

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-097869- -00018-0000

Fecha: 2011-09-29 11:28:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 20

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Trámite : 011

Evento : 444

Actuación : 329

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.**
Clase : A61K 031/496, A61P 001/000, A61P 003/006, A61P 009/000, A61P
009/010, A61P 013/012, A61P 035/000, A61P 043/000, C07D 401/012,
C07D 417/012
Fecha de Solicitud : Septiembre 27 de 2007

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada de **KOWA CO., LTD.**, solicitante en el asunto antes identificado, me refiero a la Resolución No. **33198** de fecha 21 de Junio de 2011.

2. Mediante la Resolución No. **33198**, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

2.1. Revocar la decisión contenida en la Resolución No. **03996** de 31 de enero de 2011, por medio de la cual se negó la solicitud en trámite; y

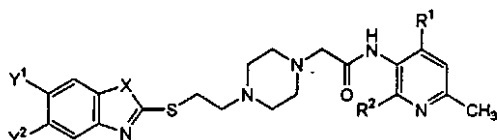
2.2. Enviar el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones, para que se disponga lo relacionado con la continuación del examen de patentabilidad previsto en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. 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 permite la obtención de las sales de monoclorhidrato a partir de un derivado de piperizina de fórmula:



(2)

al cual se le adiciona de manera controlada, un número preciso de moles de hidrocloreuro de piridina. La adición de la cantidad específica de dicho compuesto disminuye la acidez de las sales obtenidas, y evita los inconvenientes presentados en los métodos convencionales para la preparación de estos compuestos, 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.

Así mismo, las sales de monoclorhidrato obtenidos mediante el método reclamado resultan ideales para su aplicación farmacológica, y específicamente para la inhibición de ACAT, puesto que estas presentan una alta cristalinidad y una máxima estabilidad térmica sin cambios significativos de peso por condiciones tales que conlleven a la deshidratación o deshidrocloridación; no presenta polimorfismo y no es afectada por la presencia de residuos de ácido clorhídrico. Así mismo, las sales demostraron no ser higroscópicas (favor referirse a las líneas 3 a 11 de la página 5 de la memoria descriptiva, así como a los ejemplos presentados).

4. Argumentos a favor de la Patentabilidad de la Invención

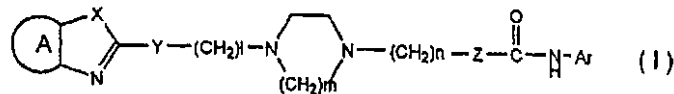
Por otro lado, se tiene que una invención resulta inventiva cuando no es obvia a la luz de las enseñanzas del arte previo para una persona medianamente versada en la materia, siguiendo los lineamientos del artículo 18 de la Decisión 486. Partiendo de lo anterior, para que una anterioridad pueda afectar el nivel inventivo de una solicitud de patente, debe comprender enseñanzas claras y directas (obvias) para que la persona medianamente versada en la materia pueda considerarlas y aplicarlas para un fin determinado.

Así las cosas, se entiende que para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados deben revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin, el Señor Examinador debe evaluar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más próximo), una persona versada

en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los efectos mejorados obtenidos por dicha invención.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior y por las siguientes razones, mi representada considera que las nuevas reivindicaciones presentadas son inventivas frente a los documentos D1 y D2 previamente citados por su Despacho, como se demuestra a continuación:

D1 (EP0987254) 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. Si bien es cierto que el ejemplo 32 de dicho documento describe la preparación del Diclorhidrato de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-(2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil)acetamida, dicho documento no da indicio alguno de cómo obtener la sal de Monoclorhidrato, a la cual se enfoca el nuevo pliego reivindicatorio presentado.

En este sentido, resulta necesario poner de presente que, como se menciona en el último párrafo de la página 2 de las especificaciones de la presente solicitud, las sales de diclorhidrato del derivado de piperizina, como por ejemplo Diclorohidrato de 2-[4-[2-(Bencimidazol-2-tioil)etil]piperazin-1-il]-N-(2,4-bis(tiometil)-6-metil-3-piridil) acetamida, no son apropiados como agentes farmacéuticos, puesto que al ser cristalizado en su forma de base libre, la absorción oral de dicha sal no es satisfactoria, dado que los cristales formados no son uniformes y su estabilidad física y solubilidad en agua suelen ser relativamente bajas.

Lo anterior a su vez fue confirmado en 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	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 anteriores datos, 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 otro lado, el método reivindicado en la presente solicitud y por el cual se obtiene la sal monoclóhidrato del derivado de la piperidina se diferencia del método reclamado en el documento D1, toda vez que el método reclamado por la nueva reivindicación 1 está dirigido a la preparación de una sal de adición del ácido monoclóhidrato partiendo de la reacción de un derivado de piperazina que comprende un grupo acetamida, junto con hidrócloruro de piridina. Por el contrario, el método descrito en D1 no parte de un derivado que comprende un grupo acetamida, por lo que las condiciones y pasos consecutivos difieren de aquellos expuestos en la presente solicitud.

Incluso, se observó que al emplear cloruro de amonio al compuesto de piperazina según la invención, no es posible obtener la sal de monoclóhidrato deseada. Por lo tanto, no existe la posibilidad tangible que se forme la sal monoclóhidrato mediante los métodos conocidos por una persona del oficio normalmente versada en la materia.

Lo que es más, 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 monoclóhidrato, sin producir cantidades significativas de las otras sales de adición tetraclorhidrato, triclorhidrato, y diclorhidrato.

5. Conclusiones

Con base en las anteriores modificaciones y argumentos, se considera que la presente solicitud cumple con los lineamientos de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, y resulta inventiva frente a los documentos D1 y D2, ya que las características técnicas del método y de las sales de monoclóhidrato acá reivindicada no son reveladas explícitamente en dichos documentos, y adicionalmente una persona versada no estaría motivada a producir los compuesto de acuerdo con la presente invención a partir de la sal diclorhidrato de la anterioridad EP 0 987 254 (D1) y del uso del hidrócloruro de piridina con un único sitio básico de la anterioridad WO 00/32593 (D2).

Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una explicación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

6. 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-201357\WPC14890
No. M-2011-201357\LLG

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: KOWA CO., LTD. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 6-29 Nishiki 3-chome, naka-Ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japón Domicilio: Nagoya-shi, Aichi, Japón Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>35.456.344</u> TP <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>05.097.869</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 4 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. _____ _____	
6	Comprobante de pago No. <u>11-0091484</u> Fecha: <u>26 de septiembre de 2011</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.	

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA

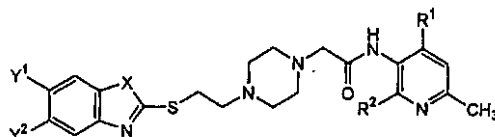
Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

LLG

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 la 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)

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

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. Monoclóhidrato 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. Monoclóhidrato 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.

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:

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.

Salt	Monohydrochloride 0.9-water adduct (invention)	Tetrahydrochloride 2-water adduct	Dihydrochloride	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).

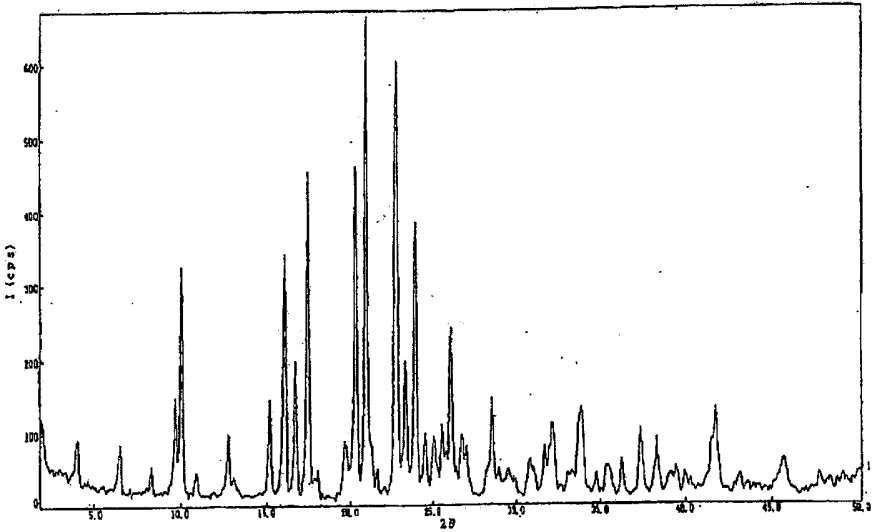
The dihydrochloride salt, which corresponds to the compound of Shibuya, has extremely low or no crystallinity (see dihydrochloride powder X-ray diffraction pattern below which lacks sharp peaks). Moreover, the dihydrochloride salt exhibits instability, because water and HCl are gradually removed (see 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.

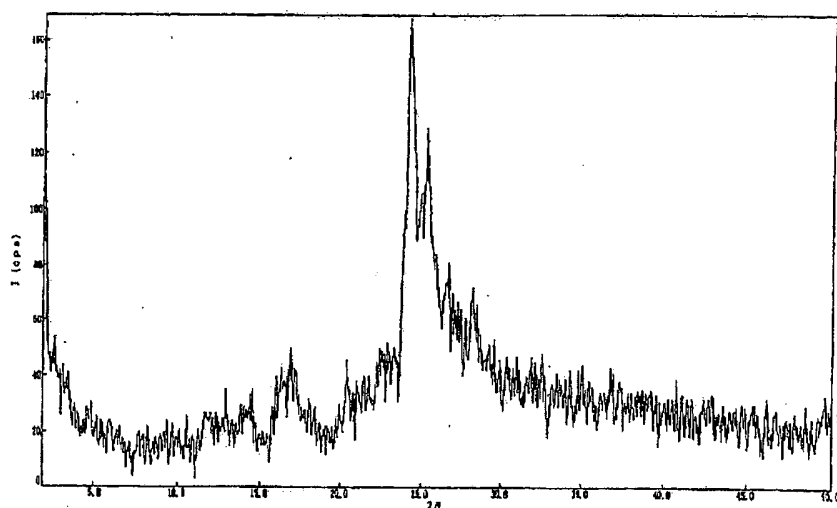
As evident from Table A, only the monohydrochloride salt of the invention exhibits a high degree of crystallinity and has high stability as determined by TG-DSC measurements.

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

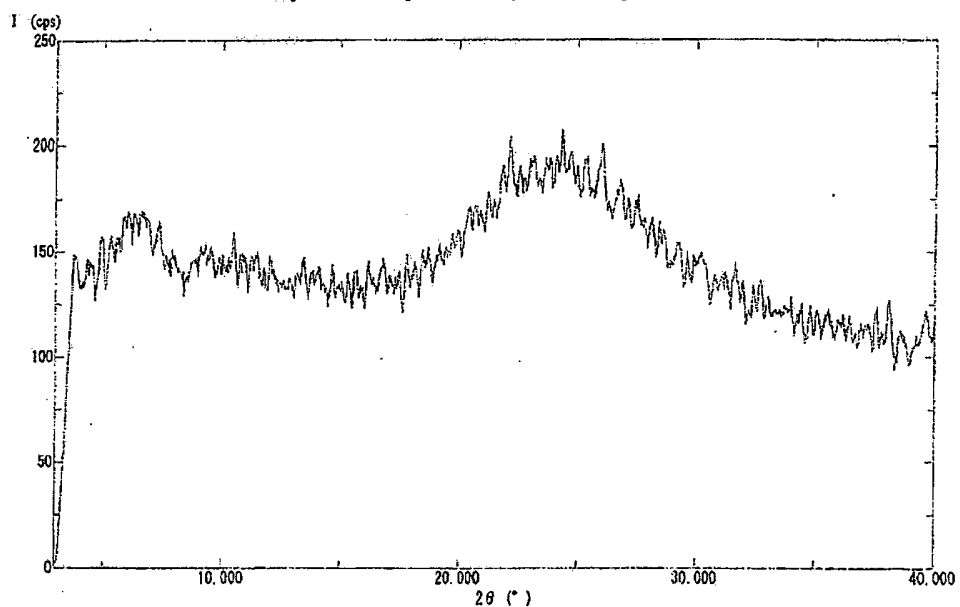
Monohydrochloride powder X-ray diffraction pattern



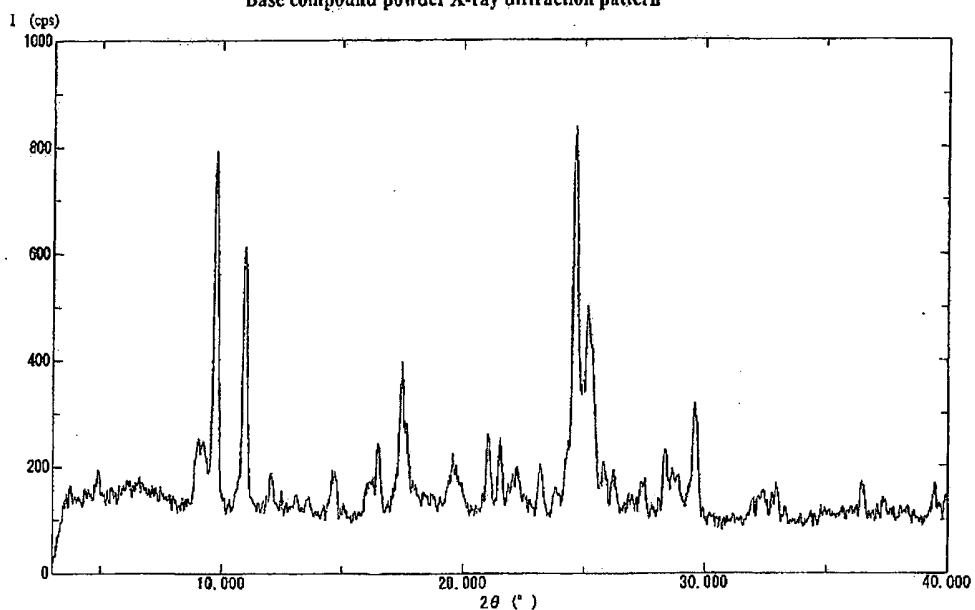
Tetrahydrochloride powder X-ray diffraction pattern

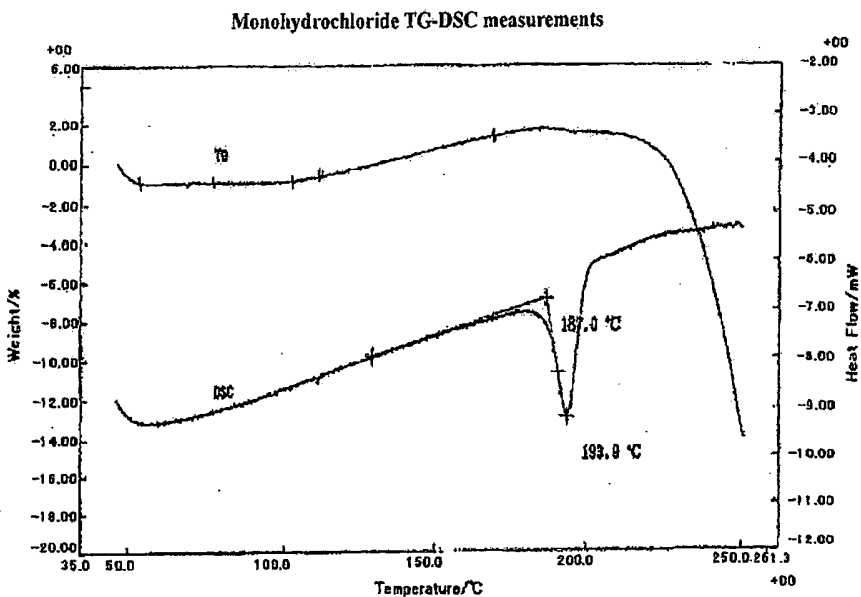


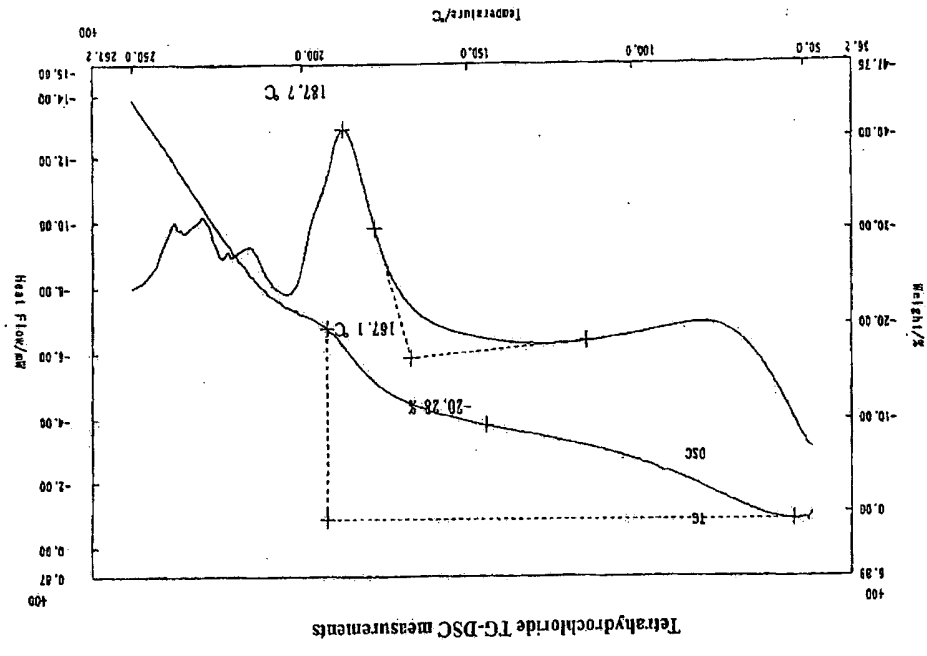
Dihydrochloride powder X-ray diffraction pattern

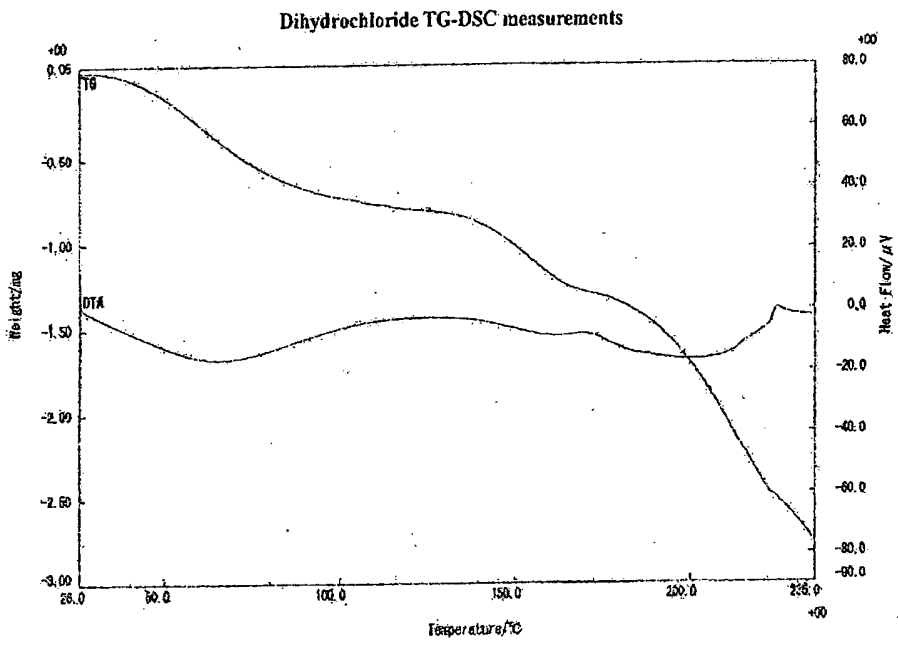


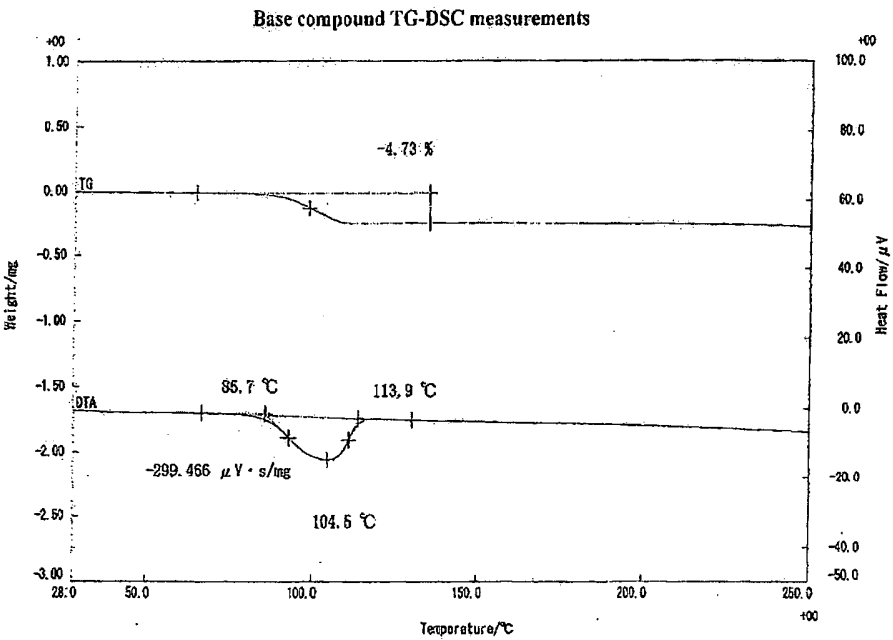
Base compound powder X-ray diffraction pattern











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

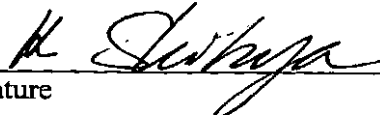
10. The undersigned petitioner declares further that all statements made herein of his own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made 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.

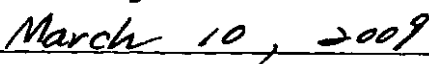
Customer Number

22850

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



Signature



Date

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091484

Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 16:39:15

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	411768221	16/09/2011	39.000.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-097869- -00018-0000

Fecha: 2011-09-29 11:28:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Follos: 20

COW: 14890-841-001-9

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

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

Septiembre 16 de 2011 - 16:39:24