

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-106506-00003-0000

Fecha: 2008-03-13 14:36:31 Dep: 2020 NULCREACION
Lra: 11 PATENTILYII Lve: 376 FASENACIONAL
Act: 400 OPOS/OBSLRVIER Folios: 24

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

SOLICITUD PUBLICADA

Número del expediente: 06-106506

Solicitante: SANOELAVENTIS

Apoderado: EMILIO FERRERO

Título de la nueva creación o denominación del signo: "FORMAS POLIMÓRFICAS DE
HIDROBROMURO ACETATO DE METIL (S)-ALFA(2-CLOROFENIL)-6,7-DIHIDROTIENOL(3,2-PIRIDINA-5(4H)), HIDROBROMURO DE
CLOPIDOGREL".

Gaceta: 583

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>GYNOPHARM S.A</u> Dirección: <u>CALLE 80 No. 78B -201</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u> Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u> Teléfono: <u>(571)3719900</u> Fax: <u>(571)3730818</u> E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>802.006.279-4</u>
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ</u> Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95 104</u> Teléfono: <u>(571) 2131213</u> Fax: <u>(571) 6121979</u> E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ MT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>51'975.664</u> TP <u>83823</u>

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Causal: Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Signo opositor: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
presentado no se encuentra en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma

60
60

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 06,106,506
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención
titulada "FORMAS POLIMÓRFICAS DE
HIDROBROMURO ACETATO DE METIL()-(S)-
ALFA-(2-CLOROFENIL)-6,7-DIHIDROTIENO[3,2-
C]PIRIDINA-5(4H), HIDROBROMURO DE
CLOPIDOGREL."
Solicitante : SANOFI-AVENTIS.
Opositora : Gynopharm S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 583 del 18 de diciembre de 2007

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio,
identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No.
83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de
apoderada de la sociedad *Gynopharm S.A.*, conformada bajo las leyes de la

4
61
61

República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "FORMAS POLIMÓRFICAS DE HIDROBROMURO ACETATO DE METIL()-(S)- ALFA-(2-CLOROFENIL)-6,7-DIHIDROTIENO[3,2-C]PIRIDINA-5(4H), HIDROBROMURO DE CLOPIDOGREL.", cuyo titular es SANOFI-AVENTIS, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular clopidogrel. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

5
62
62

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 20 de octubre de 2006, reivindicando prioridad bajo la solicitud US20040563796P del 2004-04-20; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 583 del 18 de diciembre de 2007, cuya publicación internacional corresponde a la WO2005103058 del 2005-11-03.
- 2.2. La solicitud colombiana 06. 106506 objeto de la presente oposición, se refiere a una forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil ()-(S)- α -(2-clorofenil)-6, 7-dihidrotieno [3,2-] piridina-5(4H). Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil ()-(S)- α -(2-clorofenil)-6, 7-dihidrotieno [3,2-C]piridina-5(4H) según la reivindicación 1, que presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X con un pico a aproximadamente 20,9 grados dos-theta; donde la Forma polimórfica B del hidrobromuro acetato de metil()-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7 -dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H) presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X con picos a aproximadamente 10,4,14,2,19,5 y 20,9 grados dos-theta; que presenta un espectro FTIR con picos a aproximadamente 537, 800, 1758, 3488 Y 3949 cm^{-1} ; que tiene un punto de fusión aproximadamente entre 140 y 143°C; y, que presenta un modelo de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se representa en la Figura 1 B.

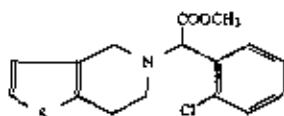
2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones 20 y 21 se refieren a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 20.- “No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente refieren al método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran el siguiente documento que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: US4847265 publicada el 11 de julio de 1989.

~~64~~
64

2.5. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela un enantiómero dextrógiro de Fórmula



y sus sales farmacéuticamente aceptables con la agregación de una plaqueta que inhibe su actividad; y, también se relaciona con un proceso para la preparación de este compuesto y las composiciones farmacéuticas que lo contienen. Particularmente, dicho documento D1 en el ejemplo 1(f), columna 6 línea 64 a columna 7 línea 14 y reivindicación 4, define con anterioridad formas polimorfas de hidrobromuro de clopidogrel y su uso como inhibidor de la acumulación plaquetaria. Como tal, las formas polimorfas de hidrobromuro de clopidogrel como están definidas en las reivindicaciones no son claramente distinguibles de las sales de hidrobromuro de acuerdo a lo revelado en ejemplo 1(f) del documento D1, columna 6 línea 64. Los puntos de fusión dados en las reivindicaciones de la presente solicitud objeto de oposición, no son claramente distinguibles de los polimorfos desde el segundo producto de hidrobromuro del documento D1 que tiene un punto de fusión de 140°C según dicho ejemplo 1 (f), columna 7 líneas 9 a 13. Así, las

65
65

cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica, particularmente en el documento D1.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 06-106506 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida." A la fecha de prioridad, 20 de abril de 2004 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, un proceso para preparar formas polimorfas de hidrobromuro de

66
66

clopidogrel o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

SA
67

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **"FORMAS POLIMÓRFICAS DE HIDROBROMURO ACETATO DE METIL()-(S)- ALFA-(2-CLOROFENIL)-6,7-DIHIDROTIENO[3,2-C]PIRIDINA-5(4H), HIDROBROMURO DE CLOPIDOGREL."**, cuyo titular es **SANOFLAVENTIS**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 583 del 18 de diciembre de 2007.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- DI: US4847265 publicada el 11 de julio de 1989.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

H
X
1

PODER ESPECIAL

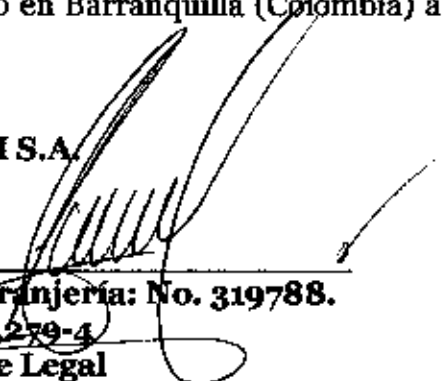
Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **06,106,506**, titulada "**FORMAS POLIMÓRFICAS DE HIDROBROMURO ACETATO DE METIL()-(S)-ALFA-(2-CLOROFENIL)-6,7-DIHIDROTIENO[3,2-C]PIRIDINA-5(4H), HIDROBROMURO DE CLOPIDOGREL.**", cuyo titular es **SANOFI-AVENTIS**, publicada en la gaceta No. 583 del 18 de Diciembre de 2007.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 12 días del mes de Marzo de 2008.

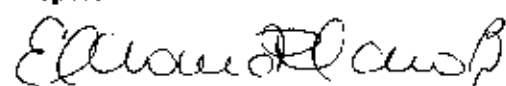
GYNOPHARM S.A.


Cédula de Extranjería: No. 319788.

NTT: 802.006.279-4

Representante Legal

Acepto:



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.684 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

RECONOCIMIENTO DE DOCUMENTO PRIVADO

Ante mí, NIBARDO AGUSTIN FUERTES MORALES,
Notario Veinticinco del Circuito de Bogotá (C),
comparecen

Luis Palacios
Arango

Identificado con cédula de ciudadanía
CE 319788 Bta
y declara que la firma puesta en el presente
instrumento privado es suya, y del contenido
del mismo es cierto.

12 MAR 2008

FIRMA

[Signature]
[Signature]

PRESTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante la
NOTARIA DIECIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por **Manuel Barrera Bohorquez**
quien exhibió la c.c. **S/978664** M.H.
y Tarjeta Profesional No. **63823**

Fecha

13 MAR 2008

HECTOR FABIO CORTES
NOTARIO ENCARGADO

[Signature]



18
72
72

01

* 6 6 1 8 8 3 5 4 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312 Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099 PAGINA No. 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIR? JUNTA DIRECTIVA DE LA C?MARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACI?N DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303911.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura P?blica No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta C?mara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anonima denominada GYNOPHARM S.A.-----

C E R T I F I C A

C E R T I F I C A

.463.982. actuando como Presidente y represen-tante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.---

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A.-----

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245,470.

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 2

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 16 de Dic/bre de 2047.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. b) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. c) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, así como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos, medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. e) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de GYNOPHARM S.A., así como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar,

*** CONTINUA ***



73

01

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 3

vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; de-
signar representantes o apoderados en el país y en el exterior y, en
general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o con-
veniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor pro-
tección de sus intereses corporativos o lo de sus socios.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acci?n
Autorizado		
\$*****4,000,000,000	*****4,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000
Pagado		
\$*****2,672,646,000	*****2,672,646	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: Seran funciones de la junta directiva, entre otras:
Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al
equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Es-
tados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cam-
bio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la
aprobacion y para enajenar o gravar bienes inmuebles y demas activos
fijos de la sociedad, cualquiera que sea la cuantia de la transac-
cion. Las demas que le sean propias y no esten atribuidas a otro or-
gano social y las que le correspondan en virtud de la ley. la socie-
dad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y
representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribu-
ciones, entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad
en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo
del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en
los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad
todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalen-
te en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Uni-
dos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio repre-
sentativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o
celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes in-
muebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, de-
bera obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea
la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le corres-
pondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos
estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un su-
plente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazara con
identicas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente
accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia
del principal.-----

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312 Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099 PAGINA No. 4

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogota, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.-----
cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Llobet Poal Manuel	CC.*****14,670,196
2. Zanatta Reheman Leonardo Andres	CC.*****2,760,271
3. Munoz Marroquin Diego	CC.*****7,688,292
4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo	CC.*****79,950,262

Suplentes

1. Agudelo Pelaez Luis Hernando	CC.*****14,238,997
2. Aroca Almanza Arleth Ayelina	CC.*****36,718,415
3. Penaranda Urbina Adriana Paola	CC.*****53,120,683
4. tovar Vasquez Ruth	CC.*****52,175,756

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Gerente General.	
Palacios Aragon Luis Alberto	CE.*****319,788

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 49 del 03 de Marzo de 2008 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Suplente del Gerente.	
Mollajoli Centurion Andres Fernando	CE.*****351,283

C E R T I F I C A

Que segun Acta No. 2 del 13 de Enero de 1998 correspondiente a la

*** CONTINUA ***



01



* 8 8 1 9 2 3 5 6 *



74

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312

Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099

PAGINA No. 5

Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribi? en esta C?mara de Comercio, el 20 de Enero de 1998 bajo el No. 73,393 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificaci?n
Revisor Fiscal Ppal.	
Barros Cera William Alberto	CC.*****8,715,941
Suplente del Revisor Fiscal.	
Duarte Diaz David	CC.*****73,115,965

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo el No. 1.872 del libro repectivo, consta que el senor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que segun Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Camara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el senor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadania No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Camara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representacion de GYNOPHARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOPHARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representacion de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

Fecha : 20080312 Hora Certificado 18:25:01

Operacion : 02CP20312099 PAGINA No. 6

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 23 de Marzo de 2007.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

mkejaon

United States Patent [19]

Badorc et al.

[11] Patent Number: 4,847,265

[45] Date of Patent: Jul. 11, 1989

[54] DEXTRO-ROTATORY ENANTIOMER OF METHYL ALPHA-5 (4,5,6,7-TETRAHYDRO (3,2-C) THIENO PYRIDYL) (2-CHLOROPHENYL)-ACETATE AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT

[75] Inventors: Alain Badorc, Roquettes; Daniel Fréhel, Toulouse, both of France

[73] Assignee: Sanofi, France

[21] Appl. No.: 155,550

[22] Filed: Feb. 12, 1988

[30] Foreign Application Priority Data

Feb. 17, 1987 [FR] France 87 02025
Nov. 27, 1987 [FR] France 87 16516

[51] Int. Cl.⁴ A61K 31/44; C07D 495/04

[52] U.S. Cl. 514/301; 546/114

[58] Field of Search 546/114; 514/301

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,529,595 7/1985 Aubert et al. 546/115

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0099802 7/1983 European Pat. Off. .

OTHER PUBLICATIONS

Fieser et al., Advanced Org. Chem.—Reinhold Publishing Co., N.Y., (1961), pp. 85–88.

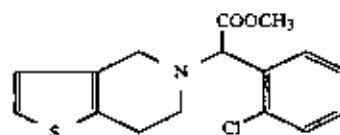
Primary Examiner—Mary C. Lee

Assistant Examiner—Bernard I. Dentz

Attorney, Agent, or Firm—Wegner & Bretschneider

[57] ABSTRACT

The present invention relates to the dextro-rotatory enantiomer of Formula



and its pharmaceutically acceptable salts with platelet aggregation inhibiting activity.

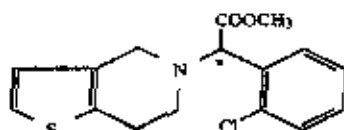
The invention also relates to a process for the preparation of this compound starting from the racemate and the pharmaceutical compositions containing it.

7 Claims, No Drawings

**DEXTRO-ROTATORY ENANTIOMER OF
METHYL ALPHA-5 (4,5,6,7-TETRAHYDRO (3,2-C)
THIENO PYRIDYL)
(2-CHLOROPHENYL)-ACETATE AND THE
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
CONTAINING IT**

The present invention relates to the dextro-rotatory enantiomer of methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate, a process for its preparation and pharmaceutical compositions containing it.

The compound of the invention corresponds to the following formula (I):



in which the C* is an asymmetric carbon atom. In fact, this formula represents both the dextro-rotatory molecule claimed as well as its levo-rotatory enantiomer. The racemic mixture corresponding to this formula was described in the French patent application published under the No. 2 530 247. Hereafter the dextro-rotatory enantiomer claimed according to the invention will be designated by I_d and the levo-rotatory enantiomer by I_l .

It is known that the optical rotatory power of a compound depends on the solvent in which it is measured and on its concentration in this solvent. The optical rotatory power of the dextro-rotatory isomer according to the invention is positive in methanolic solution.

In an unexpected manner only the dextro-rotatory enantiomer I_d exhibits a platelet aggregation inhibiting activity, the levo-rotatory enantiomer I_l being inactive. Moreover, the inactive levo-rotatory enantiomer I_l is the less well tolerated of the two enantiomers.

The invention also relates to the addition salts of the compounds of formula (I_d) with pharmaceutically acceptable mineral or organic acids.

The compound (I_d) is an oil whereas its hydrochloride exists as a white powder. The oily products are usually difficult to purify and it is preferable to use for the preparation of pharmaceutical compositions crystalline products which can usually be purified by recrystallization.

However, it has been observed in the present case that some of the salts of compound (I_d) usually precipitate in an amorphous form and/or that they are hygroscopic, a property which makes them difficult to handle on an industrial scale. Thus, the salts of carboxylic acid and sulfonic acids classically used in pharmacy have been prepared, acids such as acetic, benzoic, fumaric, maleic, citric, tartaric, gentisic, methane-sulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic and laurylsulfonic acids as well as the salts of dobesilic acid (m.p. = 70° C.) and para-toluenesulfonic acid (m.p. = 51° C.), the purification of which proved to be difficult.

Among the mineral and organic acid salts of the dextro-rotatory isomer of the compound of Formula (I_d) salts have been found which crystallize easily, are not hygroscopic and are sufficiently water-soluble as to make their use as active medicinal principles particularly advantageous.

The present invention thus relates more particularly to the hydrogen sulfate, the taurocholate and the hydrobromide of the dextro-rotatory enantiomer of methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate.

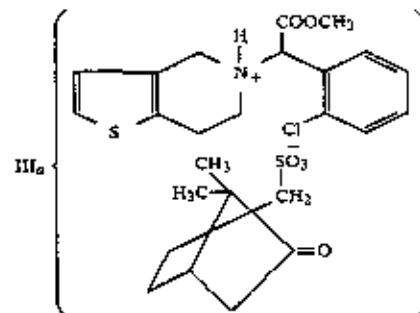
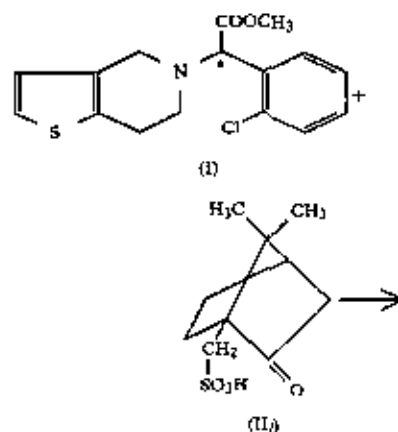
These salts are prepared in a standard manner by the action of the corresponding acid on the base in solution in a solvent from which they precipitate spontaneously or after addition of a non-solvent of the salt.

The dextro-rotatory isomer of methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate can be prepared by forming the salt of the racemic compound with an optically active acid in a solvent, repeated recrystallizations of the salt until a product of constant optical rotatory power is obtained, followed by the liberation of the dextro-rotatory isomer from its salts by a base; if required, a salt is formed between the dextro-rotatory isomer and a pharmaceutically acceptable acid.

The optically active acid may advantageously be levo-rotatory camphor-10-sulfonic acid.

One and the same solvent may be used for salt formation and recrystallization: acetone is ideally suited in this case.

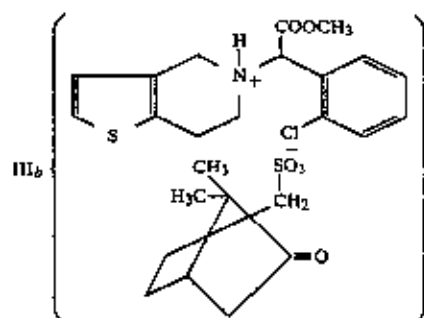
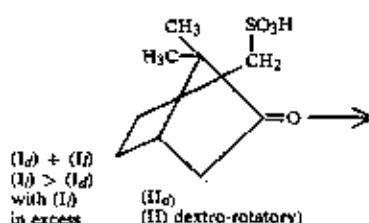
The chiral, levo-rotatory camphor-10-sulfonic acid of Formula (II_l) is allowed to react in an inert solvent with the racemic mixture of Formula (I) according to the following reaction scheme:



Salt formation may be carried out in solvents such as alcohols, ketones, dimethylformamide. The salt precipitates spontaneously or is isolated by salting out or evaporation of the solvent. A mixture of two diastereoisomers of Formula (IIIa) is formed. By repeated recrystallizations from a solvent such as acetone the precipitate

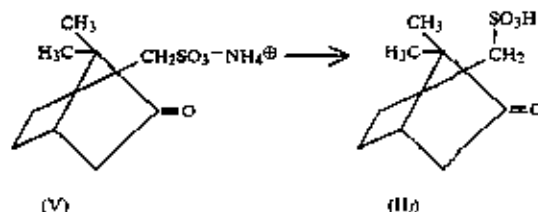
is enriched in the salt of the dextro-rotatory isomer of compound (I). After each recrystallization the optical rotatory power $[\alpha]_D^{20}$ of the precipitate is measured at 20° C. in methanol at a concentration varying between 1.5 and 2 g/100 ml. When the $[\alpha]_D^{20}$ stops increasing the base of Formula (I_D) is liberated from the salt (III_a) by the action of a base such as sodium or potassium hydro-
gen carbonate in aqueous media at temperatures vary-
ing between 5° C. and 20° C. Evaporation of the filtrate
of the first recrystallization IV after the crystals of the
precipitated salt (III_a) have been filtered off, gives a
mixture enriched in the salt of (I₁) enantiomer. The
basification of this mixture of diastereoisomeric salts
with a weak base such as sodium or potassium hydrogen
carbonate in aqueous solution at temperatures varying
between 5° C. and 20° C. leads to a mixture of the two
enantiomers (I_d) plus (I₁) enriched in the levo-rotatory
enantiomer (I₁).

This mixture (I_d)+(I₁) enriched in enantiomer (I₁) is
allowed to react with dextro-rotatory camphor-10-sul-
fonic acid which will be designated as (II_d) in a solvent
according to the following reaction scheme:



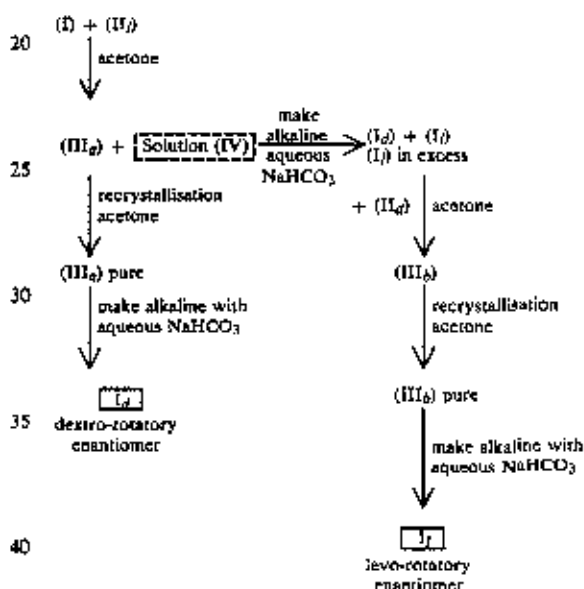
The crystalline mixture of diastereoisomeric salts (III_b)
obtained is recrystallized from acetone until the optical
rotatory power $[\alpha]_D^{20}$ of the precipitate remains con-
stant. As previously mentioned the optical rotatory
power $[\alpha]_D^{20}$ of the diastereoisomeric salt (III_b) is de-
termined after each recrystallization.

The liberation of the stereoisomeric (I₁) from its salt
is carried out in a standard manner, like that for com-
pound (I_d). Levo-rotatory camphor-10-sulfonic acid
(II₁) may be obtained from commercially available am-
monium camphor-10-sulfonate of Formula (V) accord-
ing to the reaction scheme:



An aqueous solution of the ammonium salt (V) is chro-
matographed on an Amberlite IRN-77 resin. After ly-
ophilization of the eluate camphor-10-sulfonic acid of
Formula (II₁) is recovered.

The entire sequence of the process is shown schemati-
cally below:



Each of the pure enantiomers (I_d) and (I₁) may be
converted into a salt by means of the standard methods:
for example, the hydrochlorides are prepared by the
addition of a solution of hydrogen chloride gas in di-
ethyl ether to a solution of (I_d) or (I₁) in diethyl ether.

DETERMINATION OF THE ENANTIOMERIC PURITY OF THE DEXTRO-ROTATORY (I_d) AND LEVO-ROTATORY (I₁) ENANTIOMERS

Two methods have been used:

proton NMR spectroscopy with the addition of a
chiral rare earth

high pressure liquid chromatography using a chiral
stationary phase.

(a) Proton NMR spectroscopy with the addition of a
chiral rare earth The enantiomeric purity (optical pu-
rity) was determined by ¹H 60 MHz NMR spectros-
copy in the presence of a rare earth chiral complex
according to the method described by G. M. WHITE-
SIDES et al. (J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 1038).

In the racemic product (I), the hydrogen attached to
the asymmetric centre in the α position to the ester
function appears as a singlet (chemical shift δ=4.87
ppm in CDCl₃ as solvent. The addition of the rare earth
complex Eu(tfc)₃ [tris 3-(trifluoromethyl) hydroxyme-

thylene)-d-camphorato europium (III)] to the probe containing a solution of the racemate (I) in CDCl_3 leads to the resolution of the initial singlet into two, well-separated singlets corresponding to the proton of each of the two enantiomers (I_d) and (I_l). When the molar ratio of rare earth complex/compound (I)=0.4, the separation between the two singlets is about 6 Hz.

With each of the two enantiomers prepared, (I_d) and (I_l), the same procedure was used as for the racemate (I). The smaller chemical shift corresponds to the proton of the dextro-rotatory enantiomer (I_d) and the larger chemical shift to the levo-rotatory enantiomer (I_l).

The precision of the method was determined by comparing the ^1H (60 MHz) NMR spectra obtained with and without addition of the rare earth complex for each of the two enantiomers (I_d) and (I_l) in the pure state or as mixtures containing increasing quantities of one of the enantiomers. It was observed that it was possible to detect easily more than 5% by weight of one enantiomer in the presence of the other.

(b) High pressure liquid chromatography using a chiral stationary phase. The study was conducted with a liquid chromatograph HP-1084 using a UV detector at 215 nm. The chiral stationary phase was DEAE silica (10 microns) onto which was grafted alpha-1 acid glycoprotein (0.4×100 mm) (ENANTIO-PAC R-LKB). The mobile phase consisted of an aqueous phosphate buffer mixture 8 mM ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$) containing 0.1M of NaCl, adjusted to pH=7.4, and 15% of isopropanol (v/v). The flow rate was fixed at 0.3 ml/minute and the temperature of the column was maintained at $18^\circ\text{--}20^\circ\text{C}$. Under these conditions, the dextro-rotatory enantiomer (I_d) has a retention time of 45 minutes and the levo-rotatory enantiomer (I_l) has a retention time of 35 minutes.

The precision of the determination of the optical purity of the two enantiomers was estimated by chromatographing each of the two enantiomers (I_d) and (I_l) prepared either alone or as a mixture containing increasing amounts of one of the enantiomers. It was observed that it was easy to detect:

2% (weight/weight) of enantiomer (I_d) in enantiomer (I_l)

4% (weight/weight) of enantiomer (I_l) in enantiomer (I_d).

Under these conditions it may be concluded that the optical purity of the two enantiomers (I_d) and (I_l) obtained according to the examples is at least equal to 96% for the dextro-rotatory enantiomer (I_d) and at least equal to 98% for the levo-rotatory enantiomer (I_l).

The following examples are non-restrictive and are presented to illustrate the present invention.

EXAMPLE 1

Salts of dextro-rotary methyl-alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate

(a) levo-rotatory camphor-10-sulfonic acid

A column of Amberlite IRN-77 resin is prepared and tested by passing 1N hydrochloric acid through it and then by washing this column of acidified resin abundantly with water. Levo-rotatory ammonium camphor-10-sulfonate is dissolved in a minimum of water and applied to the column of resin previously prepared. Elution is carried out with water. The eluted fractions containing the acid are lyophilized.

White crystals, m.p.= 198°C ; $[\alpha]_D^{20} = -20.53$ ($c=2.075$ g/100 ml water).

(b) Camphor-10-sulfonic acid salt of methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate (SR 25990 B).

32 g (0.0994 mole) of racemic methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate are dissolved in 150 ml of acetone. 9.95 g (0.0397 mole) of levo-rotary camphor-10-sulfonic acid monohydrate are added. The clear solution is left to stand at room temperature. After 48 hours some crystals have formed. The reaction mixture is concentrated to 50 ml and left to stand at room temperature for 24 hours. The crystals obtained are filtered off, washed with acetone and dried (yield: 55% on the basis of the starting racemate).

White crystals, m.p.= 165°C , $[\alpha]_D^{20} = +24.67$ ($c=1.58$ g/100 ml; methanol).

The crystals obtained above are redissolved in the minimum of boiling acetone (50 ml). The crystals obtained after cooling are filtered off, washed with acetone and dried (yield: 88%).

White crystals, m.p.= 165°C , $[\alpha]_D^{20} = +24.75$ ($c=1.68$ g/100 ml; methanol).

(c) Dextro-rotatory methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate.

12 g (0.022 mole) of the pure product obtained in (b) are dissolved in a minimum of water. After cooling to 5°C , the aqueous solution obtained is made alkaline with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. The alkaline aqueous phase is extracted with dichloromethane. The organic extracts are dried over anhydrous sodium sulfate. On evaporation of the solvent a colorless oil is obtained (quantitative yield). Oil, $[\alpha]_D^{20} = +51.52$ ($c=1.61$ g/100 ml; methanol).

(d) The hydrochloride of methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate (dextro-rotatory) (SR 25990 A).

7 g (0.0228 mole) of dextro-rotatory methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate are dissolved in 100 ml of diethyl ether. 30 ml of a solution of 1N HCl in diethyl ether are added and the crystals obtained are filtered off. The crystals are washed with diethyl ether and dried (yield: 94%).

White crystals, m.p.= 117°C , $[\alpha]_D^{20} = +62.23$ ($c=1.82$ g/100 ml; methanol).

(e) The hydrogen sulfate of dextro-rotatory methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate (SR 25990 C).

800 ml of a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate are added to a suspension of 200 g of SR 25990 B in 800 ml of dichloromethane. After vigorous shaking, the organic phase is separated, dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is dissolved in 500 ml of ice-cold acetone and 20.7 ml of concentrated sulfuric acid (93.64%, $d=1.83$) are added drop-wise. The precipitate formed is isolated by filtration and washed with 1,000 ml of acetone, then dried in a vacuum oven at 50°C .

139 grams of analytically pure white crystals are thus obtained with a melting point of 184°C . Empirical formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$. $[\alpha]_D^{20} = +55.10$ ($c=1.891$ g/100 ml; methanol).

(f) The hydrobromide of dextro-rotatory methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate (SR 25990D).

150 ml of an aqueous solution of sodium bicarbonate are added to a suspension of 20 g of SR 25990 B in 200

ml of dichloromethane. The residue obtained after separation of the organic phase, drying and evaporation of the solvent is dissolved in 150 ml of diethyl or diisopropyl ether, and 4.4 ml of a 48% (wt/v) aqueous solution of hydrobromic acid are added drop-wise. The precipitate formed is isolated. After drying, 14.4 g of crystals are obtained with a melting point of 111° C. (yield 99%).

13.4 g of these crystals are recrystallized from a mixture of isopropyl ether (100 ml) and isopropanol (150 ml) to give 10.2 g of analytically pure hydrobromide: m.p. = 140° C.; empirical formula: $C_{16}H_{16}ClNO_2S.HBr$ [α]_D²⁰ = +59.23 (c = 2.09 g/100 ml; methanol).

(g) The taurocholate of dextro-rotatory methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate (SR 25990E).

The sodium salt of taurocholic acid is chromatographed on Amberlite IRN-77 resin by eluting with water. The fractions obtained are lyophilized.

3 g (0.0054 mole) of SR 25990B are treated with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and the mixture is extracted with dichloromethane. The organic phase is separated, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The free base obtained is taken up in 30 ml of isopropanol; 2.8 g (0.0054 mole) of taurocholic acid dissolved in 100 ml of isopropanol are added to this solution. The mixture is stirred overnight at room temperature, then evaporated to dryness. The residue solidified on being triturated with ether. 3.5 g of beige crystals are obtained. m.p. = 120° C. [α]_D²⁰ = +39.53 (c = 1.79 g/100 ml of methanol). $C_{16}H_{16}ClNO_2S.C_{26}H_{45}NO_7S$; C, H, N analyses in agreement with theory.

EXAMPLE 2

Salts of levo-rotatory methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate

(a) Salt of d-camphor-10-sulfonic acid (SR 25989 B)

After separation of SR 25990 B in Example 1-b the solvent is evaporated from the acetone filtrate obtained.

The residue is taken up in water and diethyl ether. The ethereal phase is decanted. The aqueous phase is cooled to 5° C. and made alkaline with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The aqueous alkaline phase is extracted with diethyl ether. The ethereal extracts are pooled and dried over anhydrous sodium sulfate.

On evaporation of the solvent an oil is obtained which is purified by filtration through a bed of silica (eluant: diethyl ether). A colourless oil is recovered consisting of a mixture of about 65% of the levo-rotatory enantiomer and 35% of the dextro-rotatory enantiomer, proportions determined by means of ¹H (60 MHz) NMR spectroscopy after the addition of chiral, rare earth complex.

16.66 g (0.0517 mole) of the mixture thus obtained are dissolved in 70 ml of acetone. 7.77 g (0.0310 mole) of dextro-rotatory camphor-10-sulfonic acid monohydrate are added. The homogeneous mixture is left to stand overnight at room temperature. The crystals obtained are filtered off, washed with acetone and dried (yield: 44% based on the mixture).

The crystals obtained are dissolved in a minimum of refluxing acetone (60 ml). The precipitate obtained on cooling to room temperature is filtered off, washed with

acetone and dried. White crystals, m.p. = 167° C., [α]_D²⁰ = -24.85 (c = 1.79 g/100 ml; methanol).

(b) Levo-rotatory methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate.

11.3 g (0.0204 mole) of the camphor-10-sulfonate obtained in (a) are dissolved in a minimum of water. The aqueous solution obtained is cooled to 5° C. and made alkaline with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. The alkaline aqueous phase is extracted with dichloromethane. The organic solution is dried and the solvent is evaporated. A colourless oil is isolated (quantitative yield).

Oil [α]_D²⁰ = -50.74 (c = 1.58 g/100 ml; methanol).

(c) The hydrochloride of levo-rotatory methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate (SR 25989 A).

Prepared according to the method described in Example 1(d). Yield: 94%.

White crystals, m.p. = 117° C., [α]_D²⁰ = -62.56 (c = 1.80 g/100 ml; methanol).

(d) The hydrogen sulfate of levo-rotatory methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate (SR 25989 C).

70 g (0.126 mole) of the camphor sulfonate SR 25989 B obtained are treated as described in (a) above with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate in the presence of dichloromethane. The organic phase is separated, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue is taken up in 300 ml of acetone and 7.2 ml (0.126 mole) of concentrated sulfuric acid are added drop-wise. After being stirred the crystals formed are filtered off and washed with acetone. 47.8 g of white crystals are obtained. m.p. = 182° C. [α]_D²⁰ = -51.61 (c = 2.044 g/100 ml; methanol). The analysis (C,H,N) are in agreement with theory.

PHARMACOLOGICAL STUDY

The platelet aggregation inhibiting activity and the toxicity of these new compounds were compared to those of the racemic mixture described in the French Pat. No. 82.12599 (Publication No. 2 530 247).

A description will now be given of the results of this study which demonstrates another advantage of the invention, namely that the salts of the dextro-rotatory isomer have a better therapeutic index than the salt of the racemic mixture; in fact, the levo-rotatory isomer exhibits almost no platelet aggregation inhibiting activity and its toxicity is markedly higher than that of its dextro-rotatory homologue.

The platelet aggregation inhibiting activities and the antithrombotic activities of the compounds were studied in the rat by standard methods.

The activity on the aggregation of plates induced by ADP or collagen was determined ex-vivo.

The products dissolved in ethanol (200 mg/ml) and diluted in water containing gum arabic (5%-wt/v) were administered by the oral route to groups of five female rats of the CD-COBS strain, weighing 250-300 g, in amounts of 10 ml of suspension per kilogram two hours before blood samples were taken.

The blood samples were taken from animals anesthetized with diethyl ether by puncture of the abdominal aorta and placed over a 3.8% aqueous solution of sodium citrate (1 vol/9 volumes of blood). The platelet-rich plasma was then isolated by centrifugation at 200 g for 10 minutes.

Aggregation is induced by the addition of 2 μ l of aggregating solution to 400 μ l of platelet-rich plasma.

The aggregating solutions used were: a 500 μ M aqueous solution of ADP marketed by Boehringer Mannheim (final concentration 2.5 μ M), and a solution of collagen marketed by Sigma (type I) at a concentration of 0.25 g/100 ml in 3% acetic acid (v/v) (final concentration 12.5 μ g/ml).

The aggregation of the platelets was monitored as described in the method by G. V. R. Born in Nature 194, p. 927 (1967) using a Coultronics® aggregometer at a temperature of 37° C. and agitation of 900 rpm.

For aggregation with ADP, the aggregometer generates a curve representing a platelet aggregation as measured by a change in optical density. The height of this curve is defined as the height of aggregation. The percentage of aggregation is the relation between the aggregation height measured and the height corresponding to 100% aggregation $\times$ 100. The percentage of inhibition is determined by the relation:

$$\frac{\text{Control aggregation height} - \text{produced aggregation height}}{\text{Control aggregation height}} \times 100$$

The results obtained for the aggregation with ADP for the hydrochloride of the racemic mixture (PCR 4099), the hydrogen sulfates of the dextro-rotatory (SR 25990 C) and levo-rotatory (SR 25989 C) isomers on the one hand, and for PCR 4099 and the hydrochlorides of the dextro-rotatory (SR 25990 A) and levo-rotatory (SR 25989 A) on the other, are shown in Table I; they demonstrate that the levo-rotatory isomer is inactive and that the dextro-rotatory isomer is at least as active as the racemate.

TABLE I

PRO- DUCT	DOSE mg/Kg P.O.	QUAN- TITY of base administered	% IN- HIBI- TION	P**
% AGGREGATION				
Controls			42.4 $\pm$ 1.5	
PCR 4099	4.48	3.84	29.8 $\pm$ 2.4	30 0.01
(racemate)	8.97	7.69	17.2 $\pm$ 2.2	59 0.001
	17.9	15.38	11.1 $\pm$ 2.3	74 0.001
SR 25989C	20	15.38	41.0 $\pm$ 1.5	3 n.s.
	40	30.76	37.1 $\pm$ 1.7	13 n.s.
SR 25990C	1.25	0.96	39.4 $\pm$ 1.3	7 n.s.
	2.5	1.92	28.4 $\pm$ 2.3	33 0.01
	5	3.84	14.0 $\pm$ 1.6	67 0.001
	10	7.69	8.5 $\pm$ 1.6	80 0.001
Controls			33.8 $\pm$ 2.3	
SR 25990E	10	3.84	9.6 $\pm$ 3	72 0.001
	20	7.69	4 $\pm$ 1.6	88 0.001
AGGREGATION HEIGHT				
Controls			103 $\pm$ 5	
PCR 4099	2.5	2.14	86 $\pm$ 5	17 0.05
(racemate)	5	4.28	72 $\pm$ 8	30 0.05
	12.5	10.71	32 $\pm$ 9	69 0.001
SR 25989A	25	22.46	101 $\pm$ 1	2 n.s.
SR 25990A	2.5	2.25	67 $\pm$ 7	35 0.01
	5	4.49	26 $\pm$ 5	75 0.001
	12.5	11.23	19 $\pm$ 4	82 0.001
	25	22.46	11 $\pm$ 1	89 0.001

*mean of results $\pm$ standard error of the mean (SEM)

**Student test

***aggregation height in mm: mean $\pm$ SEM (n = 5)

n.s. not significant

For the aggregation with collagen, the percentage of inhibition is the difference of the slopes of the curves representing the variation of the optical density as a function of time for the control and the product to be tested divided by the slope of the control multiplied by

100. The results shown in Table II demonstrate again that only the dextro-rotatory isomer is active whereas the salts have comparable activities.

TABLE II

PRO- DUCT	DOSE mg/Kg P.O.	QUAN- TITY of base ad- ministered	SLOPE	% IN- HIBI- TION	P**
Controls			4.8 $\pm$ 0.3		
PCR 4099	4.48	3.84	3.6 $\pm$ 0.2	25	0.05
(racemate)	8.97	7.69	2.7 $\pm$ 0.3	44	0.01
	17.9	15.38	1.5 $\pm$ 0.3	69	0.001
SR 25989C	20	15.38	4.3 $\pm$ 0.2	10	n.s.
	40	30.76	4.0 $\pm$ 0.2	17	n.s.
SR 25990C	1.25	0.96	4.5 $\pm$ 0.3	6	n.s.
	2.5	1.92	4.1 $\pm$ 0.2	15	n.s.
	5	3.84	2.3 $\pm$ 0.1	52	0.001
	10	7.69	1.7 $\pm$ 0.3	65	0.001
Controls			3.5 $\pm$ 0.1		
SR 25990E	10	3.84	2.1 $\pm$ 0.5	40	0.05
	20	7.69	1.4 $\pm$ 0.4	60	0.01
Controls			3.97 $\pm$ 0.29		
PCR 4099	2.5	2.14	3.13 $\pm$ 0.33	21	n.s.
(racemate)	5	4.28	2.94 $\pm$ 0.34	26	0.05
	12.5	10.71	2.19 $\pm$ 0.42	45	0.01
SR 25989A	25	22.46	4.32 $\pm$ 0.29	10	n.s.
SR 25990A	2.5	2.25	3.05 $\pm$ 0.19	23	0.05
	5	4.49	1.24 $\pm$ 0.22	69	0.001
	12.5	11.23	0.86 $\pm$ 0.14	78	0.001
	25	22.46	0.74 $\pm$ 0.13	81	0.001

**Student test

n.s. not significant

The antithrombotic activity of these compounds has also been studied in the test of venous thrombosis on a screw thread described by Kumada T. et al. in Thromb. Res 18 p. 189 (1980).

Female rats of the same type as those previously described, in groups of 10 animals, were anesthetized with diethyl ether and their vena cava was isolated after abdominal incision.

A metallic screw thread 21 mm long consisting of a dentist's drill, marketed by Dyna (France) size No. 30, was introduced into the lumen of this vein just below the renal bifurcation descending towards the iliac veins, without damaging the wall; 19 to 20 mm of the length of the screw thread are implanted and the remaining 1 mm protrudes through the closed stomach into the exterior.

The thrombi formed rapidly and five hours later, under pentobarbital anesthesia, the abdomen is re-opened and ligatures are placed above and below the screw thread which is withdrawn after longitudinal incision of the vein and the isolated thrombus is weighed.

The results which are presented in Table III show that the levo-rotatory isomer is inactive in this test, in contrast to the dextro-rotatory isomer and the racemate.

TABLE III

PRO- DUCT	DOSE mg/Kg P.O.	QUAN- TITY of base	WEIGHT of thrombi*	VARI- ATION %	P**
Controls			3.9 $\pm$ 0.3		
PCR 4099	4.48	3.84	2.17 $\pm$ 0.24	44	0.001
(racemate)	8.97	7.69	1.39 $\pm$ 0.15	64	0.001
	17.9	15.38	1.00 $\pm$ 0.19	74	0.001
SR 25989C	40	30.76	4.17 $\pm$ 0.42	-7	n.s.
SR 25990C	1.25	0.96	3.11 $\pm$ 0.32	20	n.s.
	2.5	1.92	2.29 $\pm$ 0.22	41	0.01
	5	3.84	1.71 $\pm$ 0.24	56	0.01
	10	7.69	1.26 $\pm$ 0.19	67	0.01
	20	15.38	1.20 $\pm$ 0.13	69	0.01

60

65

11

4,847,265

12

TABLE III-continued

PRO- DUCT	DOSE mg/Kg P.O. admin.	QUAN- TITY of base	WEIGHT of thrombi*	VARIA- TION %	P**
Controls			3.78 $\pm$ 0.36		
SR 25990E	10	3.84	1.48 $\pm$ 0.15	60	0.001
	20	7.69	1.18 $\pm$ 0.15	68	0.001

* = weight of thrombi in mg $\pm$ standard error of the mean
 P = U test of Kruskal - Wallis

For the toxicological study, the compounds were administered by the oral route in the form of a suspension in the same volume of water made up to 10% (wt/v) with gum arabic to groups of 10 fasted female rats of the Sprague Dawley strain weighing 120 to 135 grams.

The number of dead animals was determined 14 days after the administration of the compound under study. The lethal doses thus determined, expressed in weight of the salt administered, are presented in Table IV; these results show on the one hand that the toxicity of the racemic mixture is similar to that of the levo-rotatory isomer whereas the dextro-rotatory isomer is markedly less toxic, and, on the other hand, that the toxicity depends on the nature of the acid used to form the salt.

TABLE IV

PRODUCTS	D 10	D 50 ()	D 90	ABSOLUTE LETHAL DOSE
PCR 4099 (racemate)	1318	1615 (1448-1747)	1979	2000
SR 25989 A	1259	1702 (1443-1797)	2299	2000
SR 25990 A	3055	4316 (3569-5705)	6137	5000
SR 25990 C	2237	2591 (2372-2805)	2974	4000
SR 25990 D	2634	4268 (3581-6012)	6914	5000

() = confidence interval

The pharmacological study just presented has demonstrated the interesting inhibitory properties towards platelet aggregation of the compound Id and the absence of any activity of its isomer II.

The medicine of the invention can be made available for oral administration in the form of tablets, sugar-coated tablets, capsules, drops, granules or a syrup. It can also be made available for rectal administration in the form of suppositories or for parenteral administration in the form of an injectable solution.

Each unit dose contains advantageously from 0.001 g to 0.100 g of the derivative of the invention, and the daily doses to be administered may vary from 0.001 g to 0.500 g of active ingredient depending on the age of the patient and the severity of the disorder to be treated. Some pharmaceutical formulations of the medicine of

the invention will be given below as non-restrictive examples.

(1) Tablets

Active ingredient: 0.010 g

Excipient: lactose, powdered sugar, rice-starch, alginic acid, magnesium stearate

(2) Sugar-coated tablets

Active ingredient: 0.005 g

Excipient: magnesium stearate, maize starch, gum arabic, shellac, white sugar, glucose, white wax, carnauba wax, paraffin, cochineal.

(3) Capsules

Active ingredient: 0.025 g

Excipient: magnesium stearate, maize starch, lactose.

(4) Injectable solution

Active ingredient: 0.050 g

Isotonic saline q.s.p. 3 ml

(5) Suppositories

Active ingredient: 0.030 g

Semi-synthetic triglycerides q.s.p. 1 suppository.

On account of its interesting inhibitory properties towards platelet aggregation and its interference in the mechanism of formation of arterial and venous thromboses, the medicine of the invention can be usefully administered in the treatment and prevention of platelet disorders due to extracorporeal blood circuits or the consequence of complications in atheroma.

We claim:

1. Dextro-rotatory isomer of methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate substantially separated from the levo-rotatory isomer and its pharmaceutically acceptable salts.

2. Hydrochloride of the dextro-rotatory isomer of methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate substantially separated from the levo-rotatory isomer.

3. Hydrogen sulfate of the dextro-rotatory isomer of methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate substantially separated from the levo-rotatory isomer.

4. Hydrobromide of the dextro-rotatory isomer of methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate substantially separated from the levo-rotatory isomer.

5. Taurocholate of the dextro-rotatory isomer of methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c)thieno pyridyl) (2-chlorophenyl)-acetate substantially separated from the levo-rotatory isomer.

6. Pharmaceutical composition which comprises an effective platelet aggregation inhibiting amount of a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

7. Composition according to claim 6, comprising unit doses containing from 0.001 g to 0.100 g of active ingredient.

* * * * *