

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-139608-00000-0000

Fecha: 2014-06-27 16:43:58

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 44

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO

PROCESO PARA LA FABRICACIÓN DE

1-[2-(2,4-DIMETILFENILSULFANIL)FENIL]PIPERAZINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

VALBY, DINAMARCA

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

74. APODERADO

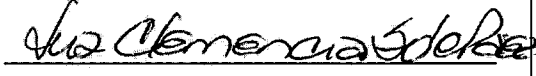
C.C.35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-139608- -00000-0000 Fecha: 2014-06-27 16:43:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 48
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

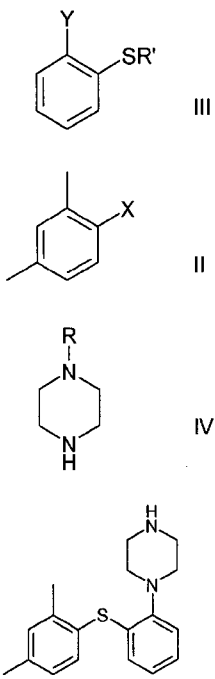
1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/076377	Fecha 2012/12/20
Publicación Internacional No.		WO 2013/102573 A1	Fecha 2013/07/11
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
PROCESO PARA LA FABRICACIÓN DE 1-[2-(2,4- DIMETILFENILSULFANIL) FENIL] PIPERAZINA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
C07D 295/096			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
H. LUNDBECK A/S			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN CIUDAD		Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dinamarca Valby	No. TELÉFONO 3 47 36 11
DEPARTAMENTO/ESTADO			CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
PAÍS DE RESIDENCIA		Dinamarca	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Dinamarca
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. CHRISTENSEN		Kim, Lasse	danés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.Dinamarca		Slagelse	Holmstrupvej 73, DK-4200 Slagelse, Dinamarca.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. DINAMARCA		DK	PA201200006	2012/01/03
2. U.S.A		US	61/582,527	2012/01/03
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0066537	Fecha 2014/06/24	
		N° 14-0066819	Fecha 2014/06/25	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
Nombre del Firmante		Firma		
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ				
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555		

MMS\MMS\MR\IND-AF267661\WPCL3003

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 22 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 18 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de H. LUNDBECK A/S 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$515.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicional a 10. por 248.000

FIGURA CARACTERISTICA



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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 July 2013 (11.07.2013)



(10) International Publication Number
WO 2013/102573 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 295/096 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/076377

(22) International Filing Date:

20 December 2012 (20.12.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PA201200006 3 January 2012 (03.01.2012)
61/582,527 3 January 2012 (03.01.2012)

DK
US

(71) Applicant: H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottiliavej 9,
DK-2500 Valby (DK).

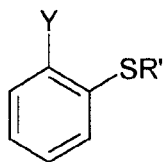
(72) Inventor: CHRISTENSEN, Kim, Lasse; Holmstrupvej
73, DK-4200 Slagelse (DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,

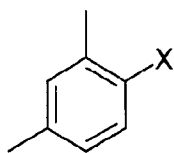
[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF 1-[2-(2,4-DIMETHYL-PHENYLSULFANYL)-PHENYL]-PIPERAZINE

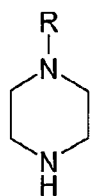
(57) Abstract: A process for the manufacture of 1-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazine and pharmaceutically acceptable salts is disclosed that involves reacting compounds of formula II, III, IV under Pd catalysis and in presence of phosphine ligands to give Compound I.



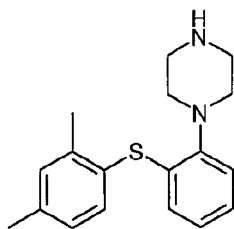
III



II



IV



WO 2013/102573 A1

PROCESO PARA LA FABRICACIÓN DE 1-[2-(2,4-DIMETILFENILSULFANIL)FENIL]PIPERAZINA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la
5 fabricación del compuesto 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la invención

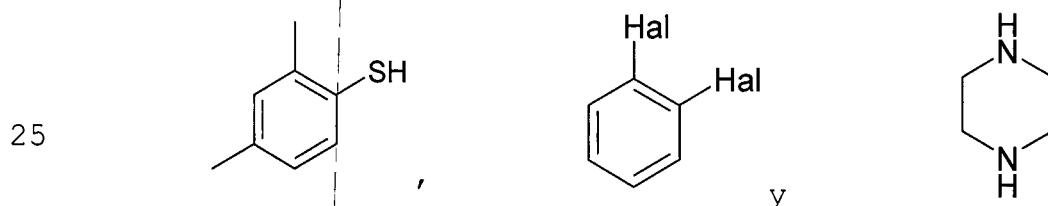
Las solicitudes de patente internacionales WO
10 03/029232 y WO 2007/144005 describen el compuesto 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina incluidas diversas rutas de fabricación. En el resto de este documento, la 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales
15 farmacéuticamente aceptables se denominan Compuesto I o Compuesto I·XX cuando se desea hacer referencia a la sal de XX.

El Compuesto I es un antagonista de los receptores 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, un agonista del receptor 5-HT_{1A} y un
20 agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, y un inhibidor del transportador de la serotonina. Además, se ha demostrado que el Compuesto I incrementa los niveles de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina en zonas específicas del cerebro.
25 Se considera que todas estas actividades son relevantes desde un punto de vista clínico y que intervienen potencialmente en el mecanismo de acción del compuesto [J.Med.Chem., 54, 3206-3221, 2011; Eur. Neuropsychopharmacol., 18(supl. 4), S321, 2008; Eur. Neuropsychopharmacol., 21(supl. 4), S407-408, 2011; Int. J. Psychiatry Clin Pract. 5, 47, 2012].
30

Se ha comprobado en ensayos clínicos que el Compuesto I es un tratamiento seguro y eficaz para la depresión. El 18 de julio de 2011, la revista *Int. J. Neuropsychopharm.* publicó en línea un artículo de los autores Álvares et al.

5 que informaba sobre los resultados de un estudio demostrativo preliminar para evaluar la eficacia y la tolerabilidad del compuesto en pacientes con un trastorno depresivo mayor (TDM). Los resultados de este estudio aleatorizado, controlado con placebo, con una duración de
10 seis semanas y con aproximadamente 100 pacientes en cada grupo muestran que el Compuesto I difiere significamente del placebo en el tratamiento de los síntomas de depresión y ansiedad en los pacientes con TDM. También se informa de que no se observó ningún cambio relevante desde un punto de
15 vista clínico en los resultados clínicos de laboratorio, las constantes vitales, el peso o los parámetros del ECG. Los resultados de un estudio a largo plazo también demuestran que el Compuesto I es más efectivo en la prevención de la recidiva en pacientes que padecen TDM
20 [*Eur. Neuropsychopharmacol.* 21(supl. 3), S396-397, 2011].

El documento WO 2007/144005 describe un proceso de fabricación en el que los compuestos



se mezclan en presencia de una base y un catalizador de paladio que está constituido por una fuente de paladio y un ligando fosfina. El catalizador de paladio cataliza la
30 formación del enlace C-N tal como se describe en el documento US 5.573.460. En el proceso anterior, la

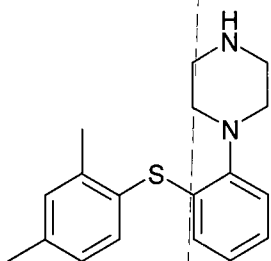
piperazina puede estar opcionalmente protegida en uno de los nitrógenos. Este proceso proporciona el compuesto deseado con un rendimiento alto y con una pureza relativamente alta. Sin embargo, se forman impurezas que se han de eliminar posteriormente. Es particularmente difícil eliminar impurezas que, al igual que el Compuesto I, contienen una amina secundaria, es decir, un grupo piperazina. Tales compuestos suelen tener propiedades de solubilidad similares, p. ej., que incluyen las propiedades de solubilidad dependiente del pH, y, por lo tanto, es difícil separarlos del Compuesto I utilizando métodos que aprovechen las diferencias de solubilidad, p. ej., la cristalización. El documento WO 2010/094285 describe un proceso de purificación que elimina de forma efectiva las impurezas de este tipo, p. ej., la 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]-4-(2-piperazin-1-ilfenil)piperazina que se forma cuando ambos nitrógenos del grupo piperazina forman un enlace C-N. El proceso de purificación comprende la precipitación de un solvato isopropanólico de Compuesto I·HBr.

La presente invención proporciona una nueva ruta de fabricación que elimina o reduce las impurezas difíciles de eliminar mencionadas anteriormente.

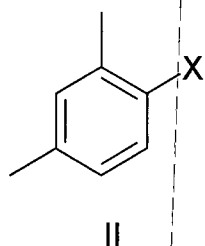
Compendio de la invención

El inventor ha descubierto que una reacción entre 1-halógeno-2,4-dimetilfenilo, 2-halógenotiofenol y una piperazina opcionalmente protegida en presencia de una base y un catalizador de paladio proporciona una reacción con un rendimiento y una pureza altos, y en la que las impurezas se reducen o eliminan. Por consiguiente, en una

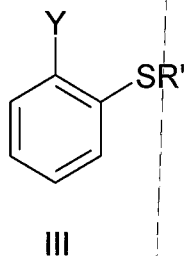
realización, la invención se refiere a un proceso para la fabricación de



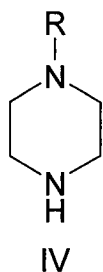
o sus sales farmacéuticamente aceptables (Compuesto I), comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



donde X representa Br o I, con un compuesto de fórmula III



donde Y representa Cl o Br y R' representa hidrógeno o un ión metálico, y un compuesto de fórmula IV

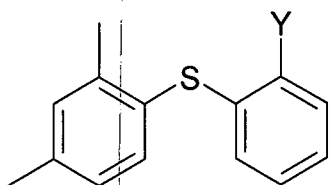


donde R representa hidrógeno o un grupo protector, en presencia de un disolvente, una base y un catalizador de

paladio que está constituido por una fuente de paladio y un ligando fosfina a una temperatura comprendida entre 50 °C y 130 °C.

Descripción detallada de la invención

En una realización, en un primer paso se pueden hacer reaccionar un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III para preparar el intermedio



A continuación, este intermedio se puede aislar antes de su reacción posterior con un compuesto de fórmula IV para obtener el Compuesto I. Como alternativa, esta reacción posterior puede tener lugar sin aislar el intermedio. Por lo general, se prefieren las síntesis en un único recipiente, es decir, las rutas sintéticas en las que todos los reactivos se introducen en el reactor al principio de la reacción sin aislar ni purificar los intermedios, debido a su simplicidad inherente. En cambio, en las síntesis en un único recipiente también aumenta el número de reacciones secundarias no deseadas posibles con el correspondiente aumento en la formación de productos secundarios y la reducción del rendimiento. Para el presente proceso cabe destacar que la piperazina contiene dos aminas secundarias idénticas las cuales podrían participar potencialmente en la formación de un enlace C-N. Sin embargo, se ha descubierto que la presente ruta de fabricación es sumamente efectiva a la hora de evitar las reacciones secundarias de este tipo. En particular, se ha descubierto que el presente proceso de fabricación evita o

reduce de forma efectiva la formación de impurezas generadas mediante la formación de un enlace C-N en la que interviene la amina secundaria del Compuesto I. Los ejemplos de estas impurezas incluyen la 1-(2,4-dimetilfenil)-4-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

El documento WO 2010/094285 describe un proceso de purificación que se puede utilizar para eliminar las impurezas generadas cuando la segunda amina del resto piperazínico también participa en la formación de un enlace C-N. El proceso de purificación descrito en el documento WO 2010/094285 se aplica a un proceso para la fabricación del Compuesto I en el que se hacen reaccionar 2,4-dimetiltiofenol, 1,2-dihalobenceno y opcionalmente piperazina sustituida en presencia de un catalizador de paladio. Este proceso se describió por primera vez en el documento WO 2005/144005. Los datos proporcionados en el documento WO2010/094285 parecen indicar que se formaron impurezas cuando la segunda amina también participa en la formación de un enlace C-N en esta reacción, p. ej., se genera 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]-4-(2-piperazin-1-ilfenil)piperazina en una cantidad comprendida entre un 0.5% y un 4.8%. Esto concuerda con los datos que se muestran en el Ejemplo 4 de la presente solicitud, en el que se genera un 1% de esta impureza. Tal como se ha indicado anteriormente, el catalizador de paladio también cataliza la formación de enlaces C-S. Cabe destacar que además, en el proceso de fabricación de la presente invención, las impurezas generadas por la reacción de dos (o más) compuestos tiólicos (compuesto de fórmula III) no se generan en ninguna cantidad significativa.

Tal como se muestra en los ejemplos, la presente invención proporciona un proceso de fabricación alternativo para el Compuesto I en el que se genera una cantidad mínima o nula de impurezas a través de la formulación de un enlace C-N en el segundo nitrógeno piperazínico. Al mismo tiempo, se reduce el nivel total de impurezas en comparación con el proceso descrito en el documento WO 2005/144005 y el rendimiento global se mantiene en un nivel elevado. Además, el proceso de fabricación de la presente invención proporciona un proceso global más simple ya que se puede prescindir de los pasos de purificación para eliminar las impurezas generadas a través de la formación de un enlace C-N en el segundo nitrógeno piperazínico, p. ej., como los descritos en el documento WO 2010/094285. Los datos que se muestran en los Ejemplos 1-4 muestran que las impurezas generadas cuando la segunda amina participa en la formación de un enlace C-N, p. ej., las Impurezas A y B, no se forman a todos los efectos prácticos. Esto se compara favorablemente con el nivel de tales impurezas de aproximadamente un 1% con el proceso del documento WO 2005/144005 como se demuestra en el Ejemplo 4 y los valores incluso mayores indicados en el documento WO 2010/094285. También cabe destacar que el nivel global de impurezas es significativamente menor, es decir, aproximadamente un 50% menor, con el proceso de fabricación de la presente invención, lo cual quiere decir una vez más que la pureza del Compuesto I tal como se obtiene en el proceso de fabricación de la presente invención es mucho mayor.

El compuesto de fórmula II es 1-halógeno-2,4-dimetilfenilo, donde dicho halógeno se selecciona entre Br

y I. En una realización, el compuesto de fórmula II es 1-yodo-2,4-dimetilfenilo.

El compuesto de fórmula III es 2-halógenotiofenol, donde dicho halógeno se selecciona entre Cl y Br. En una
5 realización, el compuesto de fórmula III es 2-bromotiofenol.

El compuesto de fórmula III es un tiol o el tiolato correspondiente. Debido a las condiciones de reacción básicas, la especie reactiva es el tiolato. Desde una
10 perspectiva de prevención de riesgos laborales, puede que sea beneficioso utilizar un tiolato, tal como el tiolato de Li^+ , Na^+ , K^+ o Ca^{++} , para evitar los problemas de olores asociados con los tioles. No obstante, en una realización, R' es hidrógeno.

15 Los compuestos de fórmula II y III normalmente se añaden en cantidades equimolares, y estos compuestos también se suelen añadir en una cantidad limitante.

El compuesto de fórmula IV es un compuesto piperazínico. La piperazina tiene dos nitrógenos, pero
20 solamente uno de ellos participará en la formación de un enlace C-N. En una realización, la formación de enlaces con el segundo nitrógeno se evita utilizando una piperazina monoprottegida, es decir, una realización en la que R es un grupo protector. En la técnica se conocen muchos grupos
25 protectores y los ejemplos útiles incluyen $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{W}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{W}$, Boc, Bn y Cbz, y en particular Boc. W representa alquilo o arilo; Bn es la abreviatura de bencilo; Boc es la abreviatura de *t*-butiloxycarbonilo; y Cbz es la abreviatura de benciloxycarbonilo. Si se utiliza una piperazina
30 protegida en las reacciones, el grupo protector se ha de eliminar en un paso posterior, normalmente mediante la

adición de un ácido acuoso. Se ha descubierto que el presente proceso produce únicamente niveles bajos de impurezas generadas a través de la formación de un enlace C-N en la segunda amina de la piperazina. Esto permite
5 utilizar la piperazina sin proteger (es decir, R es hidrógeno). El uso de la piperazina sin proteger ofrece un proceso inherentemente más simple ya que se puede prescindir del paso de desprotección.

El compuesto de fórmula IV se añade normalmente en una
10 cantidad de 1-100 equivalentes, tal como 1-10 equivalentes, normalmente 1-3 equivalentes. Como alternativa, la piperazina se puede utilizar como disolvente, es decir, una realización en la que la piperazina actúa tanto como reactivo como disolvente.

15 El disolvente empleado en el proceso de la presente invención se puede seleccionar entre disolventes orgánicos apróticos o mezclas de tales disolventes con una temperatura de ebullición dentro del rango de temperaturas de reacción, es decir, entre 50 y 130 °C. Normalmente, el
20 disolvente se selecciona entre tolueno, xileno, trietilamina, tributilamina, dioxano, N-metilpirrolidona, piridina o cualquier mezcla de estos. Se hace mención particular al tolueno como disolvente.

El uso de un catalizador de paladio, sin el cual el
25 Compuesto I no se forma, es clave para el presente proceso. Tal como se ha indicado anteriormente, el catalizador de paladio cataliza la formación del enlace C-N pero también la formación del enlace C-S [*Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 53, 1385-1389, 1980]. El catalizador de paladio está constituido por
30 una fuente de paladio y un ligando fosfina. Las fuentes de paladio útiles incluyen paladio en estados de oxidación

diferentes, tales como, p. ej., 0 y II. Los ejemplos de fuentes de paladio que se pueden utilizar en el proceso de la presente invención son $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. El término dba es la abreviatura de dibencilidenacetona. Cabe destacar en particular $\text{Pd}(\text{dba})_2$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. La fuente de paladio normalmente se aplica en una cantidad de entre un 0.1 y un 6% molar, tal como de entre un 0.5 y un 2% molar, normalmente de aproximadamente un 1% molar. En toda esta solicitud, el % molar y los equivalentes se calculan con respecto al reactivo limitante.

Se conocen muchos ligandos fosfina, tanto monodentados como bidentados. Los ligandos fosfina útiles incluyen 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (rac-BINAP), (S)-BINAP, (R)-BINAP, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), bis-(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEphos), tri-*t*-butilfosfina (sal de Fu), bifenil-2-il-di-*t*-butilfosfina, bifenil-2-il-diciclohexilfosfina, (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)dimetilamina, [2'-(di-*t*-butilfosfanil)bifenil-2-il]dimetilamina y diciclohexil-(2',4',6'-tripropilbifenil-2-il)fosfano. Es más, también se pueden utilizar ligandos carbeno, tales como, p. ej., cloruro de 1,3-bis-(2,6-di-isopropilfenil)-3H-imidazol-1-io, en vez de ligandos fosfina. En una realización, el ligando fosfina es rac-BINAP, DPPF o DPEphos, y en particular rac-BINAP. El ligando fosfina normalmente se aplica en una cantidad de entre un 0.2 y un 12% molar, tal como de entre un 0.5 y un 4% molar, normalmente de aproximadamente un 2% molar.

La base se añade a la mezcla de reacción para incrementar el pH. En particular, son útiles las bases seleccionadas entre NaOt-Bu, KOt-Bu, Na_2CO_3 , K_2CO_3 y Cs_2CO_3 . También se pueden aplicar bases orgánicas tales como 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). Cabe destacar en particular NaO(t-Bu) y KO(t-Bu). Normalmente, la base se añade en una cantidad de aproximadamente 2-10 equivalentes, tal como 2-5 equivalentes, tal como 2.5-3.5 equivalentes.

En algunas situaciones, puede que sea deseable obtener una sal de adición de ácido de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina en vez de la base libre. Las sales de adición de ácido se pueden obtener en un paso posterior del proceso en el que la base libre obtenida se hace reaccionar con un ácido relevante tal como, p. ej., el ácido láctico, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico. El ácido se puede añadir directamente a la mezcla de reacción o, como alternativa, la base libre se puede purificar hasta cualquier grado adecuado inicialmente antes de dicho paso. Si la base libre se ha aislado como un compuesto sólido, puede que sea necesario emplear un disolvente para disolver la base libre antes de que reaccione con el ácido. En una realización, se añade ácido bromhídrico acuoso directamente a la mezcla de reacción sin ninguna purificación inicial de la base libre. Como alternativa, se puede añadir HBr en una solución alcohólica.

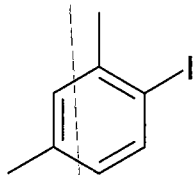
En los procesos en los que se utiliza una piperazina protegida, se ha de eliminar el grupo protector, p. ej., mediante la adición de un ácido acuoso tal como se ha indicado anteriormente. En una realización, se puede seleccionar dicho ácido acuoso para conseguir dos transformaciones, es decir, la desprotección de la piperazina protegida y la formación de una sal de adición de ácido. En particular, se puede utilizar ácido

bromhídrico acuoso para desproteger la piperazina protegida y para obtener la sal de adición de ácido bromhídrico en un único paso del proceso.

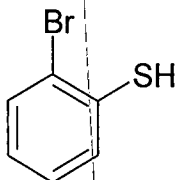
En una realización, el proceso de la presente invención se lleva a cabo a 75°-120° o a 80°-120°.

Para todas las reacciones y mezclas de reacción mencionadas en la presente puede ser una ventaja purgarlas con un gas inerte o someterlas a inertización con un gas inerte. El nitrógeno es un ejemplo de un gas inerte económico y de alta disponibilidad.

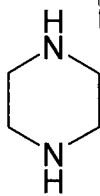
En una reacción, el Compuesto I se prepara en un proceso que comprende hacer reaccionar



con



y



en presencia de un disolvente, una base y un catalizador de paladio que está constituido por una fuente de paladio y un ligando fosfina a una temperatura comprendida entre 50 °C y 130 °C. En otra realización, el compuesto obtenido se hace reaccionar con un ácido para

obtener una sal farmacéuticamente aceptable deseada de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

En una realización, la invención proporciona un proceso para la fabricación del Compuesto I, donde dicho

5 proceso comprende los siguientes pasos:

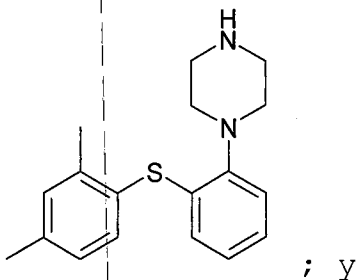
a) disolver o dispersar entre un 0.1% y un 3% molar de bis(dibencilidenacetona)paladio(0), y entre un 0.5% molar y un 4% molar de 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo racémico, y 2-6 equivalentes de base en tolueno para

10 obtener una Mezcla A;

b) añadir 1 equivalente de 1-yodo-2,4-dimetilbenzeno, 0.8-1.2 equivalentes de 2-bromotiofenol y 1-10 equivalentes de piperazina a la Mezcla A para obtener una Mezcla B; y

c) calentar la Mezcla B hasta 80 °C-120 °C o 75°-120°

15 para obtener



d) opcionalmente añadir un ácido adecuado al producto obtenido en el paso c) para obtener la sal correspondiente. Cabe mencionar en particular la adición de HBr acuoso.

En una realización, la invención se refiere a un

25 Compuesto I y en particular a Compuesto I·HBr obtenido en un proceso que comprende o está constituido por los pasos a)-d) anteriores.

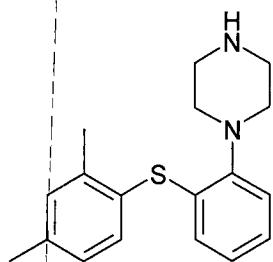
En una realización, la invención proporciona un proceso para la fabricación del Compuesto I, donde dicho

30 proceso comprende los siguientes pasos:

a) disolver o dispersar entre un 0.1% y un 3% molar de bis(dibencilidenacetona)paladio(0), y entre un 0.5% molar y un 4% molar de 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo racémico, y 1-10 equivalentes de piperazina y 2-6 equivalentes de base en tolueno para obtener una Mezcla A;

b) añadir 1 equivalente de 1-yodo-2,4-dimetilbenzeno y 0.8-1.2 equivalentes de 2-bromotiofenol a la Mezcla A para obtener una Mezcla B; y

c) calentar la Mezcla B hasta 80 °C-120 °C o 75°-120° para obtener



; y

d) opcionalmente añadir un ácido adecuado al producto obtenido en el paso c) para obtener la sal correspondiente. Cabe mencionar en particular la adición de HBr acuoso.

En una realización, la invención se refiere a un Compuesto I y en particular a Compuesto I·HBr obtenido en un proceso que comprende o está constituido por los pasos a)-d) anteriores.

Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente se incorporan en su totalidad a la presente por referencia y en la misma medida en que si se indicara de forma individual y específica que cada referencia se ha de incorporar por referencia y se expusiera en su totalidad en la presente (en la mayor medida permitida por la ley), independientemente de cualquier incorporación proporcionada

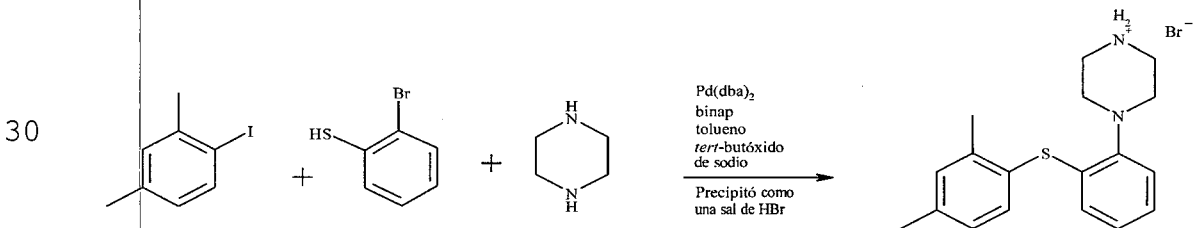
por separado de documentos particulares realizada en cualquier otra sección de la presente.

Se debe interpretar que el uso de los términos "un" y "una" y "el/la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención abarca tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente. Por ejemplo, se debe sobreentender que la frase "el compuesto" se refiere a varios compuestos de la invención o el aspecto descrito particular, a menos que indique lo contrario.

Se pretende que la descripción en la presente de cualquier aspecto o aspecto de la invención en la que se utilicen términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene", al hacer referencia a un elemento o elementos, proporcione apoyo para un aspecto similar o aspecto de la invención que "está constituido", "está constituido esencialmente por" o "comprende sustancialmente" dicho elemento o elementos particulares, a menos que se establezca lo contrario o el contexto lo contradiga claramente (p. ej., se debe sobreentender que una composición descrita en la presente como que comprende un elemento particular también se describe como una composición que está constituida por dicho elemento, a menos que se establezca lo contrario o el contexto lo contradiga claramente).

Ejemplos

Ejemplo 1



Se mezclaron bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (0.610 g, 1.06 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (1.34 g, 2.15 mmol), *tert*-butóxido de sodio (31.0 g, 323 mmol) y tolueno (150 mL, desgasificado). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente (23 °C) en una atmósfera de nitrógeno.

A esta mezcla se añadieron piperazina (23.0 g, 267 mmol), 1-yodo-2,4-dimetilbenceno (25.0 g, 108 mmol) y 2-bromotiofenol (20.5 g, 108 mmol). La mezcla de reacción se calentó a continuación a 100 °C durante 5 horas, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción (80 mL) (en este momento se extrajeron muestras IPC (siglas en inglés de control durante el proceso)) y después Celite 545 (8.0 g). La reacción se agitó durante 20 minutos antes de la filtración. Se separaron las fases y la fase del tolueno se lavó 2 veces más con agua (2 x 80 mL).

La fase del tolueno se calentó a 60 °C. A la fase del tolueno caliente se añadió ácido bromhídrico (8.9 M, 13.0 mL, 116 mmol), se añadieron cristales de siembra ((sal de HBr) del compuesto del título, 10 mg) y la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.

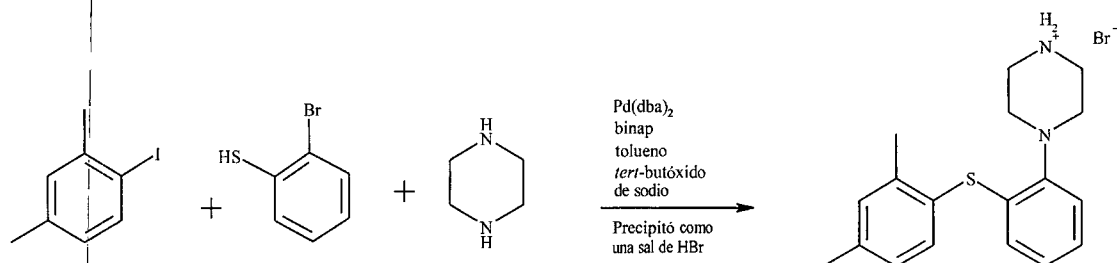
Se aisló 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina·HBr por filtración y la masa retenida en el filtro se lavó 2 veces con tolueno (2 x 30 mL).

Rendimiento: 80.1% de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina·HBr (33.5 g, 88.3 mmol).

Pureza: 97.9% (HPLC, detección UV a 254 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆; 500 MHz): 8.83 (s a, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.98 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.26 (m a, 4H), 3.21 (m a, 4 H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

Ejemplo 2



Se mezclaron bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (665 mg, 1.15 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (1.44 g, 2.30 mmol), *tert*-butóxido de sodio (22.2 g, 231 mmol), piperazina (16.6 g, 193 mmol) y tolueno (110 mL, desgasificado). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente (23 °C) en una atmósfera de nitrógeno.

A esta mezcla se añadieron 1-yodo-2,4-dimetilbenceno (15.1 g, 65.0 mmol) y 2-bromotiofenol (11.8 g, 62.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a continuación a 100 °C durante 4 horas, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción (60 mL) (en este momento se extrajeron muestras IPC) y después Celite 545 (9.5 g). La reacción se agitó durante 20 minutos antes de la filtración. Se separaron las fases y la fase del tolueno se lavó 2 veces más con agua (2 x 60 mL).

La fase del tolueno se calentó a 60 °C. A la fase del tolueno caliente se añadió ácido bromhídrico (8.9 M, 9.3 mL, 82.8 mmol), se añadieron cristales de siembra (sal de

HBr del compuesto del título, 10 mg) y la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.

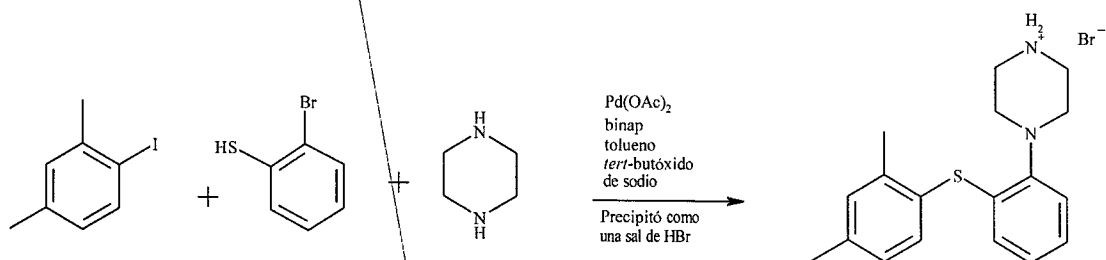
Se aisló 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina·HBr por filtración y la masa retenida en el filtro se lavó 3 veces con tolueno (3 x 25 mL).

Rendimiento: 77.1% de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina·HBr (18.6 g, 49.0 mmol).

Pureza: 98.2% (HPLC, detección UV a 254 nm).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 8.83 (s a, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.97 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.26 (m a, 4H), 3.21 (m a, 4 H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

Ejemplo 3



Se mezclaron acetato de paladio(II) (580 mg, 2.58 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (3.20 g, 5.16 mmol), *tert*-butóxido de sodio (49.5 g, 516 mmol), piperazina (37.0 g, 430 mmol) y tolueno (250 mL, desgasificado). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente (23 °C) en una atmósfera de nitrógeno.

A esta mezcla se añadieron 1-yodo-2,4-dimetilbenceno (40.0 g, 172 mmol) y 2-bromotiofenol (32.6 g, 172 mmol). La mezcla de reacción se calentó a continuación a 100 °C durante 1 hora, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de

reacción (80 mL) (en este momento se extrajeron muestras IPC) y después Celite 545 (12 g). La reacción se agitó durante 20 minutos antes de la filtración. Se separaron las fases y la fase del tolueno se lavó 2 veces más con agua (2 x 80 mL).

La fase del tolueno se calentó a 60 °C. A la fase del tolueno caliente se añadió ácido bromhídrico (8.9 M, 20.8 mL, 185 mmol), se añadieron cristales de siembra (sal de HBr del compuesto del título, 10 mg) y la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.

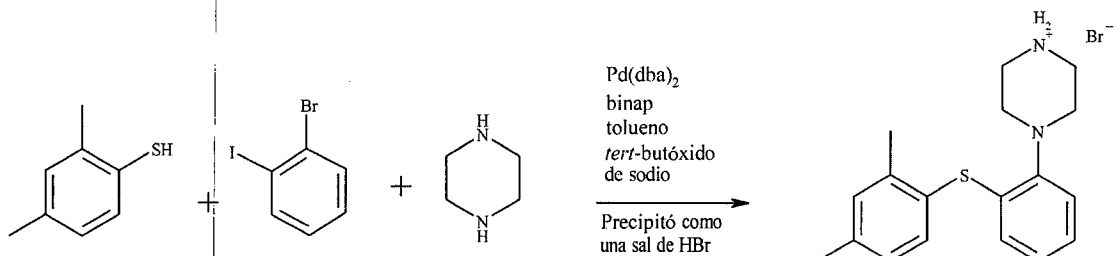
Se aisló 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina·HBr por filtración y la masa retenida en el filtro se lavó 3 veces con tolueno (3 x 40 mL).

Rendimiento: 84.3% de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina·HBr que contenía 0.60 eq de *tert*-butanol (62.1 g, 147 mmol).

Pureza: 98.6% (HPLC, detección UV a 254 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆): 8.82 (s a, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (p m, 3H), 6.98 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.27 (m a, 4H), 3.21 (m a, 4 H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.12 (s, 5.4H).

Ejemplo 4



Se mezclaron bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (307 mg, 0.530 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0.66 g, 1.06 mmol), *tert*-butóxido de sodio (44.7 g, 466 mmol), piperazina (40.3 g, 469 mmol) y tolueno (200

mL, desgasificado). La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos a temperatura ambiente (23 °C) en una atmósfera de nitrógeno.

A esta mezcla se añadieron 1-bromo-2-yodobenceno (39.2 g, 135 mmol) y 2,4-dimetilbencenotiol (18.3 g, 133 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción (60 mL) (en este momento se extrajeron muestras IPC) y después Celite 545 (9.0 g). La reacción se agitó durante 20 minutos antes de la filtración. Se separaron las fases y la fase del tolueno se lavó 2 veces más con agua (2 x 60 mL).

La fase del tolueno se calentó a 60 °C. A la fase del tolueno caliente se añadió ácido bromhídrico (8.9 M, 16.8 mL, 150 mmol), se añadieron cristales de siembra (sal de HBr del compuesto del título, 10 mg) y la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.

Se aisló 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina·HBr por filtración y la masa retenida en el filtro se lavó 3 veces con tolueno (3 x 25 mL).

Rendimiento: 81.5% de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina·HBr que contenía 0.70 eq de *tert*-butanol (51.2 g, 118 mmol).

Pureza: 96.0% (HPLC, detección UV a 254 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆): 8.78 (s a, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.98 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.27 (m a, 4H), 3.20 (m a, 4 H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.12 (s, 6.3H).

La siguiente tabla muestra los datos analíticos sobre las impurezas (Área-% por HPLC) para IPC y el producto final para los Ejemplos 1-4.

Método de HPLC

- 5 • Tipo de columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm; 2.1x150 mm
- Temperatura de la columna: 60 °C
- Detección a 254 nm
- Flujo: 0.6 mL/min.
- 10 • Disolventes:

A: agua que contenía un 0.05% de TFA (ácido trifluoroacético)

B: Acetonitrilo que contenía un 5% de agua y un 0.035% de TFA

15	Gradiente:	Tiempo, min.	% de B	Curva
		0.00	10.0	6
		1.80	99.9	6
		1.81	10.0	6
		2.00	10.0	6

- 20 La Impureza A es 1,2-bis(1'-piperazinil)benceno.
- La Impureza B es 1-fenilpiperazina.
- La Impureza C es 1-(2-bromofenil)piperazina.
- La Impureza D es 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina.
- La Impureza E es 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]-4-(2-piperazin-1-ilfenil)piperazina.
- 25 La Impureza F es 1-(2,4-dimetilfenil)-4-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.
- La Impureza G es 2,4-dimetil-1-fenilsulfanilbenceno.

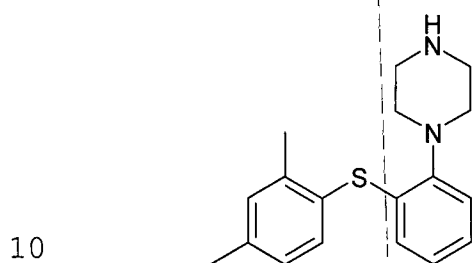
Impureza	Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo 3		Ejemplo 4	
	IPC	Producto final	IPC	Producto final	IPC	Producto final	IPC	Producto final
A	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	4.1	2.4
B	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.4	0.3
C	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.1	<0.05
D	0.2	<0.05	1.0	<0.05	1.4	<0.05	<0.05	<0.05
E	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	1.0	1.1
F	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
G	1.8	<0.05	1.2	<0.05	1.6	<0.05	2.8	<0.05
Comp I	91.4	97.9	91.3	98.6	90.8	98.2	87.6	96.0
Impurezas totales	8.6	2.1	8.7	1.4	9.2	1.8	12.4	4.0

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

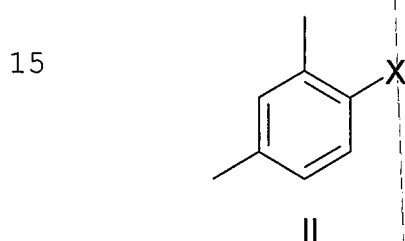
Reivindicaciones

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- 5 1. Un proceso para la fabricación de

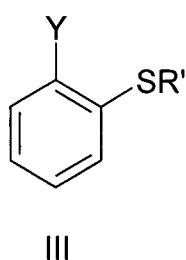


o sus sales farmacéuticamente aceptables (Compuesto I), comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



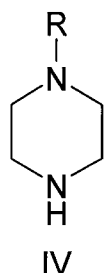
donde X representa Br o I, con un compuesto de fórmula

20 III



25 donde Y representa Cl o Br y R' representa hidrógeno o un ión metálico, y un compuesto de fórmula IV

30



10 donde R representa hidrógeno o un grupo protector, en presencia de un disolvente, una base y un catalizador de paladio que está constituido por una fuente de paladio y un ligando fosfina a una temperatura comprendida entre 50 °C y 130 °C.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde X representa I.

3. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde Y representa Br y R' representa H.

15 4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R representa H.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R representa un grupo protector seleccionado entre -C(=O)O-W, -C(=O)-W, Boc, Bn y Cbz, donde W representa alquilo o arilo.

20 6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde dicho disolvente es un disolvente aprótico.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicho disolvente es tolueno.

8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde dicha fuente de paladio se selecciona entre Pd(dba)₂, Pd(OAc)₂ y Pd₂dba₃.

30 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicha fuente de paladio es Pd(dba)₂ o Pd(OAc)₂.

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde dicho ligando fosfina se selecciona entre

5 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo racémico (rac-BINAP),

1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF),

bis-(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEphos),

tri-t-butilfosfina (sal de Fu),

bifenil-2-il-di-t-butilfosfina,

10 bifenil-2-ildiciclohexilfosfina,

(2'-diciclohexilfosfanilbifenil-2-il)dimetilamina,

[2'-(di-t-butilfosfanil)bifenil-2-il]dimetilamina y

diciclohexil-(2',4',6'-tripropilbifenil-2-il)fosfano.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10,
15 donde dicho ligando fosfina es 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (rac-BINAP).

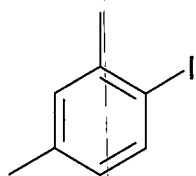
12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde dicha base se selecciona entre NaO(t-Bu), KO(t-Bu), K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, DBU y DABCO.

20 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, donde dicha base es NaO(t-Bu).

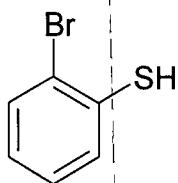
14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende además hacer reaccionar el producto obtenido en dichas reivindicaciones
25 con un ácido adecuado para eliminar el grupo protector (cuando R es un grupo protector) y/o para obtener la sal farmacéuticamente aceptable deseada.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar

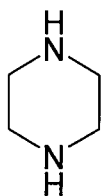
30



con



y



en presencia de un disolvente, una base y un catalizador de paladio que está constituido por una fuente de paladio y un ligando fosfina a una temperatura comprendida entre 50 °C y 130 °C.

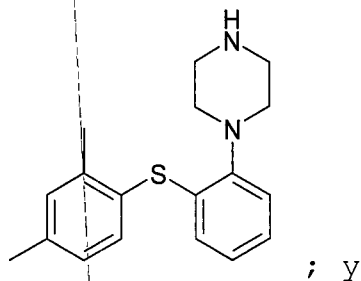
16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además hacer reaccionar el compuesto obtenido en dicha reivindicación con un ácido para obtener una sal farmacéuticamente aceptable deseada de dicho compuesto.

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los siguientes pasos:

a) disolver o dispersar entre un 0.1% y un 3% molar de bis(dibencilidenacetona)paladio(0), y entre un 0.5% molar y un 4% molar de 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo racémico, y 2-6 equivalentes de base en tolueno para obtener una Mezcla A;

b) añadir 1 equivalente de 1-yodo-2,4-dimetilbenzeno, 0.8-1.2 equivalentes de 2-bromotiofenol y 1-10 equivalentes de piperazina a la Mezcla A para obtener una Mezcla B; y

c) calentar la Mezcla B hasta 80 °C-120 °C para obtener



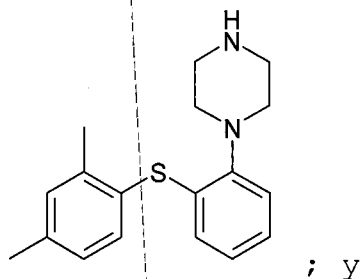
d) opcionalmente añadir un ácido adecuado al producto obtenido en el paso c) para obtener la sal correspondiente.

10 18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los siguientes pasos:

a) disolver o dispersar entre un 0.1% y un 3% molar de bis(dibencilidenacetona)paladio(0), y entre un 0.5% molar y un 4% molar de 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo racémico, y 1-10 equivalentes de piperazina y 2-6 equivalentes de base en tolueno para obtener una Mezcla A;

b) añadir 1 equivalente de 1-yodo-2,4-dimetilbenzeno y 0.8-1.2 equivalentes de 2-bromotiofenol a la Mezcla A para obtener una Mezcla B; y

20 c) calentar la Mezcla B hasta 80 °C-120 °C para obtener



d) opcionalmente añadir un ácido adecuado al producto obtenido en el paso c) para obtener la sal correspondiente.

RESUMEN

Se proporciona un proceso para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables que implica hacer reaccionar compuestos de fórmula II, III, IV con catálisis por Pd y en presencia de ligandos fosfina para obtener el Compuesto I.

10

15

20

25

30

REPRESENTACION Y PODER

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.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

H. LUNDBECK A/S

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

Copenhagen, DENMARK

03003

06049

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, 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, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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

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

Given and signed this / Dado y firmado hoy _____

11 June 1998

in / en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen
Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

144633 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 K

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 430 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.

36

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

John Meidahl Petersen,

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

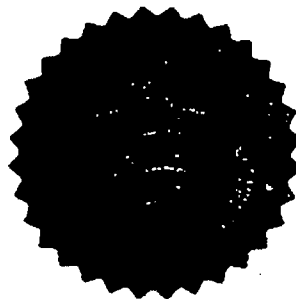
H. LUNBECK A/S,

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

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

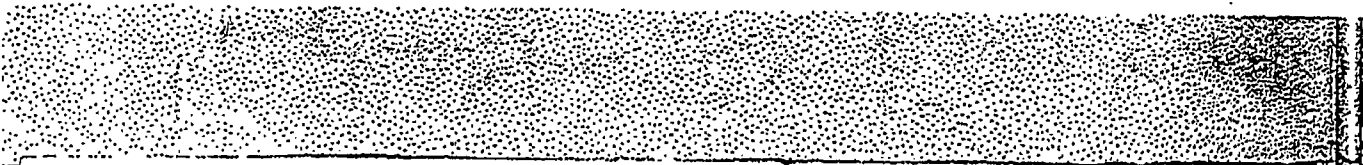


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

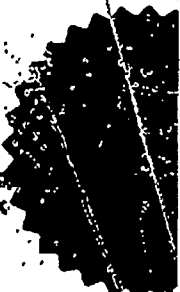
ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 11 JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

[Signature]
MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES



Notary public of Co.
Denmark



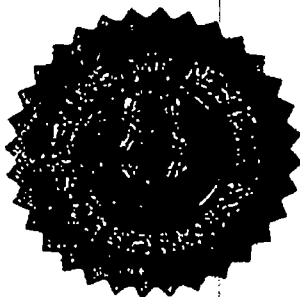
ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVS-MINISTERIET



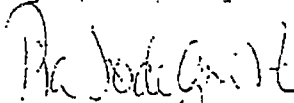
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

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



Copenhagen, 11th May 1998


Pia Sødequist

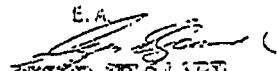
THE TRUE SIGNATURE OF

P. A. SØDEQUIST

1. DIRECTOR

28 MAY 1998
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.


ERIK BLOMHØFT

KAMPMANNSGADE 1

1760 KOBENHAVN V

TELEFON 33 30 77 00

EKSPEDITIONSTID 10.00 - 15.00

32

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

C E R T I F I C A :

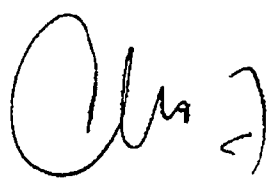
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

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

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

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

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

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



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

651248

98 JUL -1 PM 12:40

Alfonso Rodríguez
CHATELAIN PARA EL
DOCUMENTO DE EMERGENCIA
LAS FUNCIONES INDICADAS

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAGO DE ECHAZA D.C.

39

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

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

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

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

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

2

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

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

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

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

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

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

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

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

05124833

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEN
LAS FUNCIONES INDICADAS

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

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

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

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
 RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(s)on) *Enito Fajardo*
Williamson y Luz Clemencia
Suárez de Róz
 Quien/ta) otorgó/aron) la(s) S.C.
 CC 238019 TP 31929
 CC 35956344 TP 23555
 Y declaró/aron) que la(s) firma(s) que se prece(n)
 en el presente documento es/son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Enito Fajardo
Luz Clemencia Suárez de Róz



TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR SHARON BENREY PACHECO DE
UNA DOCUMENTO DE CESIÓN ESCRITO ORIGINALMENTE EN INGLÉS.

0828-DK-NP

CESIÓN

Yo,

Kim Lasse Christensen
Holmstrupvej 73
DK-4200 Slagelse
Dinamarca

como inventor, por la presente acuerda ceder, y por la presente cede, transfiere y
traspasa a

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DINAMARCA

(en adelante designado como el Cesionario), sus sucesores, cesionarios y
representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses en relación a
toda la materia inventada por mí y revelada en la Solicitud de Patente Danesa No. PA
2012 00006 presentada el 3 de enero de 2012 y las solicitudes de patente
correspondientes, tituladas

Procesos para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina

y en relación a cualquier y todas las solicitudes divisionales de la misma; y en relación
a todas las solicitudes de patente correspondientes y todos los Derechos de Tratado o
Convención de cualquier tipo en todos los países alrededor del mundo, para toda
dicha materia.

Adicionalmente, acuerdo que comunicaré a dicho cesionario o sus representantes,
cualquier hecho por mí conocido en relación a dicha invención, y testificaré en
cualquier procedimiento legal, firmaré todos los documentos legales, ejecutaré todos
los documentos de cesión necesarios para hacer que cualquier y todas las patentes
sobre dicha invención sean expedidas a dicho cesionario, prestaré todos los
juramentos legítimos y en general, haré todo lo que sea necesario o deseable para
ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer cumplir la
protección adecuada para dicha invención.

La cesión no implica el pago de una contraprestación que exceda los 10 000 DKK.

10 de enero de 2012
Lugar y fecha

[Firma ilegible]
Kim Lasse Christensen

SBP\SBP\ID-267208\WPCL3003

ASSIGNMENT

I,

Kim Lasse Christensen
Holmstrupvej 73
DK-4200 Slagelse
Denmark

as the inventor, does hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Otiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by me and disclosed in Danish Patent Application No. PA 2012 00006 filed on 3 January 2012 and corresponding patent applications, entitled

Process for the manufacture of 1-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazine

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, I agree that I will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to me respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

10-Jan-2012
Place & Date

Kim Lasse Christensen
Kim Lasse Christensen

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0066537

Bogotá D.C., Junio 24 de 2014 - 16:26:22

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644039270	24/06/2014	10.660.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-139608-00000-0000

Fecha: 2014-06-27 16:43:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

Caso: 03003-841-236-6.

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

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

Junio 24 de 2014 - 16:26:33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0066819

Bogotá D.C., Junio 25 de 2014 - 11:50:52

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	61603	11/06/2014		116.000.00
RECIBO DE CA	999999999	61633	11/06/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	64194	17/06/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	64195	17/06/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	65071	18/06/2014		11.000.00
RECIBO DE CA	999999999	66082	24/06/2014		116.000.00
RECIBO DE CA	999999999	66530	24/06/2014		180.000.00
RECIBO DE CA	999999999	66570	24/06/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	66571	24/06/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	66572	24/06/2014		5.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

8 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

31.000.00

248.000.00

\$248.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORF

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-139608- 00000-0000

Fecha: 2014-06-27 16:43:58

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 48

020:03003- 841-136-6

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

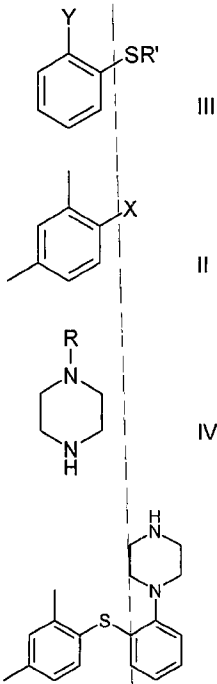
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 25 de 2014 - 11:50:53

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País PA201200006 2012/01/03 DK 61/582,527 2012/01/03 US		(51) Int Cl: C07D 295/096 (71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S (72) Inventor(es) KIM LASSE CHRISTENSEN (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2014/08/03 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2012/12/20 No. de solicitud PCT/EP2012/076377		(87) Publicación internacional Fecha: 2013/07/11 N° publicación: WO 2013/102573 A1	
(54) Titulo: PROCESO PARA LA FABRICACIÓN DE 1-[2-(2,4- DIMETILFENILSULFANIL)FENIL]PIPERAZINA			

Resumen:

Se proporciona un proceso para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables que implica hacer reaccionar compuestos de fórmula II, III, IV con catálisis por Pd y en presencia de ligandos fosfina para obtener el Compuesto I.



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-139608-00000-0000

Fecha: 2014-06-27 16:43:58
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 48

49