

1
40
33

Señores

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá, D.C.

Re.: Expediente No. 00 - 65.924

Solicitud de Patente

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00065924 00000002 Folios: 29
Fecha (RIB): 2001-01-03 12:59:59
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REQUERIDA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

1. Debidamente legalizado y oficialmente traducido, acompaño el documento de poder de LG Chemical Limited, en copia auténtica.
2. Debidamente traducida, la copia oficial de la solicitud de patente básica inglesa No. GB 9920917.3 ya fue acompañada con mi escrito del 11 de Diciembre del 2.000.
3. Se acompaña el arte final por triplicado.
4. Se acompaña ejemplar revisado de la descripción, reivindicaciones y resumen, en el cual se han acogido las observaciones del Señor Examinador

5. Se presentan figuras nítidas.
6. Se acompaña nuevo resumen.
7. Por motivo de las revisiones anotadas, se acompaña nuevo extracto y nueva tarjetas de archivo temático.

Le solicito continuar este trámite.

De Ustedes atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU

T.P. No. 2978

CONSULADO DE COLOMBIA

No. 1888

OCT 17 2000

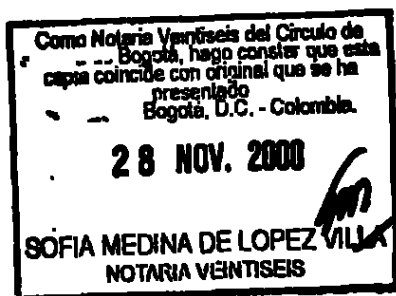
El suscrito Cónsul de Colombia en Seúl, Corea, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA:

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 Kip 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



3
42
40

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

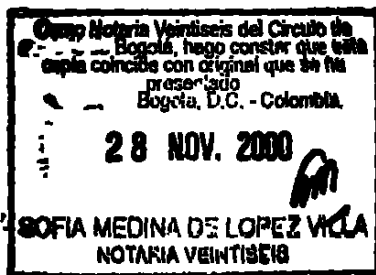
2000 NOV 15 A 8:56
Medina

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Medina
385504

CUYA FURIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE LA FECHA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Registered No. 200⁰ -

3491

43

41

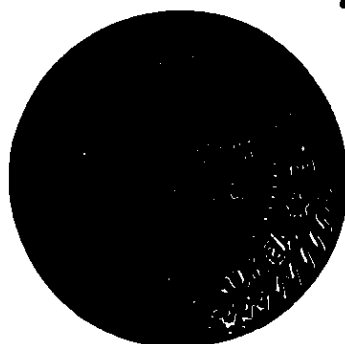
NOTARIAL CERTIFICATE

Como Notaria Veintiseis del Circulo 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

KANG NAM LAW AND NOTARY OFFICE

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



Castillo Grau & Associates

Law Offices

P.O. Box 251473

Bogotá, Colombia

44
42

**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

Jae Kap Sung
President: Jae Kap SUNG

For: LG Chemical Limited

Corporate Seal to be Affixed

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) LG Chemical Limited

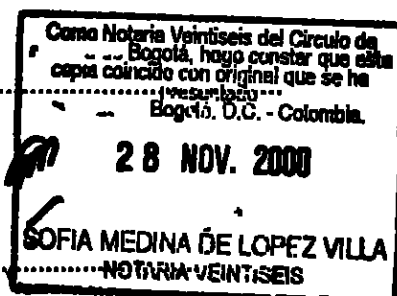
domiciled in (2) 20 Yoido-dong, Yongdungpo-ku, Seoul, Korea

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)**

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

.....
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.

El Notario Público

(Sociedades)

El Infrascrito Notario certifica: que

La firma que antecede y dice

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

.....
que tiene facultad para otorgar este poder; y que
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**

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

Dado y firmado en..... **Seoul, Korea**.....

El Notario Público

.....
(Con Legalización Consular)

**NOTARIAL CERTIFICATE
(Individuals)**

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

.....
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.

Notary Public

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies: that

The preceding signature reading

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

and that he is empowered to grant this power;

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

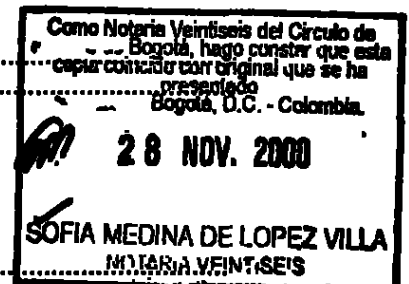
and actually exists and is organized in accordance
with the laws of
Korea

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

Granted and signed in
..... **Seoul, Korea**

Notary Public

.....
(With Consular Legalization)



45
44

등부 200 0년 제 3491 호

Registered No. 200 0 -3491

인 증
위 입 장

Notarial Certificate

위 주식회사 엘지화학 에
기재된 대표이사 이규형 은
의 대리인 이 규형 은
본직의 면전에서 위 본인이 서명한
것임을 자인하였다.

Lee kyu Hyung
attorney-in - fact of
LG Chemical Limited
Jae-hap 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

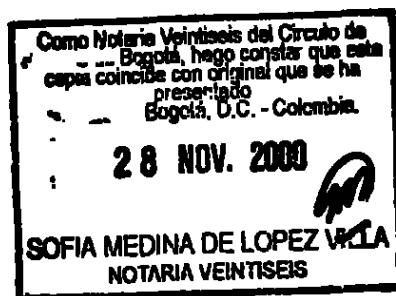
공증인가 강남합동법률사무소
주소 : 서울특별시 강남구 역삼동
八貳〇번지의 九

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

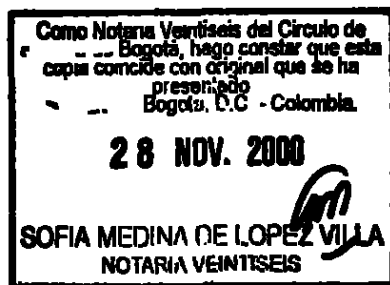
공증인가 강남합동법률사무소

4547
6

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. Nember : 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



48
46 10

사업자등록증

(법인사업자)

등록번호 : 116 81-18750

법인명 (단체명) : (주) 엘지화학

대표자 : 성재갑

개업 년월일 : 1962년 9월 1일

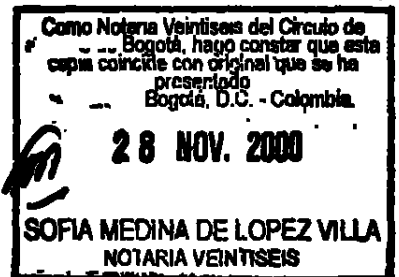
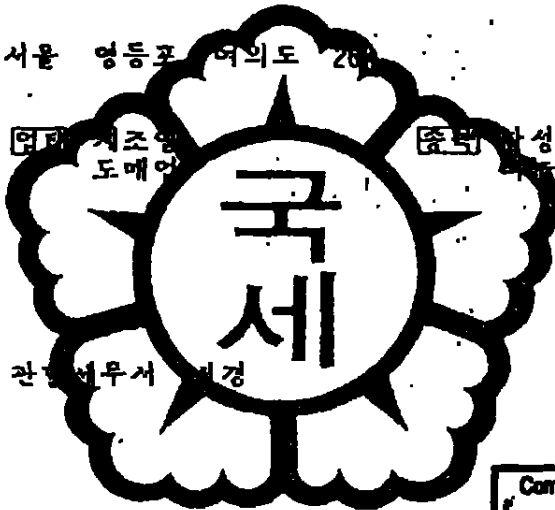
법인등록번호 : 110111-0003543

사업장 소재지 : 서울 영등포 여의도 20

본점 소재지 : 서울 영등포 여의도 20

사업의 종류 : ☒ 제조업 ☒ 도매업 ☒ 건설업 ☒ 무역업 ☒ 정보통신업 ☒ 서비스업 ☒ 기타업

교부 사유 : 관할세무서 지정



1999년 9월 1일

영등포 세무서장



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

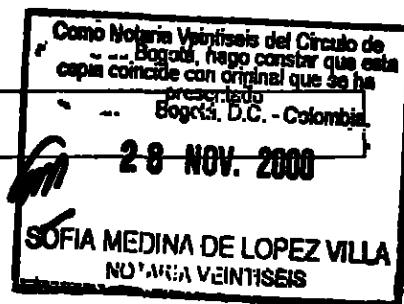
#820,9, Yoksam-Dong, Kangnam-ku, Seul, Corea.

(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



50
48
12

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

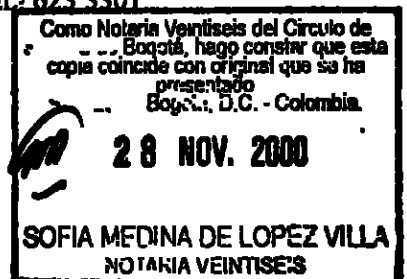
(SELLO-JEFE) KUN IK SUH

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]
418270

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1000 NOV 28 AM 9 35

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Como Notaria Veintiseis del Circulo de
Bogota, hago constar que esta
copia coincide con original que se ha
presentado
Bogotá, D.C. - Colombia.

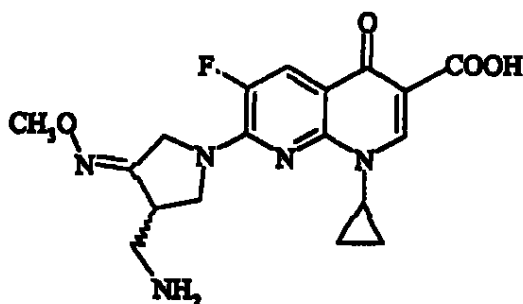
[Signature] 28 NOV. 2000

SOFIA MEDINA DE LOPEZ VILLA
NOTARIA VEINTISEIS

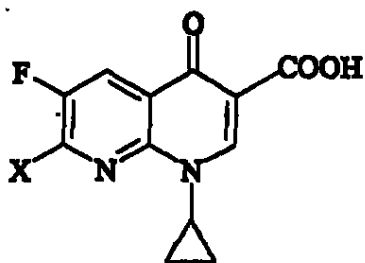
~~13~~
~~21~~ 49

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la producción de derivados de ácido quinolincarboxílico con actividad bacteriana. sales novedosas de 4-aminometil-3-alcoxiiminopirrolidina para uso en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos.

De este modo, según la invención, se provee un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (I), o una sal y/o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

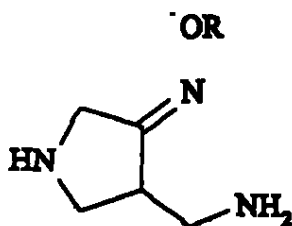


en donde R es alquil C₁₋₄ o haloalquil C₁₋₄ que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde X es un grupo saliente; con un compuesto de la fórmula (III):



(III)

en donde R es según se define para la fórmula (I), o una sal de lo mismo; en la presencia de una base y de un solvente acuoso;

16
50
51

y opcionalmente, formar una sal y/o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

Solventes acuosos adecuados para uso en el proceso según la invención incluyen acetonitrilo acuoso y alcoholes acuosos, por ej: alcoholes alquil C₁₋₄ tal como etanol; sin embargo, el solvente preferido es agua.

Cuando el solvente utilizado para el proceso es un solvente mezclado, se puede utilizar cualquier proporción de solventes, por ejemplo cuando el solvente es acetonitrilo acuoso, una proporción entre 0.7 y 1.4 acetonitrilo:agua, preferiblemente, 1:1 acetonitrilo:agua.

Preferiblemente, la reacción se hace en más de 1 volumen de solvente basado en el compuesto de la fórmula (II), por ejemplo, 10 volúmenes de solvente.

Preferiblemente, la reacción se hace utilizando un sobrante del compuesto de la fórmula (III) al compuesto de la fórmula (II), por ejemplo entre 1.01 y 1.08 equivalentes de mol del compuesto de la fórmula (II), preferiblemente 1.05 equivalentes mol.

Preferiblemente, la reacción se hace a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C, por ejemplo entre temperatura ambiente y 60°C.

Bases adecuadas para uso en el proceso de la invención incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridin, N,B-dimetilanilina, N,N-dimetilaminopiridin, 1,8-diazabicilo[5.4.0]undec-7-eno y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, e hidróxidos de tetraalquilamonio, por ej: hidróxido de tetrabutilamonio e hidróxido de tetrametilamonio. También pueden utilizarse bases inorgánicas tales como carbonato de hidrógeno sódico y potásico, hidróxido sódico y potásico y carbonato sódico y potásico.

Preferiblemente, la base es trietilamina.

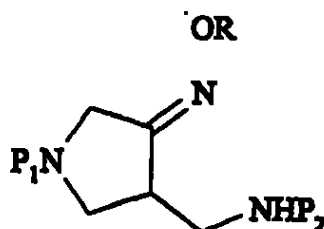
Preferiblemente en el compuesto de la fórmula (II) se utilizan entre 3.2 y 3.8 equivalentes de mol, más preferiblemente 3.4 equivalentes. Cuando la base es un hidróxido de tetraalquilamonio, entonces el proceso

puede utilizar menos de 3 equivalentes, por ej: aproximadamente 2.6 equivalentes de la base.

46
54
52

Grupos salientes X en el compuesto de la fórmula (II) incluyen halógenos, especialmente cloro; para la persona versada en la técnica serán aparentes otros grupos X salientes adecuados.

Sales de dimetanosulfonato del compuesto de la fórmula (III) pueden ser producidos mediante un proceso que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

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 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-butoxicarbonil.

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, 2-4 equivalentes, utilizados preferiblemente a una temperatura entre 35° y 40°C ; o 3 equivalentes, utilizados preferiblemente a 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,

77
55
53

diclorometano, acetonitrilo, acetona metil-iso-butil cetona, DME, THF, tert-butilmetil éter, dioxano acetato de etilo, o una mezcla de cualquiera de estos. Preferiblemente, el solvente es metanol. Se pueden utilizar hasta 10 equivalentes por volumen de solvente, por ejemplo, aproximadamente 4 equivalentes.

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

El compuesto de la fórmula (I) producido según la invención es preferiblemente metanosulfonato de (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxilimino-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 revela en la Patente WO 98/42705. El metanosulfonato y los hidratos de lo mismo pueden ser sintentizados del ácido libre descrito en las Patentes WO 98/42705 y WO 00/17199.

El proceso de la invención tiene la ventaja de que produce una sustancia de fármaco de calidad superior en comparación con los procesos conocidos que utilizan acetonitrilo como solvente. Además, el uso de un solvente acuoso es más efectivo en términos de costos y puede ofrecer ventajas ambientales.

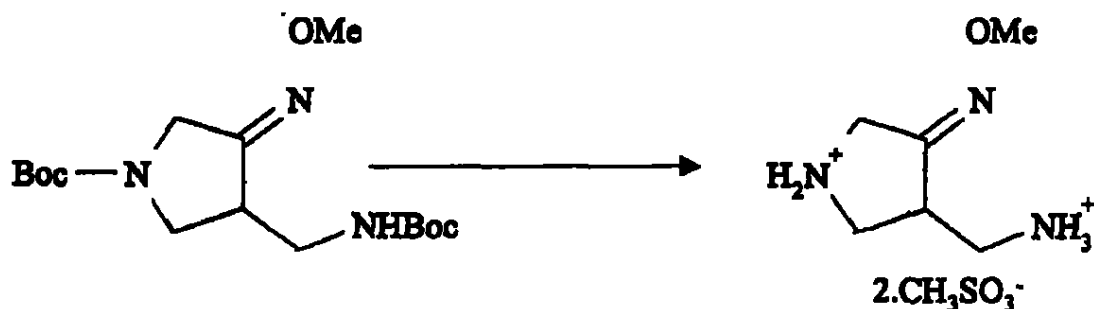
Todas las publicaciones, incluidas mas no limitadas a patentes y solicitudes de patente, mencionadas en esta especificación quedan incorporadas por referencia, como si cada publicación por separado hubiera sido indicada de manera específica e individual para ser incorporada por referencia en este contexto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

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplo. 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.

17
56
54

Ejemplo 1

Síntesis de dimetanosulfonato de 4-aminometil-3-metoxiiminopirrolidinio



Se trató una solución de 1-(N-t-butoxycarbonyl)-4-(t-butoxycarbonylaminometil)pirrolidin-3-metoxima (100 g) en metanol (600 mL) a una temperatura entre 15 y 20°C bajo nitrógeno, con ácido metanosulfónico (5.6 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);

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-butoxycarbonyl)-4-(t-butoxycarbonylaminometil)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.

Ejemplo 3

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 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 ¼ 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 trietilamina (34 ml) a 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-ácido carboxílico (20.17 g) en una mezcla de

acetonitrilo (100 ml) y agua (100 m) entre 15 y 20°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó clorhidrato de 4-Aminometil- 3-metoxiimino-pirrolidinio (18.9 g) seguido por agua (5ml) y la mezcla se agitó durante 23 ¼ horas a 20-25°C. El producto que resultó se filtró y la torta se lavó con 1:2 acetonitrilo:agua fría (100ml) seguido por acetonitrilo (100 ml), se secó al vacío a temperatura ambiente, para dar el compuesto del título como un sólido de color beige (26 g). (94% como está, 78.8% en ensayo). Los datos característicos concordaron con una muestra estándar del compuesto del título.

Ejemplo 5

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 al 40% de hidróxido de tetrabutílamonio en agua (15 ml, 23 mol) a una mezcla de 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftipiridin-3-ácido carboxílico (2.5 g 8.8 mmol) y dimetanosulfonato de 4-aminometil-3-metoxiiminopirrolidinio (3.12 g, 9.3 mmol) en agua (8 ml) a 20-25°C y la mezcla se agitó durante 24 horas. El producto que resultó se filtró y la torta fue lavada con agua (25 ml) seguida por etanol (25 ml) y se secó al vacío a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,47 g). Los datos característicos concordaron con una muestra estándar del título del compuesto.

Ejemplo 6

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.

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.

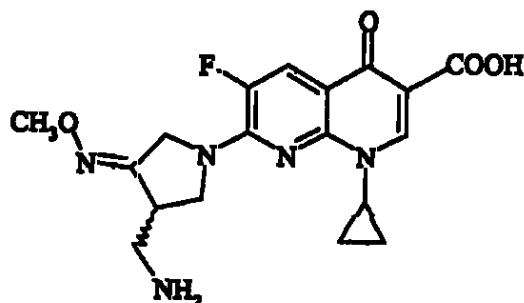
Ejemplo 7

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.

Se agitó metanosulfonato (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 (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.

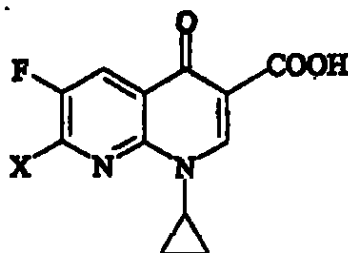
REIVINDICACIONES:

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



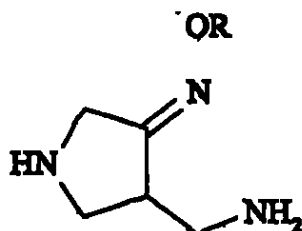
(I)

en donde R es alquil C₁₋₄ o haloalquil C₁₋₄ que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde X es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula (III):



(III)

en donde R es según se define para la fórmula (I), o una sal de lo mismo; en la presencia de una base y de un solvente acuoso;

y opcionalmente formar una sal y/o hidrato farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

2. El proceso según la reivindicación 1, en donde el solvente es acetonitrilo acuoso, un alcohol acuoso o agua.

27
61
59

3. El proceso según la reivindicación 2, en donde el solvente es agua.

4. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se utilizan 10 volúmenes del solvente basado en el compuesto de la fórmula (II).

5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se utilizan entre 1,01 y 1,08 equivalentes de mol del compuesto de la fórmula (III) basado en el compuesto de la fórmula (II).

6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores realizado a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C.

7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la base es trietilamina.

8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde entre 3,2 y 3,8 equivalentes de mol de base son utilizados basados en el compuesto de la fórmula (II).

9. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde ^X es cloro.

10. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de la fórmula (III) es dimetanosulfonato de 4-aminometil-3-metoxiiminopirrolidinio.

11. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el compuesto de la fórmula (I) 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-naftiridin-3-ácido carboxílico sesquihidrato.

28
62
60

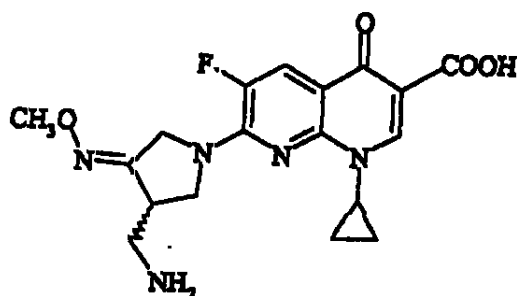
PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE DERIVADOS DE ÁCIDO
QUINOLINCARBOXÍLICO

RESUMEN

La presente invención se refiere a un proceso novedoso para la producción de compuestos farmacéuticamente activos, por ejemplo, derivados de ácido quinolincarboxílico con actividad antibacteriana.

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:

La Patente WO 98/42705 revela metanosulfonato (R,S)-7-(3-aminometil-4-*sin*-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-ácido carboxílico e hidratos de lo mismo, incluyendo sesquihidrato.



L
63
61

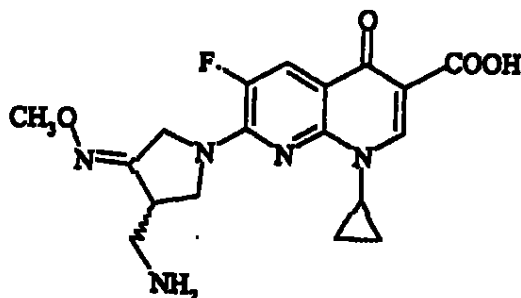
PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE DERIVADOS DE ÁCIDO
QUINOLINCARBOXÍLICO

RESUMEN

La presente invención se refiere a un proceso novedoso para la producción de compuestos farmacéuticamente activos, por ejemplo, derivados de ácido quinolincarboxílico con actividad antibacteriana.

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:

La Patente WO 98/42705 revela metanosulfonato (R,S)-7-(3-aminometil-4-*sin*-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-ácido carboxílico e hidratos de lo mismo, incluyendo sesquihidrato.



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Empresas Asociadas Tecnológicas S. de RL de CV

Expediente No		00-65924	No de Follo
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		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

62



63

Industria y Comercio**2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION SUPERINTENDENCIA**

Folio 68

Radicación No 00-65924

Concepto No. 728

Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/19 // 131/40

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:

REVISION TECNICA

- 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 APLICA ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO APLICA ☒ 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 APLICA ☒ 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 ☐ NO APLICA ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

REVISION JURIDICA

- SI ☐ NO ☒ NO APLICA ☐ Presentó el documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICA ☐ Presentó el poder otorgado al abogado, con el lleno de los requisitos jurídicos exigidos.
- SI ☒ NO ☐ NO APLICA ☐ Acreditó la existencia y representación de la sociedad solicitante.
- SI ☒ NO ☐ NO APLICA ☐ Presentó la copia certificada de la prioridad invocada en los términos establecidos en los artículos 10 y 11, Dec. 486.
- SI ☐ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURÍDICOS**

[*] OBSERVACIONES Y OTROS:

FALTA ALLEGAR EL DOCUMENTO DE CESION, EL CUAL DEBE SER APORTADO POR EL SOLICITANTE

EXAMINADOR 202027
Bogotá D. C., 27-10-2004

Commutador: 382 0840

Fax: 350 5220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

Folio 69

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00 - 65924
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	1709
	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.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC, a los **18 NOV. 2004**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia