



No. 08-106319- -00003-0000

Fecha: 2010-06-21 17:28:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 26

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**

Numero del expediente: 08 106.319

Solicitante: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.
UBE INDUSTRIES LTDA

Apoderado: EMILIO FERRERO

Título de la nueva creación o denominación del signo: METODO PARA
PRODUCIR PRASUGREL DE ALTA PUREZA O UNA SAL ACIDA DE ADICION DEL MISMO

Gaceta: 614

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

SOLICITANTE

Nombre: GYNOPHARM S.A.
Dirección: Carrera 14 N° 94-44 Piso 7 Torre b
Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA
Lugar de Constitución: BARRANQUILLA

Teléfono: 2 36 84 95 Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☒
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Numero 802, 006,279-4

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CIELO ANGELA PEÑA
RODRIGUEZ
Dirección: CARRERA 13 No. 119-95
Teléfono: (571)213 12 13 Fax: (571)612 19 79
E-mail: negocios@optimum-co.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número 51.940.252 TP 82701

④ **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:**

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

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

FIRMA: _____

C.C. 51.940.252

TP. 82701

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 08 106319

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"METODO PARA PRODUCIR PRASUGREL DE ALTA
PUREZA O UNA SAL ACIDA DE ADICION DEL MISMO"

Solicitante :DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED y UBE
INDUSTRIES LTDA.

Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 614 del 19 de marzo de 2010

Yo, *CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. *82701* del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** conformada bajo las leyes de la 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 "METODO PARA PRODUCIR PRASUGREL DE ALTA PUREZA O UNA SAL ACIDA DE ADICION DEL MISMO", cuyos titulares son **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED y UBE INDUSTRIES**

LTDA, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

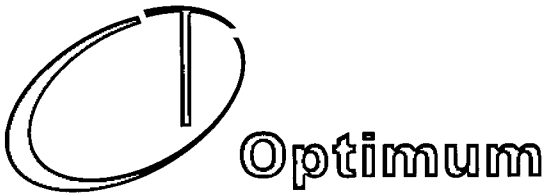
1. INTERÉS PARA ACTUAR

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 PRASUGREL. 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.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 06 de octubre de 2008 reivindicando prioridad bajo la solicitud JP20060105555 del 2006-04-06; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 614 del 19 de marzo de 2010, cuya publicación internacional corresponde a la WO2007114526 del 2007-10-11.

2.2. La solicitud colombiana 08 106319 objeto de la presente oposición, está dirigida a proveer clorhidrato de prasugrel o similar con un contenido reducido de OXTP;



también provee un método para producir clorhidrato de prasugrel con un contenido reducido de OXTP, que comprende disolver prasugrel libre que contiene OXTP en un solvente inerte y añadir ácido clorhídrico opcionalmente gota a gota a la solución para reacción.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que en algunos apartes del capítulo reivindicatorio de la solicitud objeto de la presente oposición, se hace referencia al uso, 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 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, 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 al uso no sería patentable.

2.4. Con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN que consagra: *“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”*, tenemos que 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 los siguientes documentos que afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: ES2276801 - TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL de la solicitud europea EP1298132 (A1) publicada el 02 de abril de 2003.

2.5. Ahora bien, el documento D1, se refiere a un método para la preparación de clorhidrato de prasugrel, disolviendo la forma libre prasugrel en un solvente inerte, como acetona, y el goteo de ácido clorhídrico en la solución como lo muestra en los ejemplos 1, 3, 4 y 6. En dicho documento D1 adicionalmente, el prasugrel de forma libre en cada ejemplo se prepara con OXTP como materia prima, por lo que se constata que es muy probable que dicha forma libre de prasugrel contiene algunas OXTP como impureza; la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.6. Tomando el documento D1 como el estado del arte más cercano a la solicitud objeto de la presente oposición, no es posible reconocer altura inventiva, ya que sería obvio para un experto en la materia a partir de dicho documento D1, concebir clorhidrato de prasugrel o similar con un contenido reducido de OXTP; también el concebir un método para producir clorhidrato de prasugrel con un contenido reducido de OXTP, que comprende disolver prasugrel libre que contiene OXTP en un solvente inerte y añadir ácido clorhídrico opcionalmente gota a gota a la solución para reacción. Así entonces las reivindicaciones de la solicitud objeto de la presente oposición, carecen de altura inventiva.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 08 106319 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con ninguno de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1. **CARENCIA 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, 06 de abril de 2006 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, el clorhidrato de prasugrel o similar con un contenido reducido de OXTP; también era conocido un método para producir clorhidrato de prasugrel con un contenido reducido de OXTP, que comprende disolver prasugrel libre que contiene OXTP en un solvente inerte y añadir ácido clorhídrico opcionalmente gota a gota a la solución para reacción, sobre las cuales busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”. A la fecha de prioridad, 06 de abril de 2006, a partir del documento D1 por sí solo, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a clorhidrato de prasugrel o similar con un contenido reducido de OXTP y a prasugrel libre que contiene OXTP, sobre lo cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.3. 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, en el capítulo reivindicatorio se reclama el

uso y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo esto no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos, no cumple 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 ninguno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **“METODO PARA PRODUCIR PRASUGREL DE ALTA PUREZA O UNA SAL ACIDA DE ADICION DEL MISMO”**, cuyos titulares son **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED** y **UBE INDUSTRIES LTDA**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 614 del 19 de marzo de 2010.

3. PRUEBAS

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

- D1: ES2276801 - TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL de la solicitud europea EP1298132 (A1) publicada el 02 de abril de 2003.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

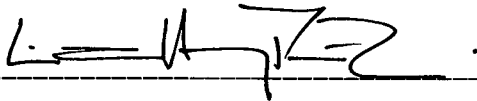
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de GYNOPHARM S.A.
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: ES2276801 - TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL de la solicitud europea EP1298132 (A1) publicada el 02 de abril de 2003.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ
C.C. 51'940.252 de Bogotá
T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-106319- -00003-0000

Fecha: 2010-06-21 17:28:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 26

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 49,617
FECHA : JUNIO 21 DE 2010

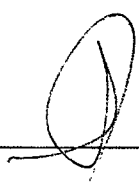
**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
SYNOFARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175490956	17/06/2010	295,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. REENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
	TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: OOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional **No. 82701 del C.S. de la J.**, poder especial, amplio y suficiente, para presentar ante ese Despacho una remisión de información a la solicitud de patente No. **08 106319**, titulada **"METODO PARA PRODUCIR PRASUGREL DE ALTA PUREZA O UNA SAL ACIDA DE ADICION DEL MISMO"**, cuyos titulares son **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED y UBE INDUSTRIES LTDA**, publicada en la gaceta No. 614 del 19 de marzo de 2010.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de dicha remisión, 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 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 _____ (Colombia) a los ____ días del mes de ____ de 2010.

GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería: No. 319788.

NIT: 802.006.279-4

Representante Legal

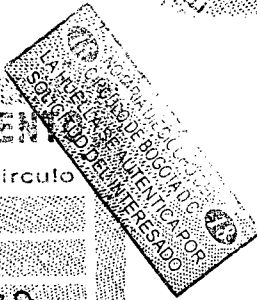
Acepto:

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.





DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá, Luis Alberto

Pobocor Arzon quien exhibió la C. 319788

Expedida en 8/6 y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

17 JUN 2010

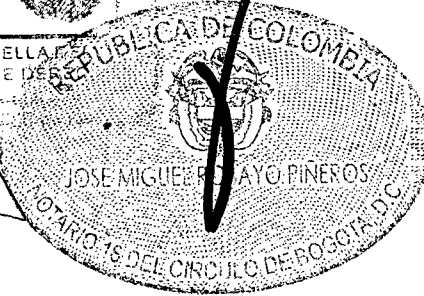
BOGOTA, D.C.



FIRMA

EL NOTARIO

HUELLA INDICE DE





01

* 9 2 9 4 4 7 0 6 *

13

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/06/18

HORA: 10:05:21

OPERACION: 01NJK0618012

PAGINA: 1

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

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 Pública No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaria 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara 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 T E

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

Direccion para notificaciones judiciales:

CR 49 C No 80 - 125 OF 512.

De la ciudad de Barranquilla.

Correo electrónico:

mvenegas@gynopharm.com.co

Pagina Web:

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 distin-

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/06/18

HORA: 10:05:21

OPERACION: 01NJK0618012

PAGINA: 2

ta 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, asi 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., asi 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 ***



01

* 9 2 9 4 4 7 0 7 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/06/18

HORA: 10:05:21

OPERACION: 01NJK0618012

PAGINA: 3

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

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
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 Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio 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 transaccion. Las demas que le sean propias y no esten atribuidas a otro organo social y las que le correspondan en virtud de la ley. la sociedad tendra un Gerente General, quien ejercera la administracion y representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones, 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 equivalente en pesos Colombianos a cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto. Para enajenar, a cualquier titulo, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, de-

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/06/18

HORA: 10:05:21

OPERACION: 01NJK0618012

PAGINA: 4

bera obtener la aprobacion de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantia de la transaccion; o las demas funciones que le correspondan como representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendra un suplente, 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.-----

C E R T I F I C A

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

GYNOPHARM S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara 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

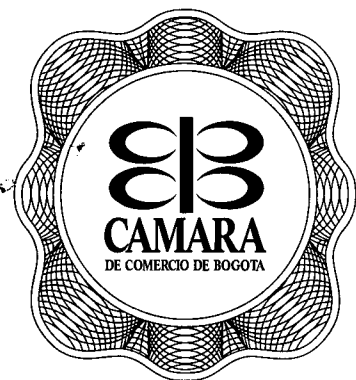
- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| 1. Agudelo Pelaez Luis Hernando | CC.*****14,238,997 |
| 2. Aroca Almanza Arleth Ayelina | CC.*****36,718,415 |
| 3. Penaranda Urbina Adriana Paola | CC.*****53,120,683 |
| 4. tovar Vasquez Ruth | CC.*****52,175,756 |

C E R T I F I C A

Que según 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 inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Palacios Aragon Luis Alberto	CE.*****319,788

*** CONTINUA ***



01



* 9 2 9 4 4 7 0 8 *

15

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/06/18

HORA: 10:05:21

OPERACION: 01NJK0618012

PAGINA: 5

C E R T I F I C A

Que según 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 inscribió en esta Cámara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

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

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 19 del 30 de Abril de 2009 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 27 de Mayo de 2009 bajo el No. 149,314 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal.	
PENALOSA AUDITORES & ASOCIADOS S.A.	Ni.*****830,095,635

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 11 de Mayo de 2009, otorgado en Bogota por Peñalosa Auditores & Asociados S.A. inscrito en esta Cámara de Comercio, el 27 de Mayo de 2009 bajo el Nro 149,315 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Designado: Revisor Fiscal Ppal	
Padilla Romero Ivan Dario	CC.*****80,025,798
Designado: Revisor Fiscal Suplente	
Gomez Preciado Clara Judith	CC.*****52,544,226

C E R T I F I C A

Que según 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 señor 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.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/06/18

HORA: 10:05:21

OPERACION: 01NJK0618012

PAGINA: 6

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.-----

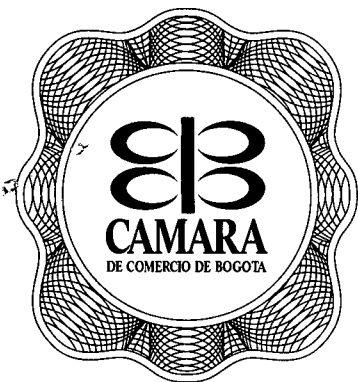
C E R T I F I C A

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 señor 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 ciudadanía 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

Que por Escritura Pública No. 2,404 del 28 de Mayo de 2009, otorgada en la Notaria la. de Bogota cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 02 de Julio de 2009 bajo el No. 3,948 del libro respectivo,-----
consta que el señor LUIS ALBERTO PALACIOS ARAGON con CE No.319788, en su calidad de Representante Legal de GYNOPHARM S.A., manifesto que confiere poder general, amplio y suficiente a la Doctora -----
CAROLINA MARIA ROMERO CERON, identificada con cedula de ciudadanía numero 52.352.190, para que en nombre de la sociedad GYNOPHARM -----
S.A., promueva y defienda los intereses de la sociedad judicial y extrajudicialmente, en toda especie de gestiones y actuaciones ante las autooridades administrativas o jurisdiccionales en especial ----
para: a) Recibir notificaciones de cualesquiera tipo de actos -----
emanados de las autoridades administrativas o judiciales. b) -----
Presentar recursos por la via administrativa o judicial, renunciar a terminos, desistir, conciliar, transigir y modificar. c) Elevar peticiones y solicitar informacion a las autoridades -----
administrativas y jurisdiccionales. d) Presentar demandas ante las

*** CONTINUA ***



01



* 9 2 9 4 4 7 0 9 *

16

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/06/18

HORA: 10:05:21

OPERACION: 01NJK0618012

PAGINA: 7

autoridades administrativas y judiciales.-----

C E R T I F I C A

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: 31 de Marzo de 2010.

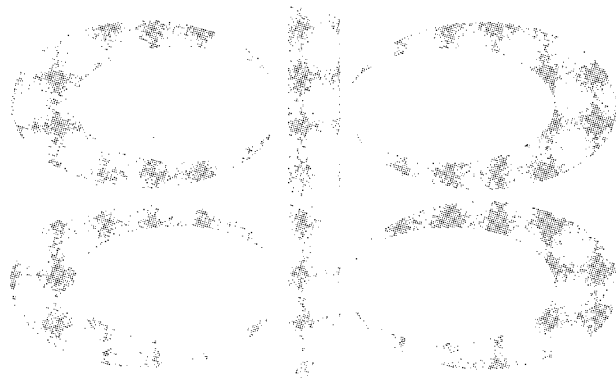
La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

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.

m. k. g. a. s.







19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 801**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01945799 .3**

86 Fecha de presentación : **03.07.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1298132**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

54 Título: **Sales de adición ácidas de derivados de la hidropiridina.**

30 Prioridad: **06.07.2000 JP 2000-205396**
04.09.2000 JP 2000-266780

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

73 Titular/es: **Sankyo Company, Limited**
5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP
Ube Industries, Ltd.

72 Inventor/es: **Asai, Fumitoshi;**
Ogawa, Taketoshi;
Naganuma, Hideo;
Yamamura, Naotoshi;
Inoue, Teruhiko y
Nakamura, Kazuyoshi

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 276 801 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sales de adición ácidas de derivados de la hidropiridina.

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a la sal de adición hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina que exhibe una absorción oral excelente, una metabolización al compuesto activo, y una actividad en la inhibición de la agregación de plaquetas, y se usa como agente terapéutico o
10 profiláctico en enfermedades provocadas por la formación o embolización de trombos.

Antecedentes de la invención

En la Patente Europea EP-542411 (Publicación de la Solicitud de Patente Japonés N° Hei 6-411239) se describe que
15 el 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina y derivados de éste, que son antagonistas de los receptores de difosfato de adenosina (a partir de ahora descrito como ADP), exhiben una actividad excelente en la inhibición de la agregación de plaquetas y son usados como agentes anti-trombóticos o antiembólicos.

20 Divulgación de la invención

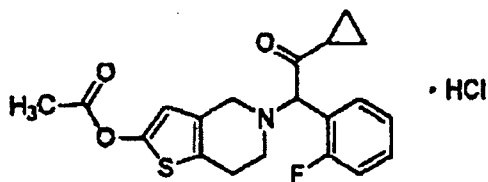
Durante años los inventores han estudiado seriamente la actividad farmacológica de varios derivados de la hidropiridina para poder descubrir compuestos que tengan una actividad excelente en la inhibición de la agregación de plaquetas. Los inventores han descubierto que la sal de adición hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina manifiesta una absorción oral excelente, una metabolización al
25 compuesto activo, una actividad en la inhibición de la agregación de plaquetas, una toxicidad baja, y una estabilidad de almacenaje y manipulación excelente, y que es útil como medicamento (preferiblemente como agente terapéutico o profiláctico (preferiblemente como agente terapéutico)) en enfermedades inducidas por la formación o embolización de trombos (preferiblemente trombosis o embolia).

La presente invención estipula la sal de adición hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina que manifiesta una actividad excelente en la inhibición de agregación de plaquetas; su preparación; y medicamentos que la contienen que son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos (preferiblemente terapéuticos) en enfermedades inducidas por la formación o embolización de trombos, y que son
30 preferiblemente útiles como agentes terapéuticos o profilácticos (preferiblemente terapéuticos) para la trombosis o embolia.

Descripción de la invención

La presente invención está relacionada con la sal de adición hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina y con los medicamentos que contienen la sal de adición de hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina como principio activo.

El hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina de la presente invención tiene la siguiente fórmula:



La sal de adición hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina tiene un carbón asimétrico en su molécula por lo que pueden existir dos isómeros con configuraciones R y S. La presente invención abarca los isómeros individuales y las mezclas de estos isómeros en proporciones opcionales. Un isómero ópticamente activo de hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina de la presente invención puede ser preparado usando un producto inicial ópticamente activo o se aísla de una mezcla racémica de una preparación sintética de hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina por una resolución óptica convencional.

ES 2 276 801 T3

En algunos casos, cuando la sal de adición hidrocloreto de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina se deja estar en contacto con la atmósfera o es recristalizado, puede absorber agua o puede adherir agua formándose un hidrato. La presente invención abarca estos hidratos.

5 La sal de adición de hidrocloreto de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c]piridina se prepara en presencia o ausencia de un disolvente inerte [preferiblemente en un disolvente inerte] por adición de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, que se sintetiza por un método descrito en la patente europea EP-542411, al ácido (preferentemente ácido clorhídrico, o cloruro de hidrógeno (gas)); más preferentemente ácido clorhídrico concentrado; o en presencia o ausencia de un disolvente inerte [preferiblemente en un disolvente inerte] por goteo o adición del ácido (preferentemente ácido clorhídrico, o cloruro de hidrógeno (gas)); más preferentemente ácido clorhídrico concentrado) en una o más veces a 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina. En este procedimiento, si fuera necesario, se pueden añadir cristales simientes de la nombrada sal.

15 El disolvente usado en la reacción mencionada no se restringe si se tiene en cuenta que no debe tener ningún efecto adverso en la reacción y que debe poder disolver los productos iniciales hasta cierto grado. Ejemplos de algunos disolventes incluyen hidrocarburos alifáticos como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; derivados del éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter di(etilenglicol)dimetilico; derivados de cetona como acetona, metiletil cetona o dietil cetona; derivados de éster como acetato de etilo, acetato de propilo o acetato de butilo; derivados del ácido carboxílico como el ácido acético o el ácido propiónico; derivados de nitrilo como acetonitrilo o propionitrilo.

20 Los disolventes preferidos son derivados de éter, derivados de cetona, derivados de éster, derivados de ácido carboxílico o derivados de nitrilo; disolventes más preferidos son tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metiletil cetona, acetato de etilo, ácido acético o acetonitrilo; aún más preferidos son tetrahidrofurano, dioxano, ácido acético o acetona. Acetona es el más preferido.

30 La temperatura de reacción variará en función del reactivo, el disolvente y similares, y se encuentra normalmente entre -20°C y 100°C, preferentemente entre 0°C y 70°C, más preferentemente entre 30°C y 60°C, y lo más preferente entre 40°C y 55°C.

El tiempo de reacción variará dependiendo del reactivo, del disolvente, de la temperatura de reacción y similares, y va desde 5 minutos hasta 10 horas, preferentemente entre 10 minutos y 5 horas.

35 La reacción se lleva a cabo preferentemente por adición o por goteo de la cantidad requerida de ácido clorhídrico concentrado (normalmente equimolar respecto al derivado de tienopiridina) a una solución de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina en acetona entre 0°C y 70°C (preferentemente entre 35 y 60°C) seguido por dejarlo estar a la mencionada temperatura entre 30 minutos y 3 horas.

40 Más preferiblemente la reacción se lleva a cabo por goteo de la mitad de la cantidad requerida del ácido clorhídrico concentrado (normalmente equimolar respecto al derivado de tienopiridina) a una solución del derivado de tienopiridina en acetona entre 35 y 60°C (preferentemente entre 40 y 55°C) durante un tiempo entre 2 y 10 minutos, con la adición los cristales simientes de la sal mencionada si fuera necesario, seguido por dejarlo estar a dicha temperatura durante 45 30 minutos a 2 horas; y después por un goteo adicional de la restante cantidad de ácido clorhídrico concentrado a la anterior mezcla durante 30 minutos a 2 horas, seguido por dejarlo estar a dicha temperatura de 1 a 3 horas.

Después de la reacción, se puede aislar la sal de adición de hidrocloreto de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina de la mezcla reactiva por métodos tradicionales. Por ejemplo, 50 después de la reacción, los cristales resultantes son aislados por filtración proporcionando el producto deseado o se deja evaporar el disolvente de la mezcla reactiva obteniéndose el producto deseado. Si fuera necesario, el producto puede ser purificado por recristalización, reprecipitación o cromatografía.

La sal de adición hidrocloreto de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c]piridina de la presente invención manifiesta una absorción oral excelente, una metabolización al compuesto activo, y una actividad en la inhibición de la agregación de plaquetas, una toxicidad baja, y además una estabilidad de almacenaje y manipulación excelente, por ello es útil como agente terapéutico o profiláctico (preferiblemente agente terapéutico) para enfermedades inducidas por la formación o embolización de trombos; más preferiblemente un agente terapéutico o profiláctico (preferiblemente agente terapéutico) para la trombosis o embolia. Los medicamentos que se describen se aplican preferentemente a animales de sangre caliente, más preferentemente a humanos.

Aplicabilidad industrial

65 Cuando la sal de adición hidrocloreto de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina de la presente invención se usa como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades descritas anteriormente, se puede suministrar sólo o como una mezcla con excipientes farmacéuticos aceptables, diluyentes y similares, en varias formas de dosificación tales como tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes o similares para administración oral; e inyecciones, supositorios o similares para administración parenteral.

ES 2 276 801 T3

Cada una de las formulaciones mencionadas puede ser preparado por métodos conocidos usando aditivos para la formulación tales como excipientes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, emulsionantes, estabilizantes, correctivos y diluyentes.

5 Ejemplos de excipientes incluyen excipientes orgánicos, como por ejemplo derivados del azúcar como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol; derivados del almidón como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón o dextrina; derivados de la celulosa como celulosa cristalina; acacia; dextrán; pululán; y excipientes inorgánicos; como por ejemplo derivados de silicato como el ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio, o metasilicato aluminato de magnesio; derivados de fosfato como hidrógeno fosfato de calcio; derivados de carbonato como carbonato de calcio; derivados de sulfato como sulfato de calcio o similares.

Ejemplos de lubricantes incluyen ácido esteárico; derivados metálicos del estearato como estearato de calcio o estearato de magnesio; talco; ceras como la cera de abeja o aceite de ballena; ácido bórico; ácido adípico; derivados de sulfato como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; derivados de sulfato laurilo como sulfato laurilo de sodio o sulfato laurilo de magnesio; derivados del ácido silícico como ácido silícico anhidro o ácido silícico hidratado; y derivados de almidón como los descritos en el párrafo de los excipientes.

Ejemplos de aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirolidona, macrogol (marca comercial) o excipientes como los descritos en el párrafo para excipientes.

20 Ejemplos de desintegrantes incluyen derivados de la celulosa como hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, o carboximetilcelulosa de sodio con reticulado interno; almidón modificado químicamente o derivados de la celulosa tales como carboximetilo de almidón o carboximetil almidón de sodio; polivinilpirolidina con reticulado interno; y derivados de almidón como los descritos en el anterior párrafo.

25 Ejemplos de emulsionantes incluyen fangos coloidales tales como bentonita o veegum; hidróxidos metálicos tales como hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio; surfactantes aniónicos tales como sulfato laurilo de sodio o estearato de calcio; surfactantes catiónicos tales como cloruro de benzoalconio; surfactantes no-iónicos tales como alquil éter de poliooxietileno, ésteres de sorbitan de polioxi-etileno de ácidos grasos o ésteres de sucrosa de ácidos grasos.

30 Ejemplos de estabilizantes incluyen ésteres del ácido para-hidroxibenzoico tales como metilparaben o propilparaben; derivados de alcohol como clorobutanol, benzilalcohol o fenetilalcohol; cloruro de benzoalconio; derivados fenólicos tales como fenol o cresol; timerosal, ácido acético anhidro o ácido sórbico.

35 Ejemplos de correctivos incluyen edulcorantes, acidificantes, aromatizantes o similares que se usan convencionalmente.

La dosis específica de un compuesto de la presente invención variará en concordancia con la severidad de los síntomas del paciente, la edad y similares. Para la administración oral la cantidad de principio activo en una unidad de dosificación puede estar en el intervalo de 0,1 mg (preferiblemente 1 mg) hasta 1000 mg (preferiblemente 500 mg). Una unidad de dosificación para administración intravenosa puede estar en el rango de 0,01 mg (preferentemente 0,1 mg) hasta 500 mg (preferentemente 250 mg) de un compuesto de la presente invención.

45 La unidad de dosificación puede ser administrada a un adulto humano de 1 a 7 veces al día durante un periodo de 1 a 7 días dependiendo de la severidad de los síntomas del paciente.

El mejor modo de llevar a cabo la invención

50 Los siguientes ejemplos, ejemplos de referencia, ejemplos de pruebas y ejemplos de formulación se exponen con objetivo de dilucidar la presente invención y no para limitar el alcance de esta invención.

Ejemplo 1

55 *Hidrocloreto de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (cristal A)*

A una solución de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (10 g) obtenido según Referencia del Ejemplo 1 en acetona (150 ml) se le añadió por goteo ácido clorhídrico concentrado (36%, 2,71 g) bajo agitación a temperatura ambiente (25°C). Una pequeña cantidad de cristales simientes del producto desecado (cristal A preparado por otro procedimiento) fueron añadidos a la solución y se agitó la mezcla durante 90 minutos a la misma temperatura. Se separaron los cristales resultantes por filtración y se lavaron con una cantidad pequeña de acetona y luego se secaron bajo presión reducida a 50°C durante 4 horas para dar unos cristales blancos del compuesto del enunciado del párrafo (8,1 g, rendimiento 74%) (cristal A).

65 P.f.: 133-136°C;

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,92-0,99 (1H, m), 1,05-1,16 (2H, m), 1,23-1,34 (1H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 2,26 (3H, s), 3,07-3,23 (2H, m), 3,57-4,39 (4H, m), 6,04 (1H, s), 6,45 (1H, brs), 7,37-7,57 (3H, m), 7,66-7,75 (1H, m);

ES 2 276 801 T3

Masa (CI, m/z) : 374 ($M^+ + 1$);

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹ : 1762, 1720.

Ejemplo 3

Hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (cristal B1)

A una solución de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (10 g) obtenido según Referencia del Ejemplo 1 en acetona (100 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (36%, 2,71 g) por goteo durante 1 minuto bajo agitación a 40°C. Se agitó la mezcla durante 60 minutos a la misma temperatura (los cristales comenzaron a precipitarse 10 minutos después de la adición del ácido clorhídrico concentrado). Se separaron los cristales resultantes por filtración y se lavaron con acetona (20 ml) y luego se secaron bajo presión reducida a 60°C durante 2 horas para dar unos cristales blancos del compuesto del enunciado del párrafo (9,72 g, rendimiento 89%) (cristal B1) los cuales manifestaban una estabilidad de almacenaje mejor que el cristal A.

P.f.: 166-174°C;

Masa (CI, m/z) : 374 ($M^+ + 1$);

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹ : 1758, 1690.

Ejemplo 4

Hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (cristal B2)

A una solución de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (50 g) obtenido según la Referencia del Ejemplo 1 en acetona (750 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (36%, 6,78 g) por goteo durante 5 minutos bajo agitación a 40°C. Los cristales de B1 (0,1 g) obtenidos según el ejemplo 3 fueron añadidos a la mezcla reactiva como cristales simientes y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. A la mezcla resultante se le añadió más ácido clorhídrico concentrado (36%, 6,10 g) por goteo durante 60 minutos y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 120 minutos. Se separaron los cristales resultantes por filtración y se lavaron con acetona (100 ml) y luego se secaron bajo presión reducida a 70°C durante 3 horas para dar unos cristales blancos del compuesto del enunciado del párrafo (47,8 g, rendimiento 92%) (cristal B2) los cuales manifestaban una estabilidad de almacenaje mejor que el cristal B1 obtenido según el ejemplo 3.

P.f.: 165-178°C;

Masa (CI, m/z) : 374 ($M^+ + 1$);

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹ : 1758, 1690.

Ejemplo 6

Hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (cristal B2)

A una solución de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (50 g) obtenido según la Referencia del Ejemplo 1 en acetona (750 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (36%, 6,78 g) por goteo durante 5 minutos bajo agitación a 55°C. Los cristales de B1 (0,1 g) obtenidos según el ejemplo 3 fueron añadidos a la mezcla reactiva como cristales simientes y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos. A la mezcla resultante se le añadió más ácido clorhídrico concentrado (36%, 6,08g) por goteo durante 60 minutos y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 120 minutos. Se separaron los cristales resultantes por filtración y se lavaron con acetona (100 ml) y luego se secaron bajo presión reducida a 70°C durante 3 horas para dar unos cristales blancos del compuesto del enunciado del párrafo (46,2 g, rendimiento 89%) (cristal B2).

P.f.: 164-178°C;

Masa (CI, m/z) : 374 ($M^+ + 1$);

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹ : 1758, 1690.

ES 2 276 801 T3

Ejemplo de Referencia 1

*2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluoro benzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina*5 a) *2-fluorobenzilo ciclopropilo cetona*

A una suspensión de polvo de magnesio (7,2 g) en dietileter anhidro (60 ml) se le añadió una solución de bromuro de 2-fluorobenzilo (30 ml) en dietileter (30 ml), a continuación se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora.

La mezcla reactiva fue añadida por goteo a una solución de cianuro de ciclopropilo (18,2 ml) en dietileter (120 ml) durante 100 minutos. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. Después de la reacción, la mezcla reactiva fue extraída con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa de acetato de etilo fue lavada sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secó con sulfato de sodio anhidro, y fue evaporada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en una columna de gel sílice usando tolueno como eluyente para proporcionar el producto deseado (23 g conteniendo disolvente) en forma de líquido amarillo.

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,82-0,98 (2H, m), 1,03-1,17 (2H, m), 1,92-2,06 (1H, m), 3,86 (2H, s), 7,10-7,30 (4H, m);

Masa (CI, m/z) : 179 ($\text{M}^+ + 1$);

25 b) *5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo)-2-oxo-2,4,5,6,7,7 a-hexahidrotieno[3,2-c]piridina*

A una solución de 2-fluorobenzilo cetona de ciclopropilo (8,7 g) obtenido en el ejemplo de Referencia 1 (a) en tetracloruro de carbono (80 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (9,6 g) y peróxido de benzoilo (0,5 g), a continuación se calentó la mezcla a reflujo durante 6 horas. Después de la reacción, se añade tolueno a la mezcla reactiva y se filtra el sólido resultante. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida.

El residuo fue purificado por cromatografía en una columna de gel sílice usando tolueno como eluyente para proporcionar bromuro de α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo (8,5 g) en forma de un aceite amarillo.

A una solución de bromuro de α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo (6,0 g) obtenido anteriormente en dimetil formamida (20 ml) se le añadió hidrocloreuro de 2-oxo-2,4,5,6,7,7 a-hexahidrotieno[3,2-c]piridina (4,8 g), que había preparado según el método descrito en EP 192535 (Publicación de Solicitud de Patente Japonesa N° Sho 61-246186) y bicarbonato de potasio (7,0 g). Después de dejar la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla reactiva fue extraída con acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secó con sulfato de magnesio anhidro, y fue evaporada bajo presión reducida. Después de que el residuo fuera purificado por cromatografía en una columna de gel sílice usando tolueno: acetato de etilo = 3:1 como eluyente, se recrystaliza en éter diisopropílico para proporcionar el producto deseado (2,6 g, rendimiento 35%) en forma de cristales marrones claro.

p.f. : 123-125°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0,75-0,96 (2H, m), 0,99-1,14 (2H, m), 1,83-2,01 (1H, m), 2,02-2,17 (1H, m), 2,25-2,45 y 2,47-2,62 (2H en total, cada uno m), 2,85 y 3,1 (2H en total, cada uno d, J=12,0Hz), 3,88-4,01 y 4,03-4,16 (2H en total, cada uno m), 4,85 y 4,89 (1H en total, cada uno s), 6,03 y 6,06 (1H en total, cada uno s), 7,10-7,45 (4H, m);

Masa (CI, m/z) : 332 ($\text{M}^+ + 1$), 262;

Anal Calod. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{S}$: C, 65,23; H, 5,48 ; N, 4,23

Encontrado : C, 65,09 ; H, 5,55 ; N, 4,20

(c) *2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina*

A una solución de 5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo)-2-oxo-2,4,5,6,7,7 a-hexahidrotieno[3,2-c]piridina (2,6g) obtenido en el ejemplo de referencia 1(b) en una mezcla de dimetil formamida (10 ml) y anhídrido acético (5 ml), enfriado en un baño de hielo, se le añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 0,35 g), después se dejó la mezcla en agitación a la misma temperatura durante 30 minutos, y a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la reacción, la mezcla reactiva fue extraída con acetato de etilo y el extracto fue lavado con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente secado con sulfato de sodio anhidro, y concentrado bajo presión reducida. Después de que el residuo fuera purificado por cromatografía en una columna de gel sílice usando tolueno:acetato de etilo = 3:1 como eluyente, se recrystaliza en éter diisopropílico para proporcionar el producto deseado (1,88 g, rendimiento 65%) en forma de cristales blancos.

ES 2 276 801 T3

p.f. : 120-122°C

¹H NMR (CDCl₃) δppm: 0,80-0,95 (2H, m), 0,99-1,16 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,21-2,34 (1H, m), 2,70-2,95 (4H m), 3,47 (1H, d, J=15,0Hz), 3,57 (1H d, J=15,0Hz), 4,83 (1H, s), 6,27 (1H, s), 7,10-7,55 (4H, m);

IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹ : 1758, 1704;.

Masa (CI, m/z) : 374 (M⁺ +1), 304;

Anal Calod. para C₁₈H₁₈FNO₂S : C, 64,32; H, 5,40 ; N, 3,75

Encontrado : C, 64,46 ; H, 5,39 ; N, 3,73

Ejemplo Prueba 1

Concentración de un metabolito en plasma en perros

Después de administrar oralmente el compuesto prueba a perros cazadores machos (de unos 10 Kg de peso corporal, comprados en Kasho Co, Ltd. y Nippon Nosan Kogyo K.K.) se mide la concentración de un metabolito en plasma. El ácido (2Z)-(1-[α-ciclopropilocarbonilo-2-fluorobenzilo]-4-metiotio-3-piperidinilideno)acético (a partir de ahora referido como "forma S-metilo") fue usado como metabolito de referencia. Esta forma S-metilo es un metabolito ampliado del 2-acetoxi-5-(α-ciclopropilocarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina en plasma humana, canina o de ratas. Ya se había informado que la forma S-metilo podría ser un índice de la cantidad de un metabolito activo de 2-acetoxi-5-(α-ciclopropilocarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, porque se forma por un metabolismo sucesivo añadido de un metabolito activo [Annu. Rep. Sankyo Res. Lab., 51, 1 (1999)].

Treinta minutos después de darles la comida de perro, se administró oralmente cada compuesto de prueba (10 mg/kg) introducido en una cápsula de gelatina a cada perro. Se sacaron 3 ml de muestra de sangre con una jeringa tratada con heparina de la vena safena braquial de cada perro a 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos después de la administración. Inmediatamente después de la toma de muestra, se centrifugó toda la sangre para obtener el plasma. Las muestras de plasma se almacenaron a -30°C hasta su análisis. A 0,5 ml del plasma descongelado se le añadió 0,25 ml de una solución tampón 10 mM de fosfato de potasio (pH=4,5) y 0,5 ml de metanol. La mezcla se agitó a 20 ± 3°C.

Después de añadir 8 ml de una mezcla de alcohol isopropílico:cloroformo (1:9), se sacudió la mezcla para extraer la forma S-metilo y la sustancia estándar interna en la fase del disolvente. Se separó el extracto en una fase acuosa y una fase disolvente centrifugando a velocidad baja (1500 x g, durante 15 minutos). Una cantidad proporcional adecuada de la fase del disolvente subyacente fue secado usando gas nitrógeno y posteriormente redisoluto en 0,25 ml de la fase móvil del HPLC. Separadamente, una cantidad conocida de la forma S-metilo fue añadida al plasma de perro control, seguido de una extracción similar. La curva de calibración fue construida a partir de la representación de la proporción de las áreas máximas de la forma S-metilo y la sustancia de estándar interno en la ordenada (eje y) respecto a la correspondiente concentración de la forma S-metilo añadida en la abscisa (eje x). La concentración de la forma de S-metilo en la muestra fue calculada a partir de la curva de calibración.

Condiciones HPLC

Columna: YMC A302 (4,6 x 150 mm)

Fase móvil: acetonitrilo:alcohol isopropílico:agua: ácido trifluoroacético (10:12:78:0,01)

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Detección : UV 220 nm

Cantidad Inyectada: 30 µl

La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos. En esta tabla, el área por debajo la curva de la concentración de plasma respecto al tiempo, que es un índice de la cantidad producida "in vivo", y la concentración máxima de plasma, los cuales son parámetros farmacocinéticos, se abrevian con AUC y Cmax, respectivamente. En esta tabla, el término "hidrocloruro" quiere decir hidrocloruro de 2-acetoxi-5-(α-ciclopropilocarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina obtenido en el Ejemplo 1, mientras que "forma libre" quiere decir 2-acetoxi-5-(α-ciclopropilocarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina.

24

ES 2 276 801 T3

TABLA 1

Parámetros farmacocinéticos (media $\pm$ desviación estándar) de la forma S-metilo en plasma después de la administración oral a perros

Compuesto Prueba	n	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Hidrocloruro	4	74,1 $\pm$ 25,8	1,09 $\pm$ 0,26
Forma Libre	3	36,4 $\pm$ 8,2	0,615 $\pm$ 0,141

Los resultados indican que los valores de AUC y los de Cmax aumentan proporcionalmente a la conversión de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina en su hidrocloruro.

Ejemplo de Prueba 2

Efecto Inhibidor en la agregación de plaquetas (alimentación)

Para esta prueba se usan perros cazadores machos (de unos 10 Kg de peso corporal, comprados en Kasho Co, Ltd. y Nippon Nosan Kogyo K.K.). Un grupo consistía en 5 o 6 perros. La agregación de plaquetas se midió con un agregómetro de plaquetas automático ("PAM-6C", marca comercial; un producto de Mebanix Corporation) de acuerdo al método de Born y otros (*J. Physiol.*, 168, 178 (1963)) con una modificación parcial.

Después de 2,5 horas y 4,5 horas de la comida, se extrajeron de cada perro 5,4 ml de sangre de la vena cefálica usando citrato de sodio (0,6 ml, 3,8% (m/v)) como anticoagulante. La sangre con el citrato añadido fue centrifugada (240 g, 20 minutos) para separar el Plasma Rica en Plaquetas (a partir de ahora referido como PRP) del Plasma Pobre en Plaquetas (a partir de ahora referido como PPP). Posteriormente el número de plaquetas en el PRP fue contado por un analizador hematológico automático ("K-1000", marca comercial, un producto de Sysmex Corporation), se añadió PPP para ajustar el número de plaquetas a $3 \times 10^8/\text{ml}$. El PRP (240 μl) distribuido en cubetas se metió en el agregómetro de plaquetas automático. Después de pre-calentar (a 37°C) durante 1 minuto, se añadieron 10 μl de ADP (concentración final: 20 μM) para causar la agregación de plaquetas. Durante 10 minutos, se midió la agregación de plaquetas y se determinó la agregación máxima que daba el valor de pre-administración.

Al día siguiente, 30 minutos después de la alimentación, se administró oralmente cada compuesto de prueba introducido en una cápsula de gelatina a los perros. Se extrajo sangre a 2 y 4 horas de la administración. Se midió la agregación de plaquetas del PRP, según el cual se determinó la agregación máxima. La inhibición (%) de la agregación de plaquetas por el compuesto de prueba se calculó comparándolo con el valor de pre-administración. La Tabla 2 muestra los resultados.

En la Tabla 2, el término "hidrocloruro" quiere decir hidrocloruro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina obtenido en el Ejemplo 1, y "forma libre" quiere decir 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina.

TABLA 2

Inhibición de la agregación de plaquetas (media $\pm$ desviación estándar) después de la administración oral a perros

Compuesto prueba	Dosis (mg/kg)	n	Inhibición (%) de la agregación de plaquetas	
			2 horas	4 horas
Hidrocloruro	0,3	5	49,0 $\pm$ 18,7	48,5 $\pm$ 18,3
Forma libre	0,3	5	25,8 $\pm$ 10,9	28,6 $\pm$ 14,2

Los resultados del Prueba 2 indican que el efecto inhibitorio del hidrocloruro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina sobre la agregación de plaquetas inducidas por ADP es más fuerte que el de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, y que el hidrocloruro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilocarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina

ES 2 276 801 T3

manifiesta una actividad farmacológica superior al 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina.

Formulación Ejemplo 1

Cápsula dura

Se mezclan el polvo de hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (50 mg), lactosa (128,7 mg), celulosa (70 mg) y estearato de magnesio (1,3 mg), y se pasa a través de un tamiz (de malla 60), y se introduce en una cápsula de gelatina dura (No. 3, 250 mg).

Formulación Ejemplo 2

Tableta

Se mezclan el polvo de hidrocloreuro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (50 mg), lactosa (124 mg), celulosa (25 mg) y estearato de magnesio (1 mg), y se comprimen por una máquina de tabletas para dar una tableta que pesa 200 mg que, si se desea, se puede revestir.

ES 2 276 801 T3

REIVINDICACIONES

1. Hidrocloruro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina.
- 5 2. Un medicamento que contiene una sal conforme a reivindicación 1 como principio activo.
3. Un medicamento conforme a reivindicación 2 en donde dicho medicamento sirve para la prevención o el tratamiento de enfermedades inducidas por la formación o embolización de trombos en animales de sangre caliente.
- 10 4. Un medicamento conforme a reivindicación 2 en donde dicho medicamento sirve para la prevención o el tratamiento de la trombosis o la embolia en seres humanos.
5. Un medicamento conforme a reivindicación 2 en donde dicho medicamento sirve para el tratamiento de la trombosis o la embolia en seres humanos.
- 15 6. El uso de una sal conforme a reivindicación 1 en la preparación de un medicamento que sirve para la prevención o el tratamiento de enfermedades inducidas por la formación o embolización de trombos en animales de sangre caliente.
- 20 7. El uso conforme a reivindicación 6 en donde dicho medicamento sirve para la prevención o el tratamiento de la trombosis o la embolia en seres humanos.
8. El uso conforme a reivindicación 6 en donde dicho medicamento sirve para el tratamiento de la trombosis o la embolia en seres humanos.
- 25 9. Un proceso para la preparación de hidrocloruro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, que consiste en la adición por goteo de ácido clorhídrico concentrado en una o más veces a una solución de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina en acetona, si fuera necesario con la adición de cristales simientes, seguido por la reacción de la mezcla.
- 30 10. Un proceso para la preparación de hidrocloruro de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, que consiste en la adición por goteo de la mitad de la cantidad requerida de ácido clorhídrico concentrado a una solución de 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonilo-2-fluorobenzilo)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina en un disolvente inerte a temperatura elevada, si fuera necesario con la adición de cristales simientes, seguido por la adición del resto de la cantidad de ácido clorhídrico concentrado a dicha temperatura, seguido por una reacción de la mezcla a dicha temperatura.
- 35 11. Un proceso para la preparación de dicho hidrocloruro de acuerdo a la reivindicación 10 en donde dicha "temperatura elevada" se encuentra en el intervalo de entre 35 y 60°C.
- 40 12. Un proceso para la preparación de dicho hidrocloruro de acuerdo a la reivindicación 10 en donde dicha "temperatura elevada" se encuentra en el intervalo de entre 40 y 55°C.
13. Un proceso para la preparación de dicho hidrocloruro de acuerdo a cualquiera de la reivindicaciones del 10 al 12 en donde el tiempo de adición por goteo de la mitad de la cantidad requerida de ácido clorhídrico concentrado está en el intervalo de 2 a 10 minutos.
- 45 14. Un proceso para la preparación de dicho hidrocloruro de acuerdo a la reivindicación 13 en donde de la siguiente mencionada adición por goteo de la mitad de la cantidad requerida de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla se deja estar durante un tiempo que está en el intervalo de 30 minutos a 2 horas.
- 50 15. Un proceso para la preparación de dicho hidrocloruro de acuerdo a cualquiera de la reivindicaciones del 10 al 14 en donde el tiempo de adición por goteo de la cantidad restante de ácido clorhídrico concentrado está en el intervalo de 30 minutos a 2 horas.
- 55 16. Un proceso para la preparación de dicho hidrocloruro de acuerdo a la reivindicación 15 en donde de la siguiente mencionada adición por goteo de la cantidad restante de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla se deja estar durante un tiempo que está en el intervalo de 1 a 3 horas.