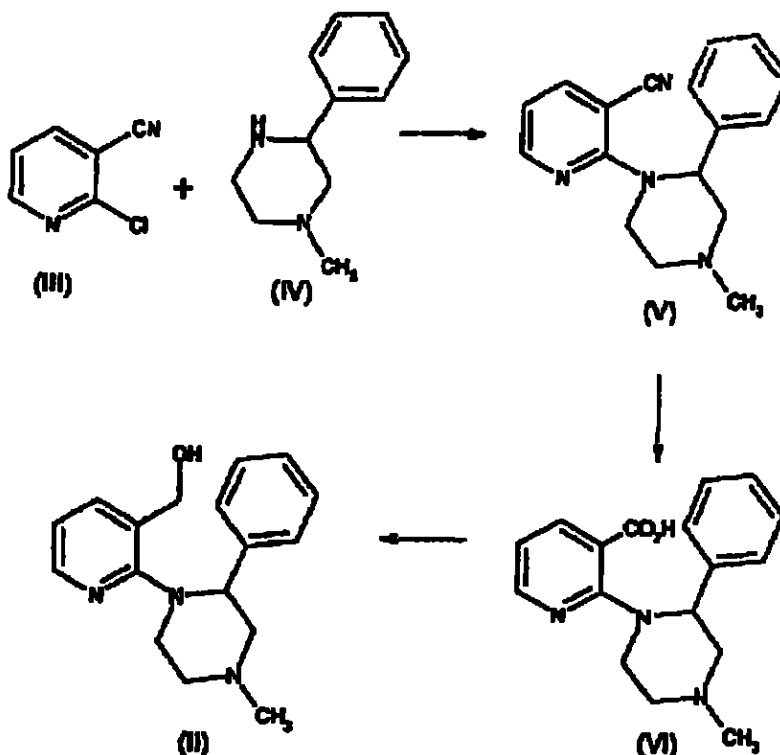
Una combinación ácido y solvente adecuada puede ser una combinación de ácido prótico o un derivado de ácido prótico tal como un anhídrido de ácido prótico o un ácido mineral y un solvente coordinador polar, tal como etanol o alcoholes mas látilas, DMF, DMA o N-metilpirrolidinona. Mas preferido es usar la combinación de un derivado de ácido prótico y N-metilpirrolidinona o DMF. El Ácido polifosfónico y la N-metilpirrolidinona o DMF son particularmente preferidos.

Las combinaciones ácido/solvente de pentóxido fosforoso o ácido polifosfónico o ácido sulfúrico y xileno, pentóxido fosforoso o ácido polifosfónico y clorobenceno, pentóxido fosforoso o ácido polifosfónico y tolueno, y ácido sulfúrico y diclorometano no son adecuadas.

Mientras que la reacción cierre de anillo puede tener lugar a temperatura ambiente, la reacción también puede ser facilitada con calentamiento adicional. Consecuentemente, es un aspecto adicional de la invención el incluir el cierre del

anillo de acuerdo a los métodos de la presente invención incluyendo un calentamiento adicional

Un compuesto de formula (II) puede ser preparado por la ruta sintética mostrada en el Esquema I que es descrito en US 4062848



Esquema 1

Así, el compuesto (V) puede ser preparado por reacción del compuesto (IV) con cloronicotinitrilo (III) en un solvente orgánico, tal como tetrahidrofuran o dimetilformamida y en la presencia de un equivalente de un base como fluoruro de potasio. El compuesto (IV) puede luego ser preparado por hidrólisis del compuesto (V) usando una base acuosa tal como hidróxido de potasio en un alcohol tal como etanol, típicamente en reflujo. En WO/62782, se describe que la razón molar de la base usada para efectuar la hidrólisis del nitrilo puede ser reducida de 25 moles de base (como se describe en el procedimiento de la patente US 4062848) a alrededor de 12 moles de base. Finalmente el compuesto (II) puede ser preparado por reducción del compuesto (IV) una vez más usando un hidruro de metal tal

como hidruro de aluminio litio en un solvente orgánico tal como tetrahidrofuran. La conversión de la función alcohol a otros grupos salientes tales como carboxilato y ésteres de sulfonato y los halógenos puede ser fácilmente lograda por métodos que son bien conocidos en el arte.

La preparación del compuesto enantioméricamente puro (II) puede ser alcanzado usando métodos bien conocidos en el arte. Por ejemplo, métodos de síntesis asimétricos, por ejemplo, síntesis con inducción quiral, cristalización fraccional de sales diastereoisoméricas formadas por reacción con un ácido quiral o separación por cromatografía de un medio quiral por métodos cromatográficos de fase reversa o normal. Tales métodos son por ejemplo descritos en 'Chirality in Industry' (Editado por A. N. Collins, G. N. Sheldrake y J. Crosby, 1992, John Wiley).

La invención también incluye mirtazapina enantioméricamente pura producida por el método de la presente invención y composiciones farmacéuticas de ellas para usar en terapias. Tales composiciones pueden incluir una cantidad terapéuticamente efectiva de mirtazapina enantioméricamente pura en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y excipientes que son bien conocidos en el arte.

La invención es ilustrada en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1a

Preparación de [S]-mirtazapina

(S)-1-(3-hidroximetil-2-pindil)-4-metil-2-fenilpiperazina (0.23 g, 1.03 mmol) fue disuelta en N-metilpirrolidinona (10 ml). La solución resultante fue adicionada por goteo a ácido polifosfórico (1.46 g) en N-metilpirrolidinona (5 mL) con agitación a 81 °C. La mezcla de la reacción fue agitada a 100 °C por 72 horas. Fue luego

10

diluida con solución de hidróxido de sodio y éter dietil. La capa orgánica fue separada y lavada dos veces con agua. Sulfato de magnesio fue adicionado, removido por filtración y el filtrado fue evaporado. El compuesto del título (0.19 g, 68%) fue obtenido como un producto aceitoso. El exceso enantiomérico (e.e.) del producto fue 99.2%.

Ejemplo 1b

A una mezcla de ácido polifosfónico (41.8 g) y N-metilpirrolidina (10.5 ml) fue adicionada una solución de (S)-1-(3-hidroximetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperazina (7.02 g, 24.7 mmol) en N-metilpirrolidinona (10 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 130 °C por 1 hora. A la mezcla de reacción le fue adicionada agua (152 ml), dicálita (8.8 g), tolueno (76 ml), y solución de hidróxido de sodio al 33 % (128 ml). La capa acuosa fue separada y extraída dos veces con tolueno (76 ml). Las capas combinadas de tolueno fueron lavadas tres veces con agua (76 ml), secadas con MgSO₄ y evaporadas. Esto dio 4.63 g de (S)-Mirtazapina (70%) con un e.e. de 99 %.

Ejemplo 2

Preparación de (S)-mirtazapina

(S)-1-(3-hidroximetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperazina (0.30 g, 1.0587 mmol) fue disuelta en 18.75 g de dimetilformamida. A la solución 0.75 g de dicálita y 1.5 g de ácido polifosfónico fueron adicionados. La mezcla de reacción fue agitada por un día a 100 °C. Fue luego diluida con hidróxido de sodio y extraída con éter dietil. La capa orgánica fue lavada dos veces con agua, secada con sulfato de magnesio, filtrada y el filtrado fue evaporado. El compuesto del título (0.19 g, 68%) fue obtenido como un producto aceitoso. El e.e. del producto fue 99.2%.

Ejemplo 3

Preparación de (S)-mirtazapina

(S)-1-(3-hidroximetil-2-pindil)-4-metil-2-fenilpiperazina (0.50 g, 1.76 mmol) fue disuelta en N-metilpirolidona (7.5 ml) y calentada a 100 °C. A esta muestra se le adicionó dicalita (0.62 g) y pentóxido fosforoso (1.26 g). Después de 66 la reacción estaba completa. Agua fue adicionada a la mezcla de reacción. Fue luego filtrada. El pH fue ajustado a 14 adicionando solución de hidróxido de sodio 4N. La solución acuosa fue extraída con éter dietil. La capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio y evaporada. Esto proporcionó el compuesto del título (0.24 g, 51 %) con un e.e. de 99.7%.

Ejemplo 4

Preparación de (S)-mirtazapina

A (S)-1-(3-hidroximetil-2-pindil)-4-metil-2-fenilpiperazina (0.50 g, 1.77 mmol) fue adicionado ácido fosfónico (9.6 g). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C por 20 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua (6.5 ml) y el pH fue llevado a 8 adicionando solución de hidróxido de sodio 4N. La capa de agua fue extraída con acetato de etil. La capa orgánica fue lavada con agua, secada con sulfato de magnesio y evaporado. Esto proporcionó el compuesto del título (0.29 g, 62 %) con e.e. de 76 %.

Ejemplo 5

A (S)-1-(3-hidroximetil-2-pindil)-4-metil-2-fenilpiperazina (1.0 g, 3.53 mmol) fue adicionado ácido fosfónico (2 g). La mezcla de reacción fue calentada a 130 °C por 18 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua (6.5 ml) y el pH fue llevado a 8 adicionando solución de hidróxido de sodio 4N. La capa de agua fue extraída con acetato de etil. La capa orgánica fue lavada con agua, secada con sulfato de

magnesio y evaporado. Esto proporcionó el compuesto del título (0.71 g, 76 %) con e e de 98 %

Ejemplo 6

Una solución de (S)-1-(3-hidroximetil-2-pindil)-4-metil-2-fenilpiperazina (1.0 g, 3.53 mmol) en diclorometano fue adicionada a ácido polifosfónico preparado de 85 % ácido polifosfónico (2.8 g) y pentóxido fosforoso (1.3 g). La mezcla de reacción fue calentada a 130 °C por 18 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua (6.5 ml) y el pH fue llevado a 8 adicionando solución de hidróxido de sodio 4N. La capa de agua fue extraída con acetato de etil. La capa orgánica fue lavada con agua, secada con sulfato de magnesio y evaporado. Esto proporcionó el compuesto del título (0.79 g, 84 %) con e e de 83 %

Ejemplo 7

A ácido polifosfónico (20 gramos) fue adicionado sal de ácido oxálico de (S)-1-(3-hidroximetil-2-pindil)-4-metil-2-fenilpiperazina (1.32 g, 3.53 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 130 °C por 18 horas. A la mezcla de reacción le fue adicionada agua (22 ml), acetato de etil (22 ml), y solución de hidróxido de sodio al 33 % (6.5 ml). La capa de acuosa fue separada y extraída dos veces con etil acetato (22 ml). Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas tres veces con agua (220 ml) y evaporado. Esto dio 7.9 g de (S)-Mirtazapina (84 %) con e e de 99.2 %

Ejemplo 8

A ácido polifosfónico (4 gramos) fue adicionado sal de ácido oxálico de (S)-1-(3-hidroximetil-2-pindil)-4-metil-2-fenilpiperazina (1.32 g, 3.53 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 130 °C por 18 horas. A la mezcla de reacción le fue adicionada agua (22 ml), acetato de etil (22 ml), y solución de hidróxido de sodio al 33 % (6.5 ml). La capa de acuosa fue separada y extraída dos veces con etil

acetato (22 ml) Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas tres veces con agua (22 ml), secada con MgSO_4 y evaporada Esto dio 0.79 g de (S)-Mirtazapina (84 %) con e e de 83 %

Ejemplo 4

Preparación de (S)-mirtazapina

A ácido sulfúrico (30.36 gramos) a una temperatura de 48 °C fue adicionada una solución de (S)-1-(3-hidroximetil-2-pindil)-4-metil-2-fenilpiperazina (15.18 g, 51.05 mmol) en etanol (30 ml) Después de una noche una cantidad adicional de ácido sulfúrico (30 ml) fue adicionada Después de 4 horas la reacción estaba completa Agua (195 ml) fue adicionada seguido por una solución de hidróxido de sodio (8.3 M) hasta que se formó un precipitado La capa acuosa fue extraída con etil acetato La capa orgánica fue subsecuentemente lavada con solución de hidróxido de sodio, luego solución de cloruro de sodio, secada con sulfato de magnesio y evaporada Esto dio el compuesto del título (7.97 g, 59 %) con e e de 62 %

Ejemplo 10

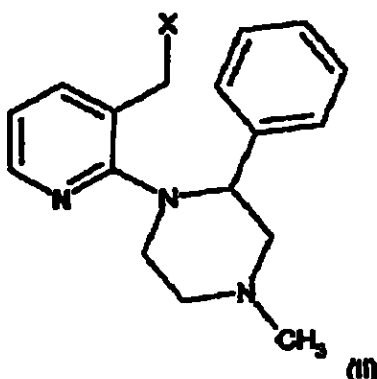
(Dado con propósitos comparativos con una combinación ácido/solvente no adecuada)

Preparación de (S)-mirtazapina

Ácido sulfúrico concentrado (2.2 ml) fue adicionado a (S)-1-(3-hidroximetil-2-pindil)-4-metil-2-fenilpiperazina (0.29 g, 1.03 mmol) Diclorometano fue adicionado para formar una solución transparente El diclorometano fue evaporado bajo presión reducida a 40 °C La mezcla de reacción fue agitada a 48 °C Después de 4 horas la reacción estaba completa Solución de hidróxido de sodio (4N) fue adicionada hasta que se formó una emulsión La capa acuosa fue extraída con éter dietil El éter dietil fue lavado con agua, secado con sulfato de magnesio y evaporado Esto dio el compuesto del título (0.17 g, 62 %) con un e e de 36%

REIVINDICACIONES

- 1 Un método para la preparación de una mirtazapina enantioméricamente pura, dicho método comprende un paso de cierre de anillo de un compuesto de acuerdo con la formula (II)



- Donde X es un grupo saliente, tal paso comprende el tratamiento con un ácido, caracterizado en que mirtazapina con un exceso enantiomérico es formada por el cierre del anillo del compuesto de la formula (II) con un exceso enantiomérico por el tratamiento con un ácido adecuado en la ausencia de un solvente o de una combinación adecuada de un ácido y un solvente orgánico
- 2 El método de la reivindicación 1, caracterizado en que el cierre del anillo ocurre usando un ácido adecuado en la ausencia de un solvente
 - 3 El método de la reivindicación 2, caracterizado en que el ácido es un ácido prótico o un derivado de un ácido prótico
 - 4 El método de la reivindicación 3, caracterizado en que el ácido es ácido polifosfónico o pentóxido fosforoso en ácido fosfónico
 - 5 El método de la reivindicación 4, caracterizado en que la relación de peso entre el ácido polifosfónico y el compuesto de acuerdo a la formula II es menor de 5 a

- 6 El método de la reivindicación 1, caracterizado en que el cierre del anillo ocurre usando una combinación ácido y solvente orgánico adecuada
- 7 El método de la reivindicación 6, caracterizado en que la combinación de ácido y solvente orgánico adecuada es un ácido prótico o un derivado de ácido prótico en combinación con un solvente de coordinación polar
- 8 El método de la reivindicación 6, caracterizado en que la combinación de ácido y solvente orgánico adecuada es un ácido mineral en combinación con un solvente de coordinación polar
- 9 El método de la reivindicación 7, caracterizado en que la combinación de ácido y solvente orgánico adecuada es ácido polifosfónico en combinación con N-metilpirrolidinona o DMF
- 10 Un método de selección de un ácido o una combinación ácido/solvente adecuada para una reacción de cierre de anillo estereoespecífica de un compuesto enantioméricamente puro de acuerdo con la fórmula II y el significado de X de la reivindicación 1 que conduce a un mirtazapina enantioméricamente pura que comprende la prueba de la reacción mediante el tratamiento del compuesto enantioméricamente puro con un ácido candidato o una combinación ácido/solvente candidata y la determinación de una pérdida de exceso enantiomérico por la reacción y la identificación del ácido o una combinación ácido/solvente, como adecuada si resulta en una pérdida de menos del 40%

11214 841 037 9

JDF/ID499

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2003 796 WO		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No PCT/EP2004/051357		International filing date (day/month/year) 05 07 2004		Priority date (day/month/year) 10 07 2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/04, C07D471/14				
Applicant AKZO NOBEL N V et al				
1 This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 8 sheets including this cover sheet. 3 This report is also accompanied by ANNEXES comprising a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets as follows ☐ sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 807 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed as indicated in Item 4 of Box No I and the Supplemental Box b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)				
4 This report contains indications relating to the following items ☒ Box No I Basis of the opinion ☐ Box No II Priority ☐ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No IV Lack of unity of invention ☒ Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement ☐ Box No VI Certain documents cited ☐ Box No VII Certain defects in the international application ☒ Box No VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 30 12 2004		Date of completion of this report 16 02 2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80288 Munich Tel +49 89 2399 0 Tlx 523858 epmu d Fax +49 89 2399 4485		Authorized Officer Guspanova, J Telephone No +49 89 2399-7834 		

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No
PCT/EP2004/051357

Box No 1 Basis of the report

- 1 With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12 3 and 23 1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12 4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55 2 and/or 55 3)
- 2 With regard to the elements* of the International application, this report is based on *(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)*

Description, Pages

1-10 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

- 3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

- 4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70 2(c))

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded "

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**International application No
PCT/EP2004/051357

Box No. 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	1-10
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	9
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-10
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70.7)**see separate sheet**

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2004/051357

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Relevant documents

The following documents D1-D3 are referred to in this communication, the numbering will be adhered to in the rest of the procedure

- D1 US-A-4 062 848 (VAN DER BURG WILLEM JACOB) 13 December 1977 (1977-12-13)
- D2 WO 00 62782 A (SINGER CLAUDE ,TEVA PHARMA (IL), LIBERMAN ANITA (IL), FINKELSTEIN) 26 October 2000 (2000-10-26)
- D3 SELDITZ U ET AL 'Direct enantiomeric separation of mianserin and 6-azamianserin derivatives using chiral stationary phases' JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol 803, no 1-2, 17 April 1998 (1998-04-17), pages 169-177, XP004117830 ISSN 0021-9673

2 Novelty

The present application claims an one-step process for the preparation of enantiomerically pure mirtazapine of formula (I) comprising ring closure of a compound of general formula (II) with enantiomeric excess by treatment with a suitable acid (claims 1-9) A method for the selection of an acid or an acid/solvent combination suitable for the process of claim 1 is also claimed (claim 10) This process is in general defined by the same technical features as the process of the present claim 1

Prior art D1 discloses a ring closure process for the preparation of racemic mirtazapine (Examples I and IV) followed by an optical resolution of mirtazapine using (-)-O,O-dibenzoyltartaric acid (Example XIX)

D2 discloses a ring closure process for the preparation of racemic mirtazapine starting with racemic compounds of formula IV which corresponds with the formula (II) of the present application

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2004/051357

D3 discloses an optical resolution of mirtazapine (6-azamiansenn, formula 2) using Chiralpak AD column (Table 3)

Since none of the prior art documents D1-D3 discloses the starting compounds of formula (II) with enantiomeric excess, the subject-matter of the present claims 1-10 appears novel in view of D1-D3, according to Article 54(1) and (2) EPC

2 Inventive step

The problem underlying the present application is seen in the provision of an improved process for the preparation of enantiomerically pure mirtazapine of formula (I)

The closest prior art represented by D1 discloses a two-steps process comprising

- 1 a ring closure of racemic compounds of formula II (Example I 4 and IV) which corresponds with the formula (II) of the present application and
- 2 a resolution of racemic mirtazapine obtained in the first step with O,O-dibenzoyltartanic acid (Example XIX)

The difference between D1 process and that of the present application resides in that the starting compounds used in the present process are present in an enantiomeric excess and not in a racemic form

The solution to the problem stated above is seen in the provision of the process described in the present claim 1, in which process the starting compounds of formula II are used in an enantiomeric excess and not in the racemic form. The starting material is treated with a "suitable" acid in the absence of a solvent or a "suitable" combination of an acid and an organic solvent. Such a solution seems to be obvious to the person skilled in the art in view of document D1 from following reasons:

D1 explicitly suggests using optically active compound of formula II instead of the corresponding racemic starting material (column 6, lines 53-59). The skilled person would first try to perform the synthesis with the acid used in Example I, step 4 or in Example IV of D1, where the preparation of mirtazapine is described. Then the skilled person would try to use different types of acids in order to find out, which acid would be "suitable" for the reaction in order to avoid excessive racemisation during the reaction and to achieve highest possible enantiomeric excess of the product, optically active mirtazapine. The list

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2004/051357

of possible acids is given in column 2, lines 1-17 of D1. To select a "suitable" acid from the list of acids useful for dehydration given in column 2 and to use it in the absence of a solvent according to Examples I 4 and IV of D1 seems to be a common practice of the skilled person seeking the optimal reaction conditions. Therefore, the teaching of D1 would obviously lead the person skilled in the art to the subject-matter presently claimed in claim 1.

Thus, the subject-matter of the present claim 1 is considered not-involving an inventive step, according to Article 56 EPC.

The dependent process claims 2-4 are also considered not involving inventive step, since the additional technical features described therein are known or suggested in the art by documents D1 and D2.

Claim 2 Using a suitable acid in the absence of a solvent is known from D1 (Examples I 4 and IV, list of acids in column 2) and D2 (Examples 1-3, page 6, lines 12-23).

Claim 3 Using a protic acid is also known from D1 and D2 (use of conc. H_2SO_4 in the same Examples as stated above).

Claim 4 Use of polyphosphoric acid is suggested by the both prior art documents D1 (column 2, paragraph 1 and 2) and D2 (claim 3).

The dependent process claim 5 defines particularly the ratio between polyphosphoric acid and the compound of formula (II). Although definition of a such a ratio has not been found in the cited prior art, the skilled person seeking for the optimal reaction conditions would try to find the best ratio between polyphosphoric acid and the compound of formula (II). An optimization of a reaction conditions in the said way is regarded as an every day practice of a person skilled in the art. Since it has not been shown in the present application, that the ratio 5:1 claimed in the present claim 5 leads to a better results than a reaction in which the said ratio is different from 5:1, an inventive step of the present claim 5 cannot be acknowledged.

The dependent process claims 6-9 introduce a novel technical feature in the process of the present claim 1, namely the use of a suitable acid and an organic solvent in combination. The subject-matter of the said claims could be considered as involving an inventive step, when certain improvement of the present process over the prior art processes can be

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2004/051357

seen. Such an improvement can be seen in a high enantiomeric excess achieved when a certain combination of acid with a solvent has been used in the reaction. It is indeed demonstrated by the present Examples 1-3, in which the reaction yields of 68-72% are comparable with the yields of the Examples given in D1 (Example I 4 and IV) and D2 (Examples 2 and 3) and a high enantiomeric excess 99,2-99,7% is achieved. However, it has also been noted that not every organic solvent used in the ring closure leads to a higher enantiomeric excess of optically active mirtazapine. E.g. the present Example 9 and comparative Example 10 in which ethanol and dichloromethane, respectively are used as a solvent provide (S)-mirtazapine in yields 59% and 62%, respectively with a low enantiomeric excess (62%, 36%) as a result of a large degree of racemisation during the reaction. Since the process claims 6-8 comprise organic solvents, which solvents (e.g. ethanol or dichloromethane) do not improve the yield of the ring closure step, they are considered not inventive.

The present claim 10 does not involve an inventive step from the following reasons. The subject-matter of claim 10 is a method for the selection of an acid or an acid/solvent combination suitable for the process of claim 1. It is in general defined by the same technical features as the process of the present claim 1. Additionally, it comprises determining a loss of enantiomeric excess by the reaction and identifying an acid or acid/solvent combination. The said method for the selection is considered obvious for the person skilled in the art, because a skilled person knowing the fact that not every acid is suitable for the reaction of claim 1 would try to identify the best acid or acid/solvent combination while detecting the changes in the reaction conditions, as it is the common practice of the skilled person optimising the reaction concerned.

Having regard to what has been stated above, solely the process claim 9 which specifies the solvent used as being *N*-methylpyrrolidinone or DMF does involve an inventive step, according to Article 56 EPC.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The following inconsistency between the description and the claims according to Article 6 PCT has been found in the present application. According to the description on page 4, lines 29-31 and on page 5, paragraph 2, some of the combinations of acid/solvent are not

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2004/051357

suitable for the process presently claimed. However, such statements are not involved in the present claims. The said inconsistency throws doubt on the extent of the protection sought for the present application.

It is to be mentioned that the term "suitable acid" used in the present claims defines an acid by its desired function, contrary to the requirements of support in the sense of Article 5 and 6 PCT. The fact that any acid could be selected and checked does not overcome this objection, as the skilled person would not have knowledge beforehand as to whether it would fall within the scope claimed. Undue experimentation would be required to randomly select acids suitable for the reaction claimed.

Traducción

44

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 2003 798 WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No PCT/EP2004/051357	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 05.07.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10.07.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC CO7D 401/04 CO7D 471/14		
Solicitante AKZO NOBEL N V et al		

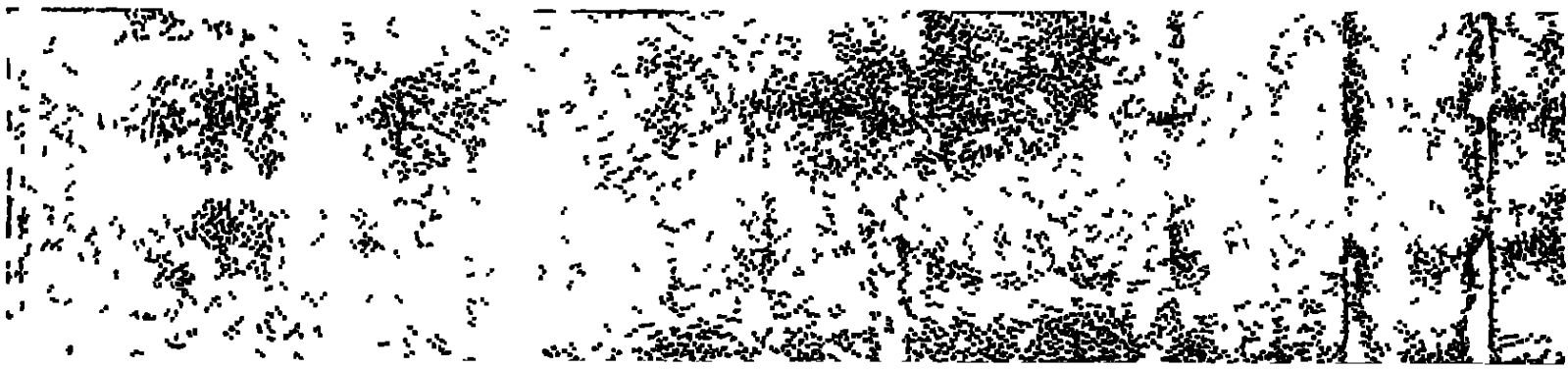
1 Este Informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36 2 Este INFORME consta de una total de <u>8</u> hojas incluyendo la portada 3 Este informe también contiene ANEXOS que comprenden a ☐ (enviados al solicitante y a la Oficina Internacional) en total ____ hojas las cuales se relacionan con ☐ Hojas con la descripción reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y que son la base de este Informe y/o hojas que contienen rectificaciones aceptadas por la Administración (Ver Regla 70 16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas) ☐ Hojas que reemplazan hojas anteriores las cuales contienen sin embargo modificaciones de acuerdo con las razones del campo No 1 punto 4 y campo adicional según la interpretación de la administración que se salen del contenido de divulgación de la solicitud internacional en la versión originalmente presentada b ☐ (enviados a la Oficina Internacional únicamente) un total de (indique el tipo y número de medio(s) de registro electrónico(s)) _____, que contienen un listado y/o tablas de secuencia relativos al mismo únicamente en formato legible por computador según se indica en la Casilla Complementaria relativa a Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas)																									
4 Este Informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos <table> <tr> <td>I</td> <td>☒</td> <td>Fundamentos del Informe</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☐</td> <td>No se establece concepto relativo a la novedad nivel inventivo y aplicación industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Carencia de unidad de la invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Declaración razonada según el artículo 35(2) en relación con la novedad nivel inventivo o aplicación industrial, citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertos defectos de la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☒</td> <td>Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional</td> </tr> </table>		I	☒	Fundamentos del Informe	II	☐	Prioridad	III	☐	No se establece concepto relativo a la novedad nivel inventivo y aplicación industrial	IV	☐	Carencia de unidad de la invención	V	☒	Declaración razonada según el artículo 35(2) en relación con la novedad nivel inventivo o aplicación industrial, citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos de la solicitud internacional	VIII	☒	Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional
I	☒	Fundamentos del Informe																							
II	☐	Prioridad																							
III	☐	No se establece concepto relativo a la novedad nivel inventivo y aplicación industrial																							
IV	☐	Carencia de unidad de la invención																							
V	☒	Declaración razonada según el artículo 35(2) en relación con la novedad nivel inventivo o aplicación industrial, citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración																							
VI	☐	Ciertos documentos citados																							
VII	☐	Ciertos defectos de la solicitud internacional																							
VIII	☒	Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional																							
Fecha de presentación de la demanda 30.12.2004	Fecha de terminación de este reporte 16.02.2005																								
Nombre y dirección de correo de la IPEA OFICINA EUROPEA DE PATENTES D-80288 MUNICH TEL +49 89 2369-0 Tx 523656 EPMU Fax: +49 89 2369-4485	Funcionario Autorizado Guspanova J Teléfono No +49 89 2369-7834																								

Formato PCT/IPEA409 (portada) (enero 2004)

Campo No 1 Base del Informe

- 1 Respecto al idioma el informe se basa en la solicitud internacional en el idioma, en el que fue presentado, a menos que se indique otra cosa en este punto
- ☐ El informe se basa en una traducción del idioma original al siguiente idioma en donde se trata del idioma de traducción, que fue presentada para el siguiente propósito
- ☐ búsqueda internacional (bajo las Reglas 12 3 y 23 1b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 12 4)
- ☐ examen preliminar internacional (bajo Regla 55 2 y/o 55 3)
- 2 Respecto a los elementos * de la solicitud internacional *(Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70 16 y 70 17))*
- ☒ La descripción
páginas 1-10, en la versión originalmente presentada
- ☒ Las reivindicaciones
numeros 1 - 10 presentadas el 16/12/2004 con el escrito del 13/12/2004
- ☐ Los dibujos
hojas en la versión originalmente presentada
- ☐ Un protocolo de secuencia y/o tablas correspondientes adicionales – ver campo adicional con relación al protocolo de secuencia
- 3 ☐ Con base en las modificaciones se suprimieron los siguientes documentos
- ☐ Descripción Página
- ☐ Reivindicaciones, no
- ☐ Dibujos Hoja/aparte
- ☐ Listado de Secuencia (Datos específicos)
- ☐ Tablas correspondientes al listado de secuencias adicionales (Datos específicos)
- 4 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en el Campo Suplementano (Regla 70 2(c))
- ☐ Descripción Página
- ☐ Reivindicaciones no
- ☐ Dibujos Hoja/aparte
- ☐ Listado de Secuencia (Datos específicos)
- ☐ Tablas correspondientes al listado de secuencias adicionales (Datos específicos)

Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida con la indicación "Reemplazo



V Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial, citas y explicaciones que apoyan esta declaración

1 Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-10	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	9	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1-10	SI
	Reivindicaciones		NO

2 Citas y explicaciones (Regla 70 7)

Ver hoja anexa

Recuadro VIII. CIERTAS OBSERVACIONES A LA SOLICITUD INTERNACIONAL

Se realizan las siguientes observaciones sobre la claudad descripción y dibujos o acerca de si las reivindicaciones se encuentran plenamente sustentadas en la descripción

Ver hoja anexa

Re ítem V

**Declaración Motivada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial,
citaciones y explicaciones que apoyan tal declaración**

1 Documentos relevantes

Los siguientes documentos D1-D3 son relacionados en la presente comunicación

D1 US-A-4 062 848 (VAN DER BURG WILLEM JACOB) 13 de Diciembre de 1977 (1977-12-13)

D2 WO 00 62782 A (SINGER CLAUDE TEVA PHARMA (IL) LIBERMAN ANITA (IL) FINKELSTEIN) (2000-10-16)

D3 SELDITZ U ET AL Separación enantiomérica directa de derivados de mianserina y 8-azamianserina usando fases quirales estacionarias JORNAL DE CROMATOGRAFIA A ELSEVIER SCIENCE NL Vol 803 no 1-2 17 Abril 1998 (1998-04-17) páginas 169-177 XP004117830 ISSN 0021-9873

2 Novedad

La presente solicitud reivindica un proceso de un paso para la preparación de mirtazapina enantioméricamente pura de fórmula (I) que comprende el cierre de un anillo de un compuesto de fórmula general (II) con exceso enantiomérico mediante tratamiento con un ácido adecuado (reivindicaciones 1-9) Un método para la selección de un ácido o una combinación ácido/solvente adecuada para el proceso de la reivindicación 1 también se reivindica (reivindicación 10) Este proceso es en general definido por las mismas características técnicas del proceso de la presente reivindicación 1

D1 revela un proceso de cierre de anillo para la preparación de mirtazapina racémica (Ejemplos I y IV) seguido por una resolución óptica de mirtazapina utilizando ácido (-) O O-dibenzoltartárico (Ejemplo XIX)

D2 revela un proceso de cierre de anillo para la preparación de mirtazapina racémica iniciando con compuestos racémicos de fórmula IV que corresponde con la fórmula (II) de la presente solicitud

D3 revela una resolución óptica de mirtazapina (8-azamianserina fórmula 2) usando una columna Chiralpak AD (Tabla 3)

Ya que ninguno de los documentos del estado del arte D1-D3 revelan compuestos de partida de fórmula (II) con exceso enantiomérico el objeto de las reivindicaciones 1-10 parece novedoso en vista de D1-D3 de acuerdo al artículo 54 (1) y (2) EPC

3 Nivel Inventivo

El problema fundamental de la presente solicitud se basa en un proceso mejorado para la preparación de mirtazapina enantioméricamente pura de fórmula (I)

El arte previo mas cercano representado por D1 revela un proceso de dos etapas que comprende

- 1 Un cierre de anillo de compuesto racémicos de fórmula II (Ejemplo I 4 y IV) que corresponde con la fórmula II de la presente solicitud y
- 2 una resolución de mirtazapina racémica obtenida en la primera etapa con ácido (-) O O-dibenzoltartárico (Ejemplo XIX)

La diferencia entre el proceso de D1 y el de la presente solicitud reside en que los compuestos de partida usados en el presente proceso están presentes en un exceso enantiomérico y no en una forma racémica

La solución al problema indicado arriba se basa en que el proceso descrito en la reivindicación 1 en el cual el proceso los compuestos de partida son usados en un exceso enantiomérico y no en una forma racémica El material de partida se trata con un ácido "adecuado" en la ausencia de un solvente o una combinación "adecuada" de un solvente orgánico y un ácido Dicha solución parece ser obvia para una persona versada en la materia en vista del documento D1 por las siguientes razones

D1 sugiere explícitamente usar un compuesto ópticamente activo de fórmula II en vez de los correspondientes materiales racémicos de partida (columna 6 líneas 53-59) La persona versada en la materia intentaría primero llevar a cabo la síntesis con el ácido usado en el Ejemplo I paso 4 o en el Ejemplo IV de D1 donde se describe la preparación de mirtazapina Por lo tanto la persona versada en la materia intentaría utilizar diferentes tipos de ácidos para descubrir que tipo de ácido sería "adecuado" para la reacción con tal de evitar racemización excesiva durante la reacción y así lograr el más alto exceso enantiomérico posible del producto mirtazapina ópticamente activa La lista de posibles ácidos se da en la columna 2 líneas 1-17 de D1 Para seleccionar un ácido "adecuado" de la lista de ácidos útiles para deshidratar dados en la columna 2 y para usarlo en la ausencia de un solvente de acuerdo a los ejemplos I 4 y IV de D1 parece ser una práctica común de una persona versada en la materia buscar las condiciones de reacción óptimas Por lo tanto las enseñanzas de D1 llevarían obviamente a una persona versada en la materia al objeto reivindicado en la reivindicación 1

Así el objeto de la reivindicación 1 no se considera inventivo de acuerdo al artículo 56 EPC

El proceso dependiente en las reivindicaciones 2-4 tampoco se considera que tenga nivel inventivo dado que las características técnicas adicionales descritas son conocidas o sugeridas en el arte previo por los documentos D1 y D2

Reivindicación 2 Utilizando un ácido adecuado en la ausencia de un solvente se conoce a partir de D1 (Ejemplos I 4 y IV lista de ácidos en columna 2) y D2 (Ejemplos 1-63 página 6 líneas 12-23)

Reivindicación 3 de D1 y D2 se conoce el uso de un ácido prótico (uso de H_2SO_4 en los mismos ejemplos indicados arriba)

Reivindicación 4 El uso de ácido polifosfórico se sugiere en D1 (columna 2 párrafo 1 y 2) y D2 (reivindicación 3)

El proceso dependiente de la reivindicación define particularmente la relación entre el ácido polifosfórico y el compuesto de fórmula (II) Aunque la definición de tal relación no se encuentra en el arte previo una persona versada en la materia buscando las condiciones de reacción óptimas trata de encontrar la mejor relación entre el ácido polifosfórico y el compuesto de fórmula (II) Una optimización de las condiciones de reacción en dicha forma es una práctica común de una persona versada en la materia Dado que no se ha mostrado en la presente solicitud que la relación 5:1 reivindicada en la reivindicación 5 conlleve a mejores resultados que una reacción en la que dicha relación es diferente de 5:1 no se puede conceder nivel inventivo a la reivindicación 5

El proceso dependiente en las reivindicaciones 6-9 introduce una característica técnica nueva en el proceso de la reivindicación 1 nombrando la combinación de un ácido adecuado y un solvente orgánico El objeto de dichas reivindicaciones podría implicar nivel inventivo donde se puede observar ciertas mejoras al presente proceso sobre los procesos del arte previo Dicho mejoramiento se puede ver en un exceso enantiomérico alto logrado cuando una cierta combinación de ácido con un solvente ha sido usado en la reacción Se demuestra entonces mediante los ejemplos 1-3 en donde los rendimientos de reacción de 68% -72% son comparables con los rendimientos de los ejemplos dados en D1 (ejemplo I 4 y IV) y D2 (Ejemplos 2 y 3) y un exceso enantiomérico alto de 99.2-99.7% se logra Sin embargo también se puede notar que no todos los solventes orgánicos usados en el cierre del anillo conllevan a un exceso enantiomérico más alto de mirtazapina ópticamente activa E.g. el presente ejemplo 9 y el ejemplo comparativo 10 donde el etanol y diclorometano, se usan respectivamente como solventes dando (S)-mirtazapina con rendimientos de 59% y 62% respectivamente con un bajo exceso enantiomérico (62% -36%) como resultado de un alto grado de racemización durante la reacción Dado que el proceso de las reivindicaciones 6-8 comprende solventes orgánicos cuyos solventes (etanol o diclorometano) no mejoran el rendimiento durante la etapa del cierre del anillo no se considera que tengan nivel inventivo

La reivindicación 10 no implica nivel inventivo por las siguientes razones

El objeto de la reivindicación 10 es un método para la selección de un ácido o una combinación de ácido/solvente adecuado para el proceso de la reivindicación 1. En general, está definido por las mismas características del proceso de la reivindicación 1. Adicionalmente, comprende determinar una pérdida de exceso enantiomérico por la reacción e identificar un ácido o combinación de ácido/solvente. Dicho método para la selección se considera obvio para una persona versada en la materia y aunque dicha persona sabiendo que no todo ácido es adecuado para la reacción de la reivindicación 1 trataría de identificar la mejor combinación ácido/solvente detectando así los cambios en las condiciones de reacción ya que es la práctica común de una persona versada en la materia optimizar las condiciones de reacción. Teniendo en cuenta lo anterior, solamente el proceso de la reivindicación 9 el cual especifica el solvente utilizado como N metilpirrolidona o DMF implica nivel inventivo de acuerdo al artículo 56 EPC.

RE Item VIII

Ciertas observaciones a la solicitud internacional

La siguiente inconsistencia entre la descripción y las reivindicaciones de acuerdo al artículo 6 del PCT ha sido encontrada en la presente solicitud. De acuerdo a la página 4 en la descripción líneas 29-31 y página 5 párrafo 2 algunas de las combinaciones de ácido/solvente no son adecuadas para el proceso reivindicado. Sin embargo, tales afirmaciones no están implicadas en las presentes reivindicaciones. Dicha inconsistencia arroja dudas acerca de la extensión de la protección buscada en la presente solicitud.

También se debe mencionar que el término "ácido adecuado" utilizado en las presentes reivindicaciones define un ácido por la función deseada, contrario a los requerimientos de sustentación de acuerdo al artículo 5 y 6 del PCT. El hecho de que cualquier ácido pueda ser seleccionado y evaluado no supera esta objeción ya que la persona versada en la materia no tendría el conocimiento de antemano de cómo caer dentro del alcance de la reivindicación. Experimentación excesiva se requeriría para seleccionar aleatoriamente ácidos adecuados para la reacción reivindicada.

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 10 No. 10-10, San José, Costa Rica

51

Expediente No		06001617	No de Folio
Item		No de Unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	✓	1
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones: Faltan con este # final

\$5 2.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 270
FECHA ENERO 3 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06001617 00000000 Folios: 53
Fecha (AMD): 2006-01-10 17 33 37
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27483194	03/01/2006	41,063,280 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL :	463,000 00

SOM CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Do 1124-841-037-9

54
50

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 06001617 00000000 Folios 53

Fecha (HH): 2006-01-10 17:33:37

Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 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

Fecha

[Firma]
10 de 2006