

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-097869- -00020-0000

Fecha: 2012-07-16 16:40:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios 25

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05.097.869
Asunto : Solicitud de Patente para:
**MÉTODO PARA PREPARAR SALES DE ADICIÓN DE ÁCIDOS DE
COMPUESTOS POLIÁCIDOS BÁSICOS**
Solicitante : KOWA CO., LTD.
Fecha de Solicitud : 27 de Septiembre de 2007

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 05969 notificado por fijación en lista del 13 de Abril de 2012.

2. Mediante el Oficio No. 05969 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

3. De la solicitud de patente

El Examinador considera que la reivindicación 1 no es clara, por cuanto el procedimiento de la reivindicación 1 no está definido mediante características técnicas como lo son las proporciones y condiciones específicas en que debería realizarse.

4. Nivel Inventivo

De acuerdo con el Examinador, un técnico de nivel medio versado en la materia incluiría la sal ácida de piridina (clorhidrato de piridina) revelada en D2 en el procedimiento conocido en D1, para así lograr el método reclamado en la reivindicación 1. Igualmente, y con el fin de modificar el compuesto conocido en D1 para obtener una sal alternativa a la conocida, la persona del oficio normalmente versada en la materia usaría sus conocimientos comunes para alcanzar así el compuesto definido en la reivindicación 3.

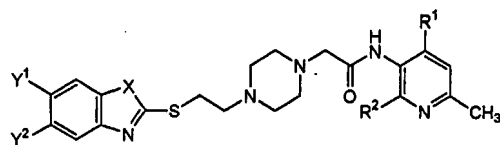
5. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se pone de presente al Despacho las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

5.1. Modificación a una Solicitud en Trámite

De conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 4 reivindicaciones, en el que se limita la materia reclamada a las sales de adición del ácido monoclorhidrato y al método de preparación de las mismas.

De esta manera, el método reclamado en la nueva reivindicación 1 permite la obtención de las sales de monoclorhidrato a partir de un derivado de piperizina de fórmula:



(2)

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

el cual se hace reaccionar con un derivado de la piperizina seleccionado entre los compuestos específicos:

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

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

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

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

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

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

Para llevar a cabo la reacción, la reivindicación 1 ahora especifica que se deben combinar 2 equivalentes de hidrocloreuro de piridina con 1 equivalente del derivado de la piperizina, en medio compuesto de una mezcla de etanol-agua.

Ahora bien, el Examinador indica que la reivindicación 1 no es clara, por cuanto no se identifican las condiciones específicas de las etapas, como lo son por ejemplo la temperatura o la presión. Frente a lo anterior, resulta necesario mencionar que la nueva reivindicación 1 define las condiciones necesarias para llevar a cabo el proceso, específicamente las proporciones de reactivos para lograr el control preciso del número de moles de hidrocloreuro de piridina que se adicionan, así como el solvente usado como medio para llevar a cabo la reacción.

Así las cosas, los ejemplos 1 a 7 de la presente solicitud muestran los resultados obtenidos en la reacción al variar la cantidad de hidrocloreuro de piridina a ser adicionada con respecto al derivado de piperazina. Específicamente, los ejemplos 1, 2, 4, 6 y 7 muestran la adición de una molécula de hidrocloreuro de piridina por cada uno de los derivados de piperazina estudiados, Por su parte, los ejemplos 3 y 5 de la memoria descriptiva, muestran que la cantidad de hidrocloreuro de piridina a ser adicionada es de 2 equivalentes con respecto al derivado de piperazina. De esta manera, y aunque el número de átomos de nitrógeno básicos en el derivado de piperazina es 4, en todos los ejemplos incluidos en la presente solicitud se observa que el resultado obtenido siempre se trata de una sal de monoclóhidrato o dihidrato. Por lo tanto, el número de moléculas de HCl adicionadas al derivado de piperazina puede ser 1 ó 2, sin producirse un intermediario diferente a la sal de monoclóhidrato o dihidrato.

Adicionalmente, y como lo muestran las pruebas de identificación químicas como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) y pruebas infrarrojas (IR) llevadas a cabo, en ninguno de los dos casos correspondientes al monoclóhidrato y dihidrato, se produjeron compuestos en los que el átomo de nitrógeno en el derivado de piperazina es diferente al añadirse el HCl.

Por consiguiente, y para la obtención de las sales de adición del ácido monoclorhidrato, el método de preparación de las mismas parten del hecho que los compuestos combinados se adicionan en una proporción de dos equivalentes de hidrocloreuro de piridina por un equivalente del derivado de la piperizina, lo cual disminuye la acidez de las sales obtenidas, y evita los inconvenientes presentados en los métodos convencionales para la preparación de los compuestos de esta naturaleza, como lo son la descomposición, formación de impurezas, y en general la pérdida de las propiedades físicas de las sales de adición de ácido resultantes.

Basado en lo anterior, se considera que la nueva redacción de la reivindicación independiente define de manera clara y concisa las condiciones relevantes a la hora de llevar a cabo el proceso según la presente la invención. Así las cosas, solicitamos tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, el cual cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

5.2. Argumentos a favor de la Patentabilidad de la Invención

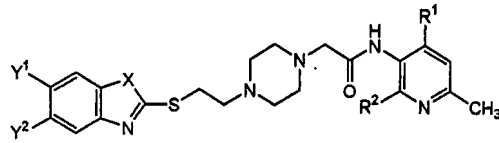
En concordancia con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada.

Ahora bien, el Examinador considera que los documentos D1 y D2 corresponden a los documentos del estado del arte más cercano a la presente solicitud, y concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría la sal ácida de piridina (clorhidrato de piridina) revelada en D2 en el procedimiento conocido en D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1.

En este sentido, mi representada se encuentra en desacuerdo con el análisis llevado a cabo, por las siguientes razones:

La presente solicitud hace referencia a un método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado específico de piperazina o un aducto de dicha sal de adición de ácido. El derivado específico de piperazina es un compuesto de fórmula genérica (2):



(2)

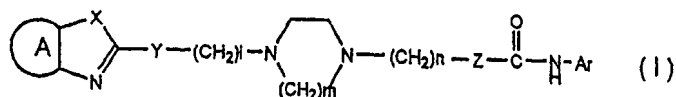
en donde X representa -NH- , un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y¹ y Y² cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo trifluorometil, R¹ y R² cada uno representa independientemente un grupo metil, trifluorometil, tiometil, trifluoroetoxi o metoxietoxi,

Aunque los derivados de piperazina son útiles como inhibidores de la actividad ACAT cuando se presentan en forma de base libre, y por lo tanto, útiles para el tratamiento de la arteroesclerosis, una solubilidad más alta, así como una absorción oral mejorada se puede lograr cuando dicho derivado se encuentra en forma de una sal de adición de ácido, en vez de su forma como base libre.

como se menciona en el último párrafo de la página 2 de las especificaciones de la presente solicitud, el compuesto 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-(2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil) acetamida, presenta el problema que se cristaliza en su forma de base libre, pero su absorción oral no es satisfactoria, en la medida que los cristales formados no son uniformes y su estabilidad física y solubilidad en agua suelen ser relativamente bajas, por lo que su aplicación como agentes farmacéuticos se ve limitada en la práctica.

Por lo tanto, resulta deseable alcanzar sales de adición de ácido de dicho compuesto, el cual, al presentar cuatro átomos básicos de nitrógeno en su estructura, puede formar 4 formas diferentes de sal al combinarse con un ácido. En este sentido, y al adicionarse clorhidrato a dicho compuesto, se obtienen respectivamente las sales monoclóridato, diclorhidrato, triclorhidrato y tetraclorhidrato.

Precisamente, el documento D1 (EP 0 987 254) citado por su Despacho, hace referencia a compuestos cíclico de diamina, representados por la fórmula (I):



o una sal(es) o solvato(s) de los mismos, y sus métodos de preparación, como por ejemplo, la obtención de la sal Diclorhidrato de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-(2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil)acetamida (favor referirse al ejemplo 2 del documento D1).

Igualmente, dicho documento indica en las líneas 38 y 39 de la página 18: “El compuesto (I) resultante puede convertirse en sales de adición por métodos comunes. También se puede preparar como solvato(s) con un solvente para la reacción o para la recristalización, especialmente como hidrato.”

Frente a lo anterior, resulta necesario mencionar que los productos obtenidos por los métodos conocidos antes de la invención en cuestión, es decir al adicionar el ácido, presentan problemas en términos de cristalización, estabilidad térmica, propiedades de higroscopicidad, etc., lo que indica que las sales de adición de ácido corresponde a una mezcla de diferentes productos, los cuales no son deseables como ingredientes farmacéuticos. Lo anterior, se puede concluir a partir de la comparación de los datos y caracterización de ciertos productos de acuerdo a la tabla 1 de la memoria descriptiva:

	Invención	Ejemplos Comparativos				
	Clorhidrato	Clorhidrato	Sulfatos			Maleato
Sal	Moclórhidrato de aducto 0.9-agua	Tetraclórhidrato de aducto 2-agua	Disulfato de aducto 1.5-agua	Monosulfato de aducto 4-agua	Monosulfato	Dimaleato
Solubilidad mg/mL	0.5	>1000	>1000	5	200 (5 cuando hay sobrantes)	15
pH de la solución 1% aq.	5.2 (0.05%)	1.97	2.00	3.2 (0.5%)	3.2 (0.5%)	2.62
Punto de Fusión (°C)	194-196	193-196	204-208	No especificada	170-171	127-130
Estabilidad térmica	99.2%	98.5%	99.6%	99.4%	(No medida)	93.1%
Higroscopicidad	Ninguna	10%	10%	Ninguna	15%	2%
Polvo en Rayos X	Cristalinidad	Baja cristalinidad	Baja cristalinidad	Cristalinidad	Baja cristalinidad	Baja cristalinidad
TG	Ningún cambio hasta descomposición	Remoción gradual de agua y HCl	Ningún cambio hasta descomposición	Decrece al 10% a 100°C y más baja	Ningún cambio hasta descomposición	Remoción del agua de cristalización
DSC	1 pico a 194°C	1 pico a 188°C	2 picos a 168 y 210°C	3 picos a 95, 168 y 210°C	1 pico a 172°C	2 picos a 117 y 137°C

Ahora bien, si se enfoca el análisis en la sal diclorhidrato de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-(2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil)acetamida revelada en la anterioridad citada, se tiene que dicha sal resulta inferior a la sal de monoclórhidrato de acuerdo a la presente solicitud, como lo demuestran las pruebas experimentales realizadas por Kimiyuki Shibuya, Ph.D., cuyas conclusiones fueron presentados bajo declaración ante la Oficina de Patentes de Estados Unidos. Los resultados de las pruebas comparativas entre las diferentes sales del derivado de

piperidina (compuesto base: 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-(2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil)acetamida) realizadas se muestran a continuación:

Sal	Monoclorhidrato de aducto 0.9-agua (invención)	Tetraclorhidrato de aducto 2-agua	Diclorhidrato (según D1)	Compuesto base
Punto de fusión (°C)	194-196	193-196	214-218	92-95
Difracción por rayos X en polvo	Cristalinidad	Baja cristalinidad	No cristalinidad	Baja cristalinidad
Espectro TG	Sin cambio hasta la descomposición	Remoción gradual de agua y HCl	Remoción gradual de agua y HCl	Sin cambio
Espectro DSC	1 pico a 194°C	1 pico a 188°C	Ningún pico	1 pico a 104,5°C

Partiendo de los datos anteriores, es posible concluir que la sal diclorhidrato del documento D1 no presenta una cristalización significativa, como se evidencia por los resultados del espectro de difracción por rayos X para dicha sal en especial. Lo que es más, la sal diclorhidrato es altamente inestable como se concluye a partir de la pérdida de agua y HCL, y su consecuente reducción gradual de masa con el aumento de temperatura en el espectro TG-DSC.

Por lo tanto, resulta claro que el documento D1 falla en enseñar un método que permita obtener una sal de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-(2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil)acetamida diferente a la sal diclorhidrato, mucho menos la sal específica de Monoclorhidrato, a la cual se enfoca el nuevo pliego reivindicatorio presentado. Así mismo, no hay enseñanza alguna en el documento D1 relacionada con el control de número de moles de ácido a ser adicionados al reaccionar el derivado de piperazina con una sal ácida de piridina

Ahora bien, si se parte de D1 como el documento del estado del arte más cercano a la invención como es definida en el pliego reivindicatorio, el problema que pretende solucionar la presente solicitud puede corresponder a cómo desarrollar un método de preparación que haga posible ajustar el número de moles de ácido en una sal de adición de ácido de un compuesto básico poliácido específico para lograr sales de adición de ácido en una cantidad suficiente y calidad que permita su utilización como ingrediente farmacéutico (como fue discutido anteriormente, para el presente caso se debe presentar como un cristal).

No obstante, el documento D2, relacionado con una método de producción de clorhidrato de paroxetina, no permite lograr lo anterior, ya que al emplear cloruro de amonio al compuesto de piperazina según la invención, no es posible obtener la sal de monoclorhidrato deseada. Lo anterior, por cuanto al presentar el clorhidrato de paroxetina de acuerdo al documento D2 un único sitio básico carbocíclico con nitrógeno, dicha molécula no permite determinar la forma de ajustar el número de moles de ácido agregado al derivado de piperidina, para la obtención de la sal de

monoclorhidrato, sin producir cantidades significativas de las otras sales de adición tetraclorhidrato, triclorhidrato, y diclorhidrato.

Por lo tanto, no existe la posibilidad tangible que se forme la sal monoclorhidrato mediante los métodos conocidos por una persona del oficio normalmente versada en la materia.

Ahora bien, el Examinador afirma que *“ya está establecido un método, cuya factibilidad de obtener sales monoclorhidrato y diclorhidrato para compuesto como el Avitripan y BMS-181885 (con un anillo de piperazina con múltiples sitios básicos, similar al compuesto obtenido a través del método que se reclama) depende la de adición controlada de moles de ácido”,* y se refiere al documento *“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”*.

La anterior afirmación del Señor Examinador es un indicio claro de la existencia de nivel inventivo, ya que como es descrito en el proyecto de guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad¹, se considerará que hay nivel inventivo si existe la necesidad de más de dos documentos para la evaluación de este requisito.

En vista de lo anterior, se considera que D1 y D2 tomados en combinación o por separado resultan insuficientes para que la persona medianamente versada en la materia pueda deducir de manera obvia todas las características de la presente invención, ya que dichas anterioridades no dan indicios suficientes sobre la forma cómo se solucionó dicho problema técnico. Específicamente, ninguno de los documentos citados por su Despacho describe cómo alcanzar el Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida, o que este presentara efectos superiores sobre la sal Diclorhidrato de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil]acetamida.

Dado lo anterior, consideramos que las anterioridades citadas por el Examinador no pueden ser consideradas como anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la presente invención y por ende, la objeción a este respecto debe tenerse por superada.

6. Conclusiones

De esta manera, se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, de tal manera que solicitamos proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. Respetuosamente, recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial **No. 05969**, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi

¹ “Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad”. Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura Para La Propiedad Industrial, Dirección De Nuevas Creaciones. Bogotá D.C., Colombia. Mayo 2011. Página 125.

CAVELIER

ABOGADOS

representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

Igualmente, y en el evento que el Despacho considere que una reivindicación no cumple con los requisitos de la Decisión 486, respetuosamente le solicito conceder parcialmente la presente solicitud y otorgar el beneficio de patente a las reivindicaciones restantes del nuevo pliego reivindicatorio.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por 4 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Declaración presentada ante la Oficina de Patentes de Estados Unidos por el Dr. Kimiyuki Shibuya.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14890-841-001-9

LLG\LLG\ID-221437\WPC14890

No. M-2012-221437\LLG

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

KOWA CO., LTD.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	6-29 Nishiki 3-chome, naka-Ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625	Nagoya-shi, Aichi
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 05.097.869****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 4 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación



Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



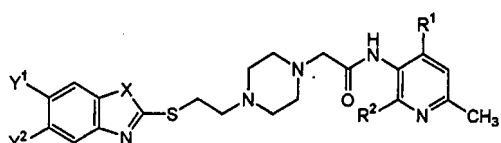
Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.

6. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma <i>Luz Clemencia De Paez</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

LLGINCAWPC14890\ID-221511

Reivindicaciones

1. Un método para preparar una sal de adición de ácido monoclóhidrato de un derivado de piperazina representado por la siguiente fórmula (2), o un aducto de agua de dicha sal de adición de ácido monoclóhidrato mencionada, caracterizado porque se controlan el número de moles del ácido adicionado por medio de la reacción del derivado de la piperazina con hidrócloruro de piridina:



(2)

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

en donde dicho derivado de la piperizina es:

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

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

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

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

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

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

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

en donde 2 equivalentes de hidrócloruro de piridina se reacción con 1 equivalente del derivado de la piperizina en una mezcla de etanol-agua.

2. El método para preparar una sal de adición de ácido de un derivado de piperazina o un aducto de agua de la sal de adición de ácido mencionada de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el número de moles de ácido a adicionar es 1 mol ó 2 mol.

3. Monoclorhidrato de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida o un aducto de agua del mismo obtenido por el método de la reivindicación 1.
4. Monoclorhidrato de aducto 0.9-agua de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-[2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil] acetamida obtenido por el método de la reivindicación 1.

US Declaration under 37 C.F.R. § 1.132

Docket No.: 276446US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF:

GROUP: 1624

Kimiyuki SHIBUYA, et al.

SERIAL NO: 10/545,200

EXAMINER: JARRELL, N.

FILED: August 11, 2005

FOR: PROCESS FOR PRODUCING ACID ADDUCT SALT OF POLYACIDIC
BASE COMPOUND

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. § 1.132

COMMISSIONER FOR PATENTS
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

Sir:

Now comes Kimiyuki Shibuya who deposes and states:

1. That I am a graduate of Tohoku University and received a BS degree in 1979, an MS degree in 1981 and a Ph. D. degree in 1994.
2. That I have been employed by KOWA COMPANY, LTD., for 28 years as a researcher in the field of Medicinal and Organic Chemistry.
3. That I understand the English language or, at least, that the contents of the Declaration were made clear to me prior to executing the same.
4. That the following experiments were carried out by me or under my direct supervision and control.
5. The compound of Example 1 in the present specification which is a monohydrochloride of formula (1) was compared to the tetrahydrochloride and dihydrochloride of Shibuya, Example 32.
6. The base compound of formula (1) corresponding to that in Example 1 on page 21 of the specification is:

U.S. Application No. 10/545,200
Declaration under 37 C.F.R. §1.132

2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]acetamide.

7. Table A: Comparison of physical properties of the monohydrochloride of the invention with the same compound as tetrahydrochloride, dihydrochloride or as a base compound.

Example 1

Salt	Monohydrochloride 0.9-water adduct (invention)	Tetrahydrochloride 2-water adduct	Dihydrochloride Ex 32 of P1	Base compound
Melting point (°C)	194-196	193-196	214-218	92-95
Powder X-ray	Crystallinity	Low crystallinity	Non crystallinity	Low crystallinity
TG	No change until decomposition	Gradual removal of water and HCl	Gradual removal of water and HCl	No change
DSC/DTA	1 peak at 194°C	1 peak at 188°C	Non peak	1 peak at 104.5°C

8. As summarized above, the monohydrochloride of the invention is crystalline (see monohydrochloride powder X-ray diffraction pattern below), exhibits no change until decomposition (see monohydrochloride TG-DSC measurements below).

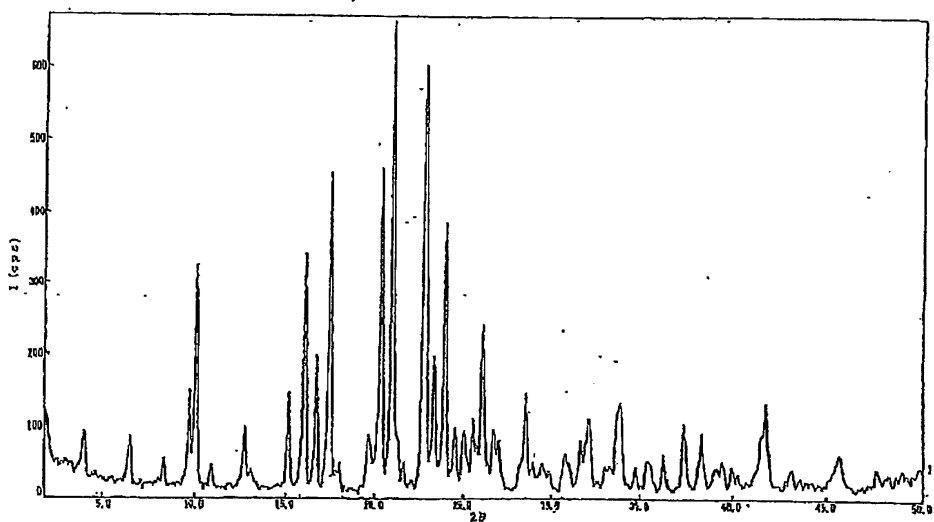
The dihydrochloride salt, which corresponds to the compound of Shibuya, has extremely low or no crystallinity (see dihydrochloride powder X-ray diffraction pattern below which lacks sharp peaks). Moreover, the dihydrochloride salt exhibits instability, because water and HCl are gradually removed (see dihydrochloride TG-DSC measurements which show gradual reduction of mass due to loss of water and HCl with increasing temperature).

The tetrahydrochloride salt and the base compound both exhibit low crystallinity as apparent from their respective powder X-ray diffraction patterns. The tetrahydrochloride salt is unstable based on TG-DSC analysis, undergoing gradual removal of water and HCl with increasing temperature.

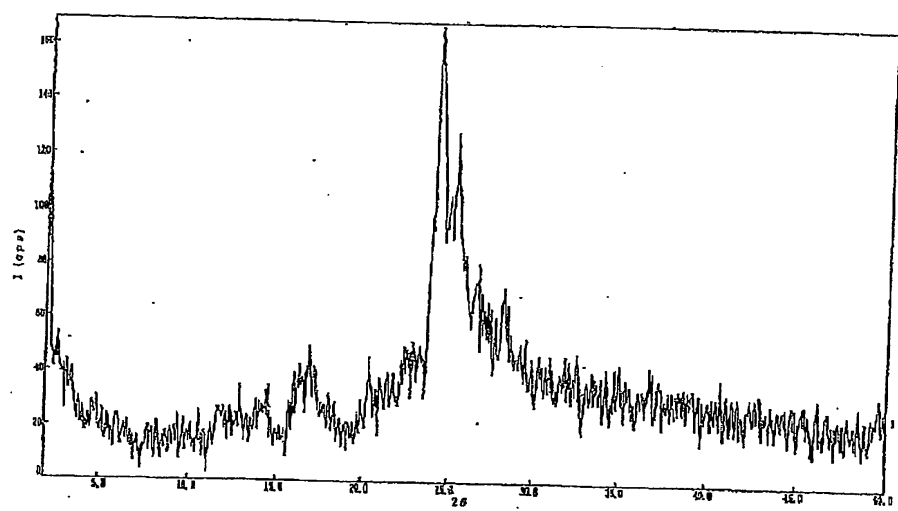
As evident from Table A, only the monohydrochloride salt of the invention exhibits a high degree of crystallinity and has high stability as determined by TG-DSC measurements.

9. The raw data summarized in Table A are provided below.

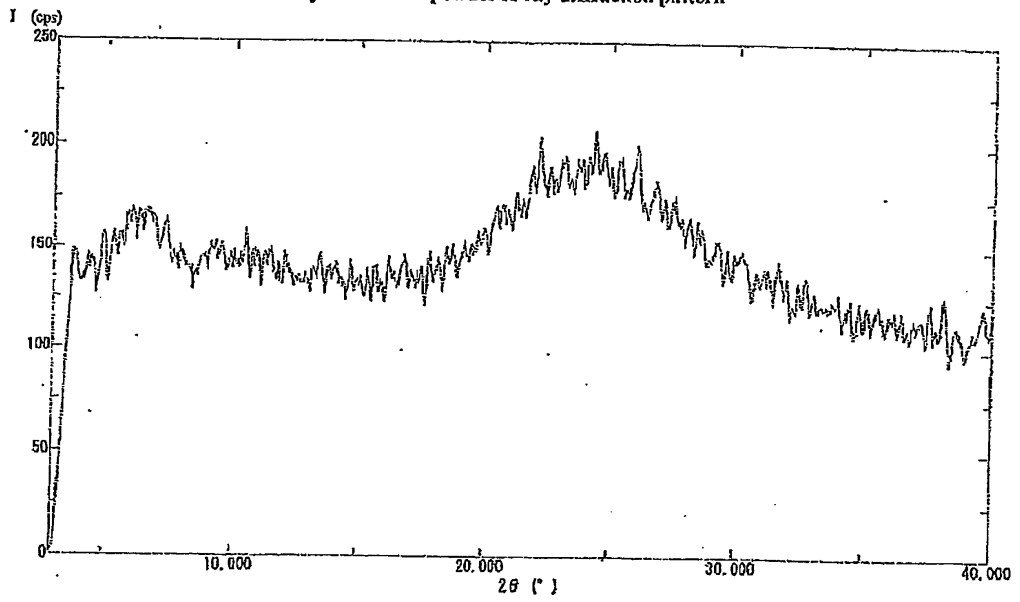
Monohydrochloride powder X-ray diffraction pattern

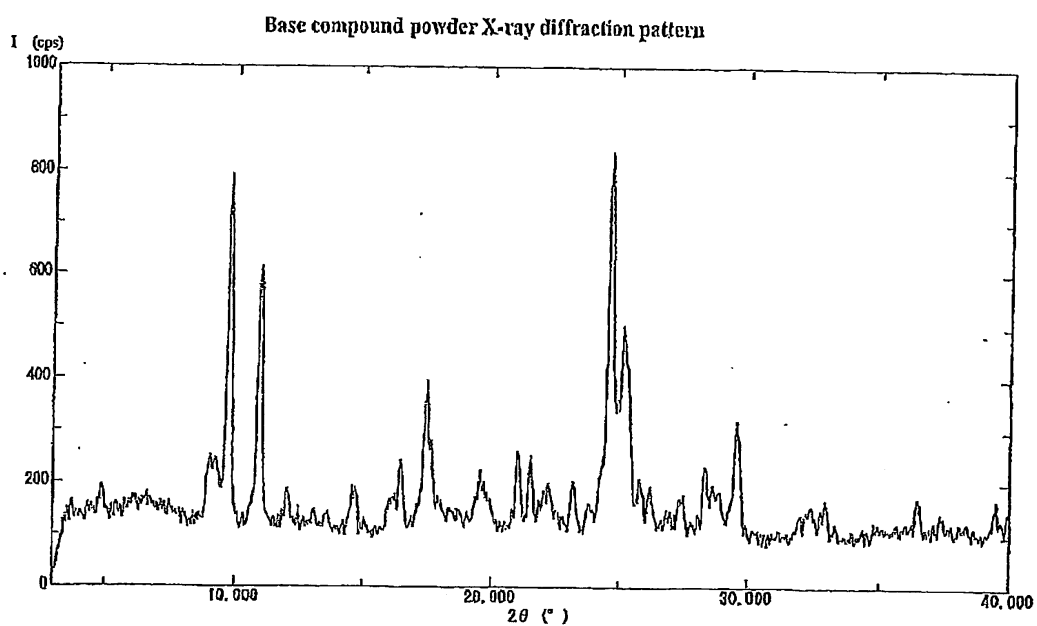


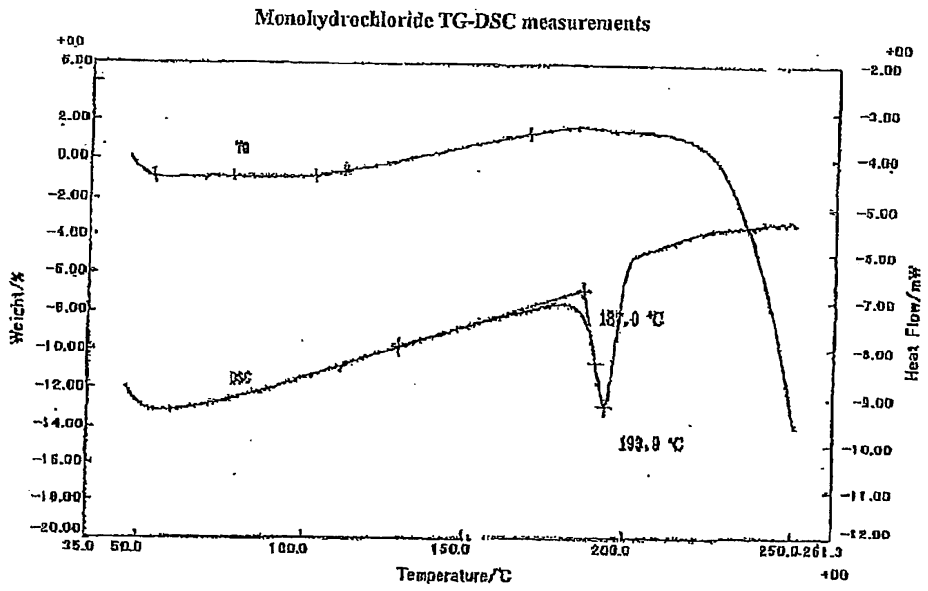
Tetrahydrochloride powder X-ray diffraction pattern

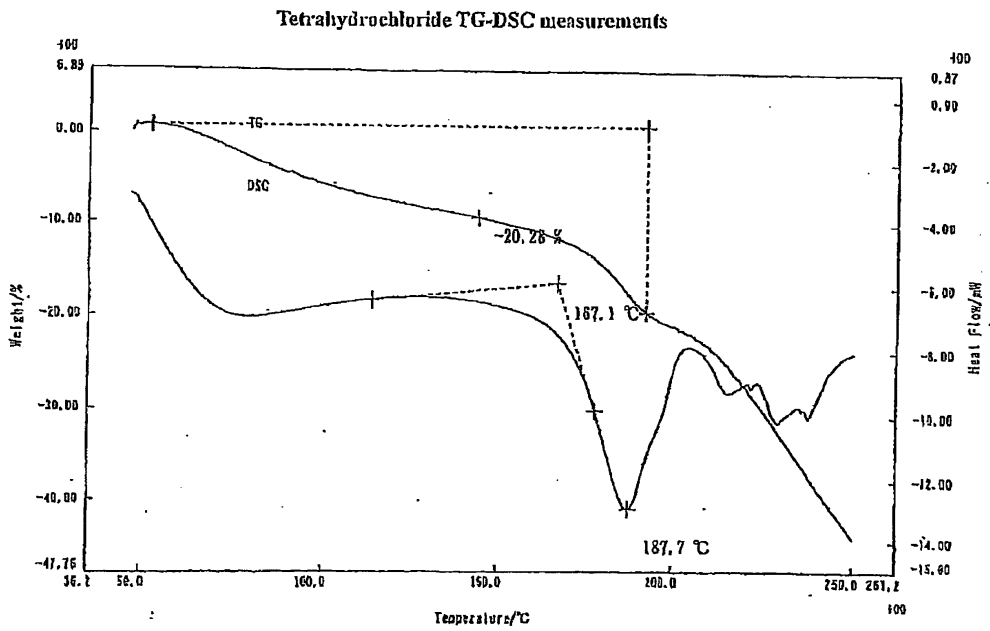


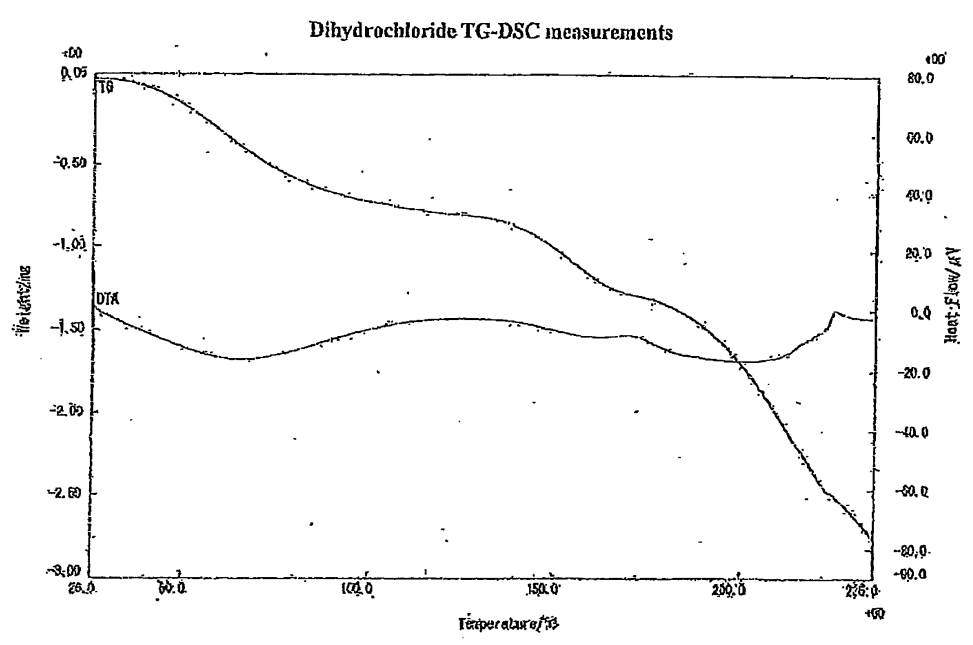
Dihydrochloride powder X-ray diffraction pattern

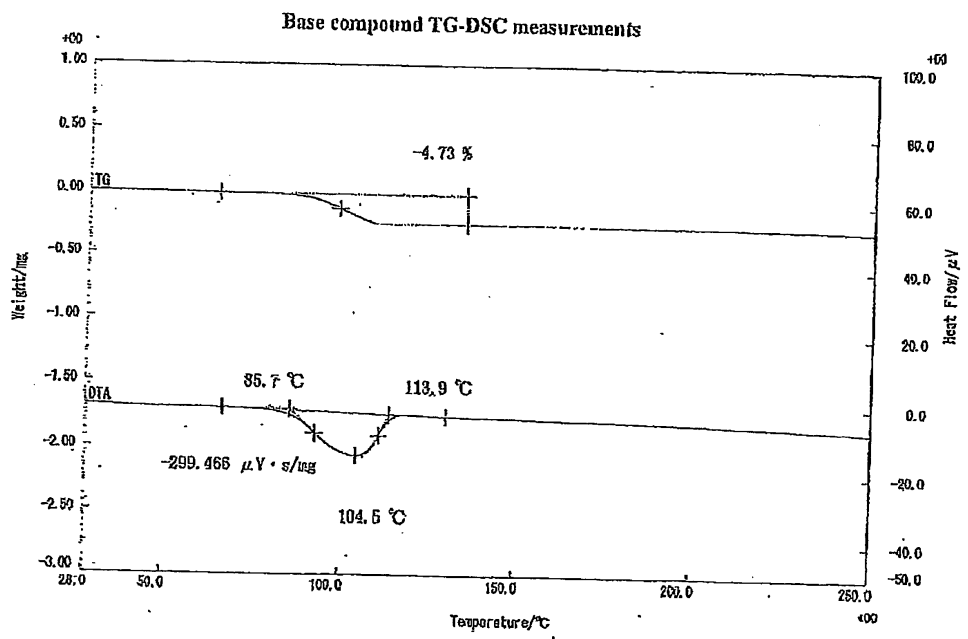












10. The undersigned petitioner declares further that all statements made herein of his own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of this application or any patent issuing thereon.

11. Further deponent saith not.

Customer Number

22850

Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 05/06)


Signature

Date

March 10, 2009