

36
X
38

Señores,

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá, D.C.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00065923 00000002 Folios: 28
Fecha (HDI): 2001-01-03 13:02:44
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re.: Expediente No. 00 - 65.923

Solicitud de Patente

En relación con la última providencia recaída en este expediente, le manifiesto lo siguiente:

1. Debidamente traducida, la copia oficial de la solicitud de patente básica británica No. GB 9920919.9 ya fue presentada con mi escrito del 7 de Diciembre del 2000.
2. Se acompaña el arte final por triplicado.
3. Debidamente legalizado y oficialmente traducido, se acompaña el documento de poder que me otorgó la sociedad LG Chemical Limited, en copia auténtica.
4. Conforme a las observaciones del Señor Examinador y debidamente modificado, se acompaña nuevo texto de la descripción, reivindicaciones y resumen.

3X
1
39

5. Por motivo de lo anterior, se acompaña nuevo extracto.

6. Por motivo de lo anterior se acompaña nuevo resumen.

7. Modifico el título de la invención en la siguiente forma:

**" PROCESO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS
FARMACEUTICAMENTE ACTIVOS, PARTICULARMENTE DERIVADOS
DE ACIDO QUINOLINCARBOXILICO CON ACTIVIDAD BACTERIANA "**

8. Por motivo de lo anterior, acompaño nueva carátula, extracto, tarjeta de
archivo temático y tarjeta de propietario.

Le solicito continuar este trámite.

De Ustedes atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU

I.P. No. 2978 del G.S.J.

CONSULADO DE COLOMBIA

No. 1888

OCT 17 2000

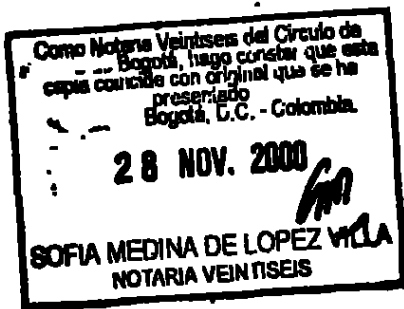
El suscrito Cónsul de Colombia en Seúl, Corea, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA:

Que el señor **KUN IK SUH** quien como Notario Público de Seúl, Corea autenticó la firma del signatario del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; Que la compañía **LG Chemical Ltd.** es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República de Corea y cumple su objeto conforme a las mismas; Que el señor **Jae Kap Sung** quien en su caracter de **Presidente** de la citada compañía confiere el poder precedente y cuya firma fue autenticada ante el Notario arriba citado, es su representante legal en este país.

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

Esta certificación es válida para un documento de (**SEIS**) páginas.

PAGADOS IMPUESTOS DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES.
Valor: 22.00 dólares americanos



ALVARO ENRIQUE AYALA MELENDEZ
Primer Secretario
Encargado de las Funciones Consulares

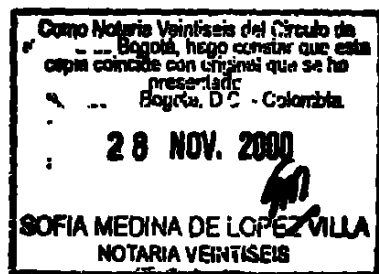
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 NOV 15 A 8:56 a

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

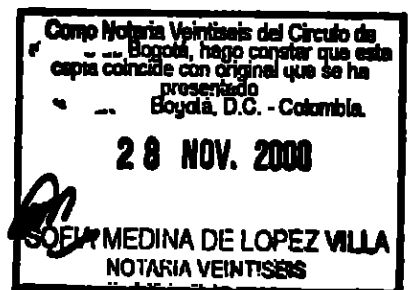
3895304
CUYA FURMA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESPECTIVO
LAS FUNCIONES INDICADAS



Registered No. 200⁰ -

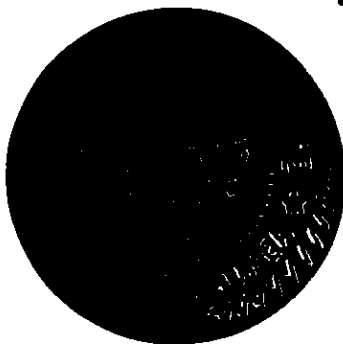
3491

NOTARIAL CERTIFICATE



KANG NAM LAW AND NOTARY OFFICE

#820, 9 Yoksam-Dong, Kangnam-ku,
Seoul, Korea.



FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN
COLOMBIA

PODER GENERAL

(1) LG Chemical Limited

domiciliado en (2) 20 Yoido-dong, Yongdungpo-ku, Seoul, Korea

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

.....
con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12 en Santafé de Bogotá, D.C., Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la Obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Diseños Industriales, de Nombres y Enseñas Comerciales, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre y domicilio, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir, y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales

Dado y firmado en (4)
Seoul, Korea

Firma/Signature

President: Jae Kap SUNG

For: LG Chemical Limited

Corporate Seal to be Affixed

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) LG Chemical Limited

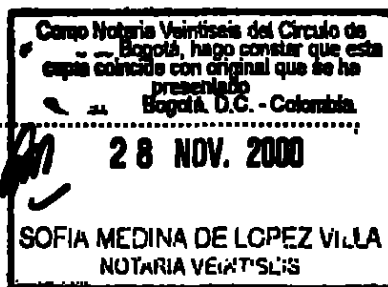
domiciled in (2) 20 Yoido-dong, Yongdungpo-ku, Seoul, Korea

hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe Castillo-Gibsone

.....
with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in Bogotá, Colombia as our representatives with special ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Patents of Invention, registration of Trade or Service Marks, Industrial Designs, of Commercial Names and Ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of names and addresses, registration of licences of exploitation and licences of use referring to said actions who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights on invention and titles of invention that may be done to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquittance or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to intervene as plaintiff or defendant, with all necessary legal faculties. This power includes the faculties to receive, desist, compromise, transact, substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint judicial or extra-judicial attorneys.

Given and signed in

(4).....Seoul.....Korea.....



DECLARACION NOTARIAL
(Individual)

NOTARIAL CERTIFICATE
(Individuals)

91 ✓
48

A los días del mes de de
comparecí.... personalmente ante mí, Notario Público

On this day of of
personally appeared before me, a Notary Public,

A quien(es) doy fé de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en
él se expresan.

to me known, and known to me be the person(s)
described in and who executed the foregoing
document, and he(they) duly acknowledged to me that
he(they) executed same for the uses and purposes
therein expressed.

El Notario Público

Notary Public

(Sociedades)

(Corporations)

El infrascrito Notario certifica: que

The undersigned Notary Public certifies: that

La firma que antecede y dice

The preceding signature reading

Jae Kap SUNG
es auténtica; que el signatario desempeña el cargo de
Presidente
de LG Chemical Limited

Jae Kap SUNG
is authentic; that the signor at present fills the post of
president
of
LG Chemical Limited

que tiene facultad para otorgar este poder; y que

and that he is empowered to grant this power;

dicha compañía está domiciliada en 20
Yoido-dong, Yongdungpo-ku, Seoul,
Korea
y actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de Korea

and that said company is domiciled in
20 Yoido-dong, Yongdungpo-ku, Seoul, Korea

and actually exists and is organized in accordance
with the laws of
Korea

Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos y de
todo ello da fe..

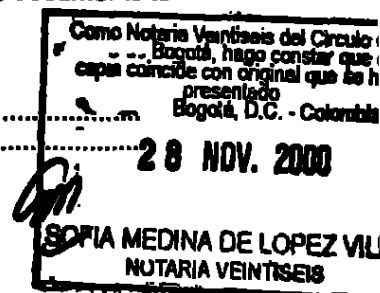
All the foregoing facts are known to the Notary due to
his having examined the respective documents to
which he, the Notary, attests.

Dado y firmado en Seoul, Korea

Granted and signed in
Seoul, Korea

Notary Public

El Notario Público



(With Consular Legalization)

(Con Legalización Consular)

등부 200 0년 제 3491 호

Registered No. 200 0 -3491

인 증
위 임 장

Notarial Certificate

위 주석회사 엘지화학 에
기재된 대표이사 성 개갑
의 대리인 이 규형 은
본직의 면전에서 위 본인이 서명한
것임을 자인하였다.

Lee kyu HYUNG
attorney-in - fact of
LG Chemical Limited
Jae-gap SUNG
President
appeared before me and admitted
said principal's subscription to the
attached

200 0년 10 월 13 일
이 사무소에서 위 인증한다.

POWER OF ATTORNEY
This is hereby attested on this 13th
day of Oct 2000 at this office

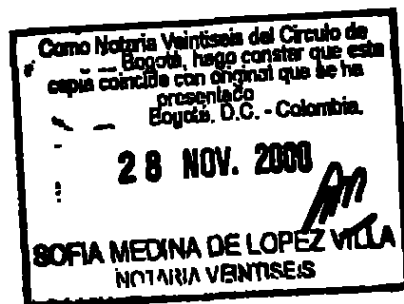
공증인가 강남합동법률사무소
주소 : 서울특별시 강남구 역삼동
八貳〇번지의 九

KANG NAM LAW AND NOTARY OFFICE
#820,9 Yoksam-Dong, Kangnam-ku,
Seoul, Korea.

공증담당변호사

Attorney-at-Law

KUN IK SUH



This office has been authorized by the Min-
ister of Justice, the Republic of Korea to act
as Notary Public since
May. 1. 1980. under
Law No. 2254

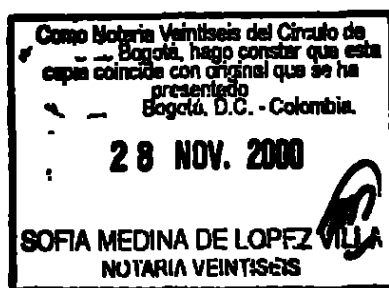
공증인가 강남합동법률사무소

62 8
45

CERTIFICATE OF BUSINESS REGISTRATION (Juridical person)

Registration Number : 116 81-18750

1. Name of Business : LG Chemical Ltd.
 2. Name of Representative : Jae Kap SUNG
 3. Starting Date of Biz. : September 1, 1962
 4. I.D. Number : 110111-0003543
 5. Place of Business : 20, Yoido-dong, Yongdungpo-ku, Seoul, Korea
 6. Place of Head Office : 20, Yoido-dong, Yongdungpo-ku, Seoul, Korea
 7. Kind of Business : Business: Preparation/Wholesale,
Kind : Synthetic Resin, Regenerated Cellulose,
Soap and Detergent
 8. Issuing Purpose : Change of the competent Tax Office
-



Dated September 1, 1999

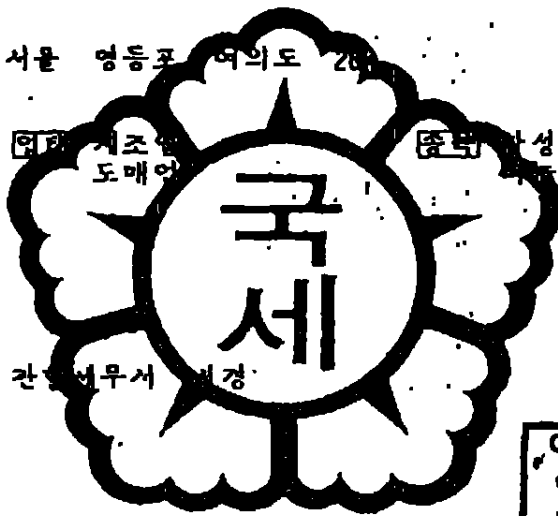
/S/ Official Seal Affixed
Head Officer
Yongdungpo Tax Office



44 8 46

등록번호 : 116 81-18750

교 부 사 유 : 관할사무서 결정



SOFIA MEDINA DE LOPEZ VILLA
NOTARIA VEINTISEIS

영등포 세무시장



Traducción Oficial No. 8284.

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 8284 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, realizada por María Mercedes Uricoechea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981 del Ministerio de Justicia. Bogotá, 16 de noviembre del 2000.

LEGALIZACIONES DE UN PODER CON TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL, CONFERIDO POR LG CHEMICAL LIMITED A LOS DOCTORES GERMAN CASTILLO GRAU Y/O ADRIANA CASTILLO GIBSONE Y/O LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE.

PODER SUSCRITO en Seul, Corea por el señor JAE KAP SUNG, Presidente.

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

LEE KYA HYUNG, apoderado de LG CHEMICAL LIMITED, JAE KAP SUNG, Presidente compareció ante mi y reconoció que suscribió el PODER adjunto.

Dado en esta oficina el 13 de octubre del 2000.

KANG NAM LAW Y OFICINA NOTARIAL

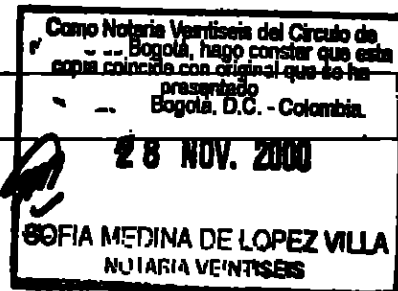
#820,9, Yoksam-Dong, Kangnam-ku, Seul, Corea.

(FIRMA Y SELLO)

Esta oficina ha sido autorizada por el Ministerio de Justicia de la República de Corea para que actúe como Notario Público desde el 1 de mayo de 1980.

Ley No. 2254.

LEGALIZACIONES



246 H
18

CERTIFICACION DE REGISTRO COMERCIAL
(Persona Jurídica)

Registro No. 116-81-18750

1. Nombre de la Compañía:	LG CHEMICAL LTD
2. Nombre del Representante	JAE KAP SUNG
3. Fecha de Iniciación	1 de septiembre de 1962
4. Identificación	110111-0003543
5. Dirección oficina principal	20, Yoido-dong, Yongdungpp-ku, Seul
6. Dirección comercial	20, Yoido-dong, Yongdungpp-ku, Seul
7. Clase de actividades	Preparación y venta de Resina sintética, celulosa regenerada Jabón y detergente
8. Objeto de este documento	Cambio de la Oficina de Impuestos

Fecha: 1 de septiembre de 1999

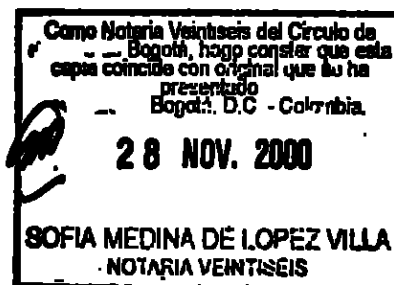
(SELLO-JEFE) KUN IK SUH

Oficina de Impuestos de Yongdungpo

EN ESPAÑOL: (1) Legalización de la firma del Notario Público; (2) certificación de existencia legal de la compañía LG CHEMICAL LTD.; y (3) autoridad del señor JAW KAP SUNG para otorgar el Poder, todo por parte del Consulado General de Colombia en Seul, Corea, de fecha 17 de octubre del 2000, bajo el No. 1888; y por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, de fecha 15 de noviembre del 2000, bajo el No. 308504. ✓

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 OF. 201. PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 623 3301.

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.
C.C. 41.319,274 BOGOTÁ
TRADUCTORA/INTERPRETE OFICIAL
RES. 10607 DEL 31 DE DICIEMBRE/81, MINJUSTICIA
FIN DE LA TRADUCCIÓN NO. 8284



Handwritten signature 2

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Signature]
478270

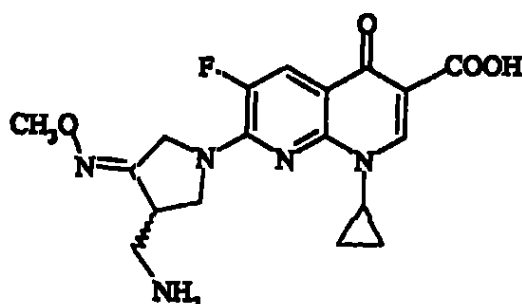
[Signature]
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1000 NOV 28 AM 9 35
JEPIC DE RELACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

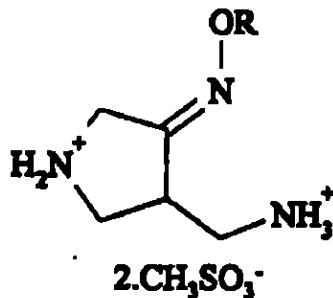
Como Notaria Veintiseis del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta
copia coincide con original que se ha
presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.
28 NOV. 2000
SOFIA MEDINA DE LOPEZ VILLA
NOTARIA VEINTISEIS

47 12
49

La Patente EP 688772 revela derivados novedosos de ácido carboxílico de naftiridina con actividad antibacteriana, incluyendo (R,S)-7-(3-aminometil-4-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-ácido carboxílico anhídrido de la fórmula:



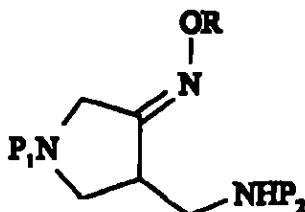
Según la invención, se provee un compuesto de la fórmula (I):



en donde R es alquil C_{1-4} o haloalquil C_{1-4} .

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I) es dimetanosulfonato de 4-aminometil-3-metoxiiminopirrolidinio.

Según otro aspecto de la invención, se provee un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (I), que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde R es según se define para la fórmula (I), y P_1 y P_2 que pueden ser el mismo o diferentes, son grupos protectores de amino, con ácido metanosulfónico.

Los grupos protectores adecuados de P_1 y P_2 incluyen cualquier grupo protector de amino adecuado que puede ser removible mediante tratamiento con ácido metanosulfónico. El grupo protector preferido tanto para P_1 como para P_2 es t-butoxicarbnil.

La reacción del compuesto de la fórmula (II) y ácido metanosulfónico se hace preferiblemente a una temperatura entre aproximadamente 10°C y 50°C , más preferiblemente, a una temperatura entre 40 y 45°C .

La cantidad de ácido metanosulfónico utilizado para efectuar la desprotección del compuesto de la fórmula (II) es preferiblemente de 2 a 4 equivalentes. Por ejemplo, 2 a 4 equivalentes, utilizados preferiblemente a una temperatura entre 35° y 40°C ; o 3 equivalentes, utilizados

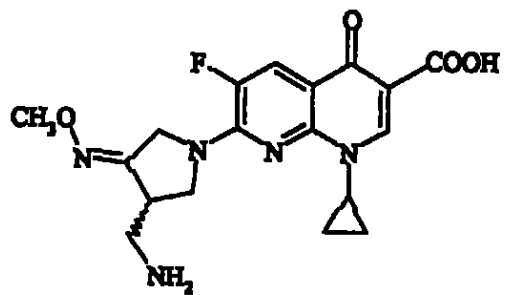
49 14
81

preferiblemente a una temperatura ambiente. Más preferiblemente, de 2 a 5 equivalentes utilizados a una temperatura entre 40 y 45°C.

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un solvente, por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol o -propanol, diclorometano, acetonitrilo, acetona metil-iso-butil cetona, DME, THF tert-butilmetil éter, dioxano acetato de etilo, o una mezcla de cualquiera de éstos. Preferiblemente, el solvente es metanol. Se pueden utilizar hasta 10 equivalentes por volumen de solvente, por ejemplo, aproximadamente 4 equivalentes.

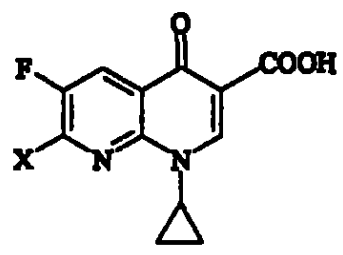
Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados mediante los procesos descritos en las Patentes US 5,633,262, EP 688772 A1 y PCT/KR99/00099.

Los compuestos de la fórmula (I) son útiles como intermediatos para la preparación de antibacterianos de quinolona, especialmente los descritos en las Patentes US 5, 633,262, EP 688772 A1. Por lo tanto, según otro aspecto de la invención, se provee un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (III), o una sal y/o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo:



(III)

en donde R es según se define para la fórmula (I), que consiste en una reacción de un compuesto de la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

50
15
52

en donde X es un grupo saliente, por ejemplo un átomo de halógeno, preferiblemente cloro; y formar opcionalmente una sal y/o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

Para la persona versada en la técnica serán aparentes otros grupos X salientes adecuados.

Preferiblemente, la reacción de los compuestos de las formulas (I) y (IV) se hace en la presencia de una base, por ejemplo, de trietilamina. La reacción de los compuestos de las fórmulas (I) y (IV) se hace preferiblemente en un solvente, como por ejemplo acetonitrilo, un solvente acuoso tal como acetonitrilo, un solvente acuoso tal como acetonitrilo acuoso, o un alcohol acuoso, y más preferiblemente en agua. Cuando se utiliza agua como solvente para este proceso, el compuesto de la fórmula (II) que resulta es de superior calidad a la que se obtiene con el uso otros solventes. Esto lleva a un mejoramiento en la calidad de la sustancia del fármaco producida, así como a un proceso que es más aceptable en términos ambientales. Mayores detalles relacionados con la reacción de los compuestos de las fórmula (I) y (IV) pueden encontrarse en las Patentes US 5,633,262, EP 688772 A1. Los compuestos de la fórmula (IV) pueden ser sintetizados según se describe en las Patentes US 5,633,262, EP 688772 A1.

El compuesto de la fórmula (III) producido según este aspecto de la invención, es preferiblemente metanosulfonato de (R,S)-7-(3-aminometil-4-*syn*-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-ácido carboxílico, o un hidrato de lo mismo, preferiblemente el sesquihidrato, según se describe en la Patente WO 98/42705. Tal como se describe en las Patentes WO 98/42705 y WO 00/17199, el metanosulfonato y los hidratos del mismo pueden ser sintetizados a partir del ácido libre.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que son estables, es decir, no son higroscópicos. Pueden ser aislados de la reacción en una producción y pureza mayor que el diclorhidrato o la base libre correspondiente. Si fuere necesario, las sales de dimesilato pueden ser recristalizadas, mientras que el diclorhidrato o base libre correspondiente no se podido recristalizar con éxito. Las sales de

51 16 53

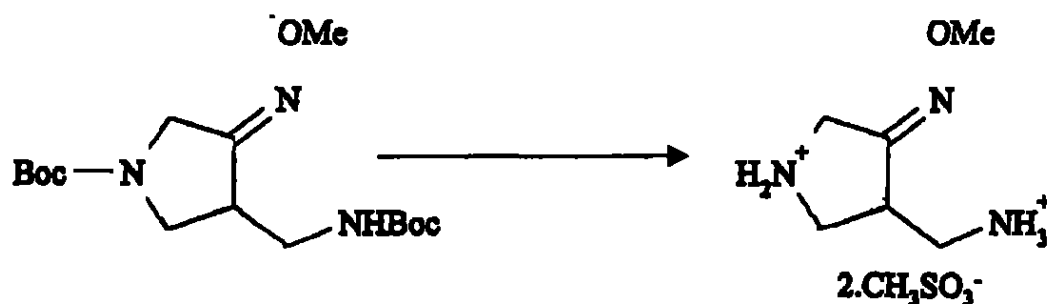
dimesilato pueden ser utilizadas para producir quinolona antibacteriana de alta pureza y se obtienen ventajas de este intermediato. Por ejemplo, cuando la sustancia del fármaco producido es metanosulfonato de (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoró-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-ácido carboxílico, o un hidrato de lo mismo, tiene un color mejorado y niveles considerablemente más bajos de impurezas de peso molecular alto en comparación con la sustancia del fármaco producido utilizando el diclorhidrato o base libre correspondiente como intermediato.

Todas las publicaciones, incluidas más no limitadas a patentes y solicitudes de patente, mencionadas en esta especificación quedan incorporadas por referencia, como si cada publicación por separado hubiera sido indicada de manera específica e individual, para ser incorporada por referencia en este contexto según convenga.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que la intención de los ejemplos es solo a modo de ilustración y que no pretenden en modo alguno de limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Síntesis de dimetanosulfonato de 4-aminometil-3-metoxiiminopirrolidinio



Se trató una solución de 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-(t-butoxicarbonilaminometil)pirrolidín-3-metoxima (100 g) en metanol (600 mL) a una temperatura entre 15 y 20°C bajo nitrógeno, con ácido metanosulfónico (56,4 mL) durante 5 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Se agitó la solución entre 20 y 25°C

durante 16 a 20 horas. Durante este tiempo, el producto se precipitó formando una suspensión espesa. El producto fue aislado mediante filtración, se lavó con metanol (16 ml) y se secó al vacío a 25°C para dar el compuesto del título (84 g) (86%). m.p. 189-193°C; m/2: 144 (M+H);

⁵²
¹⁷
^{5A}
¹H NMR (400MHz, d₅-DMSO) δ: 9,27, (2H, brs), 7,95 (3H, brs), 4,01 (1H, d), 3,92 (1H, d), 3,87 (3H, s), 3,69 (1H, m), 3,26 (2H, m), 3,26 (2H, m), 3,15 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,39 (6H, s);

Análisis; C, 28,64%, H 6,25%, N, 12,46%; C₈H₂₁N₃O₇S₂ requiere C, 28,65%, H, 6,31%, N, 12,53%.

Ejemplo 2

Síntesis de dimetanosulfonato de 4-aminometil-3-metoxiimino pirrolidinio

Se trató una solución de 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-(t-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-3-metoxima (100 g) en metanol (400 mL) a una temperatura de 20°C bajo nitrógeno, con ácido metanosulfónico (47 mL, 70g, 2,5 equivalentes) durante 15 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La solución se calentó a una temperatura entre 40-45°C durante más de 30 minutos y se mantuvo a esta temperatura por 4-5 horas. Durante este tiempo, el producto se precipitó formando una suspensión espesa. El producto crudo fue aislado mediante filtración bajo nitrógeno y se lavó con metanol (200 ml). El producto crudo fue suspendido en metanol (4 volúmenes, aproximadamente 360 mL) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Una vez enfriada a 20°C, la suspensión se agitó durante 1 hora. El producto fue filtrado, lavado con metanol (2 volúmenes, aproximadamente 180 ml) y se secó al vacío a 40°C para dar el compuesto del título (73,8 g) (78%).

Los datos característicos concordaron con una muestra estándar del compuesto del título.

53
18

Ejemplo 3

Síntesis de (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxidimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-ácido carboxílico.

Se agregó trietilamina (5,1ml) a 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-ácido carboxílico (3,05 g) en agua (25 ml) a 15-20°C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se agregó dimetanosulfonato de 4-Aminometil-3-metoxiimino-pirrolidinio (3,86 g) seguido por agua (5ml) y la mezcla se agitó durante 17 ¾ horas a 20-25°C. El producto que resultó se filtró y la torta se lavó con agua (30ml) seguido por etanol (30 ml) y se secó al vacío a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,23 g) (102% como está, 86% en ensayo).

Los datos característicos concordaron con una muestra estándar del compuesto del título.

Ejemplo 4

Síntesis de (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-ácido carboxílico.

Se agregó una solución de ácido metanosulfónico (0,33 g 3,43 mmol) en diclorometano (1 ml) a una suspensión de (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-ácido carboxílico (1,5 g a 89,9% pureza, 3,46 mmol) en una mezcla de diclorometano (23,2 ml) y etanol (2,7 ml) a 30°C. La mezcla se agitó a 30°C durante 3 horas y luego se enfrió a 20°C y se filtró. La torta fue lavada con diclorometano (20 ml) y secada a 50°C al vacío para dar el compuesto del título (1,71 g) (102% como es, 91% en ensayo). Los datos característicos concordaron con una muestra estándar del compuesto del título.

Ejemplo 5

Síntesis de metanosulfonato de (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-ácido carboxílico sesquihidrato.

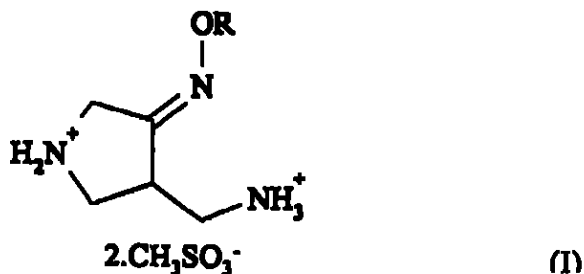
54
19
58

Se agitó metanosulfonato de (R,S)-7-(3-aminometil-4-*syn*-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-ácido carboxílico (27,5 g a 91% pureza, 51,4 mmol) en una mezcla de isopropanol (150 ml y agua (75 ml) y se calentó hasta obtener una solución transparente (52°C). La solución se enfrió a 34°C y se agregaron cristales de semilla de metanosulfonato de (R,S)-7-(3-aminometil-4-*syn*-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-ácido carboxílico sesquihidrato. Se dejó enfriar la suspensión que resultó a 25°C durante 1 hora y se agitó durante 1,8 horas. La suspensión se enfrió a 0-4°C, se agitó durante 2 horas y luego se filtró y la torta se lavó con isopropanol (30 ml). El producto fue secado durante 2 horas y luego aún más a 50°C al vacío. El producto secado fue expuesto a la atmósfera durante 18 horas para dar el sesquihidrato, 22,9 g (92%). Los datos característicos concordaron con una muestra estándar del compuesto del título.

6 20 56

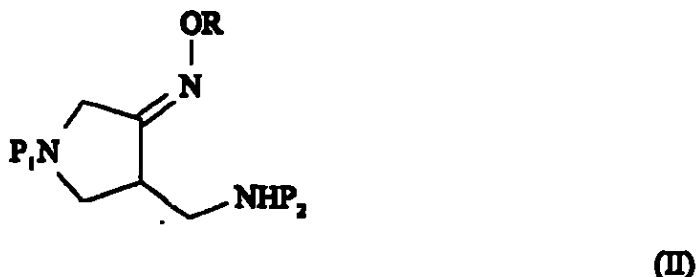
REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula (I):



2. Dimetanosulfonato de 4-Aminometil-3-metoxiiminopirrolidinio.

3. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, que consiste en la reacción de un compuesto de la formula (II):



en donde R es según se define en la fórmula (I), y P₁ y P₂, que pueden ser el mismo o diferentes, son grupos amino protectores con ácido metanosulfónico.

4. El proceso según la reivindicación 3, en donde P₁ y P₂ son ambos t-butiloxycarbonil.

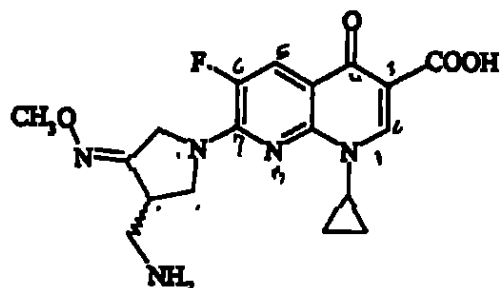
5. El proceso según la reivindicación 3 ó 4, en donde la cantidad del ácido metanosulfónico utilizado para efectuar la desprotección del compuesto de la fórmula (II) es de 2 a 4 equivalentes.

6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde la reacción es efectuada a una temperatura entre 10°C y 50°C.

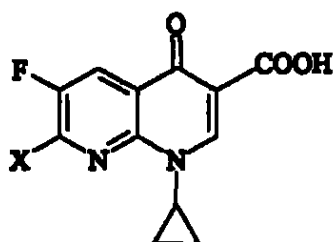
7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 que se lleva a cabo en un solvente seleccionado de metanol, etanol,

50 25 57
isopropanol, n-propanol, diclorometano, acetonitrilo, acetona, metil isobutil cetona, DME, THF, tert-butilmetil éter, dioxano y acetato etílico.

8. Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (III), o una sal y/o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.



en donde R es según se define para la fórmula (I) en la reivindicación 1, que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (IV):



en donde X es un grupo saliente, y opcionalmente formar una sal y/o un hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

9. El proceso según la reivindicación 8, en donde la reacción del compuesto de la fórmula (I) y el compuesto de la fórmula (IV) se hace en un solvente en la presencia de una base.

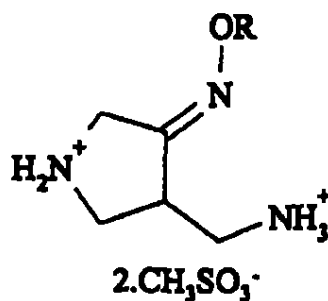
10. El proceso según la reivindicación 8 ó 9, en donde el compuesto de la fórmula (III) es metanosulfonato de (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftipiridin-3-ácido carboxílico o un hidrato de lo mismo.

57
22
58

INTERMEDIATOS PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ACIDO
QUINOLINCARBOXÍLICO

RESUMEN

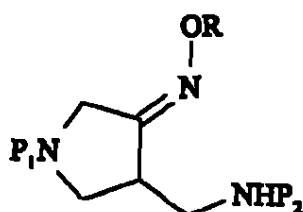
Según la invención, se provee un compuesto de la fórmula (I):



en donde R es alquil C₁₋₄ o haloalquil C₁₋₄.

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I) es dimetanosulfonato de 4-aminometil-3-metoxiiminopirrolidinio.

Según otro aspecto de la invención, se provee un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (I), que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



(II)

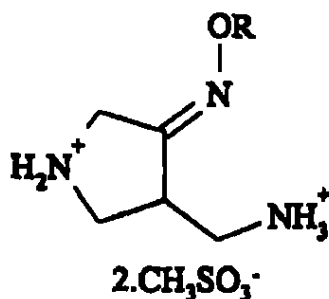
en donde R es según se define para la fórmula (I), y P₁ y P₂ que pueden ser el mismo o diferentes, son grupos protectores de amino, con ácido metanosulfónico.

60 B 59

INTERMEDIATOS PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ACIDO
QUINOLINCARBOXÍLICO

RESUMEN

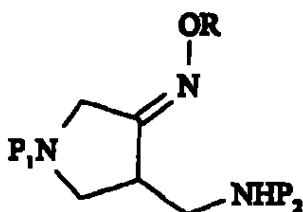
Según la invención, se provee un compuesto de la fórmula (I):



en donde R es alquil C₁₋₄ o haloalquil C₁₋₄.

Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I) es dimetanosulfonato de 4-aminometil-3-metoximinopirrolidinio.

Según otro aspecto de la invención, se provee un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (I), que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde R es según se define para la fórmula (I), y P₁ y P₂ que pueden ser el mismo o diferentes, son grupos protectores de amino, con ácido metanosulfónico.



F RMAT DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royni
Technologies S.A.
Calle 10 No. 10-10, San José, Costa Rica

59

Expediente No		0065923	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	1	
10	OTROS:		

Observaciones: *Acta Final*

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS
APARTADO AEREO 251473
BOGOTA, COLOMBIA

Expediente No. 00- 65.923
Solicitud de Patente
Contiene arte final por triplicado

Nota:
El Arte 12x12 cm y 6x6 cm
fueron retradas
Abril 21/02
59
28
64

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 65

Radicación no 00-65923

Concepto Técnico no 861

Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/40 // 31/15

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

El título ha sido modificado, según folio 39. Se anexa nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio folios 49-59, que reemplazan los originalmente presentados. Se anexa tarjeta de archivo de propietarios folio 60, tarjeta de archivo temático folio 61 y Nuevo Extracto para publicación folio 62 y 63. Se anexa arte final folio 64.

EXAMINADOR TÉCNICO
202038

Bogotá D. C., Abril 22/02

61

Folio 88

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
GERMÁN CASTILLO GRAU
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-85923
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	843
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

No obstante lo anterior, no se tendrá en cuenta la prioridad invocada ya que no se presentó de conformidad con lo solicitado en el folio 21

Cumplase

Dado en Bogotá, D.C., a los

06 MAYO 2002

ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 03-10-2005 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 518 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 30-07-2002. El término hábil señalado por la ley expiró el 25-10-2002 y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202038