

24



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-122785

21. EXPEDIENTE No.

54. **TÍTULO** Procedimiento para preparar formato de PAC-14-12-Hidrox-3-(5-Quinoloxo)propil-7-piperazin-1-ily-2, 2-Difeniletan-5-Ono porsmo y formato de PAC-14-12-Hidrox-3-(5-Quinoloxo)propil-7-piperazin-1-ily-2, 2-Difeniletan-5-Ono porsmo

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. **SOLICITANTE** Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Müllerstrasse 118, 13342, Berlín, Alemania

74. **APODERADO** J. von Reusbeck

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Diciembre 7 de 2005

OLARTERAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03122765 0000000 Folios: 68
Fecha (Hoy): 2005-12-02 17:20:20
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE ENEI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

06-12-05

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

IDENTIFICACIÓN

Dirección: Müllerstrasse 17B, 13342, Berlin

C.C. ☐ NIT ☐

Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

C.E. ☐ Otro ☐

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Cual

Teléfono: _____

Fax: _____

Número

E-mail: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

IDENTIFICACIÓN

Dirección: World Trade Center Torre A,

C.C. ☒ NIT ☐

Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

C.E. ☐ Otro ☐

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

Cual

E-mail: office@olarteraibeck.com

Número 79.376.996 B1a
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/004277

Fecha Abril 22, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/099151

Fecha Noviembre 18, 2004

6

Título (54) PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR FUMARATO DE RAC-1-(4-[2-HIDROXI-3-(5-QUINOLILOXI)PROPI]-PIPERAZIN-1-IL)-2,2-DIFENILETAN-1-ONA PURISIMO Y FUMARATO DE RAC-1-(4-[2-HIDROXI-3-(5-QUINOLILOXI)PROPI]-PIPERAZIN-1-IL)-2,2-DIFENILETAN-1-ONA PURISIMO.

7

Clasificación Internacional (51) C07D 215/20

8

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Marzo 6, 2003

(31) Número de Solicitud

103 21 255.8

Comprobante de pago No. 91.492

Fecha

Noviembre 30, 2005

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuera el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

11

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

Hilmar Weinmann
Heinrich-Heine Strasse 72
16548 Glienicke, Alemania
de nacionalidad alemana

Matthias Schneider
Osnabrücker Strasse 30
10589 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

Michael Gottfried
Paul-Robeson Strasse 42
10439 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

B
3

4

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 05187785 00000000 Folios: 68
Fecha (M3): 2003-12-02 17:28:29
Trámite : 011 DCT-PATENT 179 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 91.492
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2003

===== CONSIGNACION =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CARTE NAJSEOR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8370496	30/11/2003	2.982,000.00

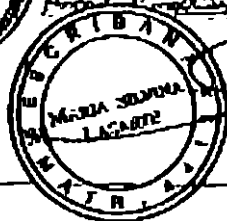
===== CONCEPTO =====

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Leg + Apr 5

N 004947041

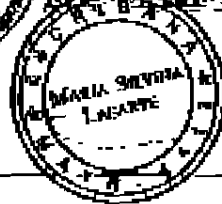
1 FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y
2 CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a
3 favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos
4 Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año
5 DOS MIL CINCO, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del
6 Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino,
7 mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del
8 Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la
9 Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad, persona capaz y de mi
10 conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y
11 EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad "SCHERING
12 AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Möllerstraße 178, 13353 Berlín,
13 Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual
14 mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al
15 folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y
16 transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo
17 pertinente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el
18 referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberse
19 revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus consecuencias DICE: Que en uso de
20 PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de CARLOS REINALDO
21 OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, el solo y único objeto de que el nombre y
22 representación de la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT" y
23 actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten
24 exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los



·N 004947041

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que
transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 186.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA
NÚMERO: CUARENTA Y CUATRO.- En la Ciudad Autónoma de Buenos
Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS
MIL CINCO, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Gerardo
MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana
Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con
domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad,
persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio
derecho. Y EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo, del
PODER que le fuera conferido a su favor el día 7 de abril de 2.005, en Berlín,
Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT", con domicilio
en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el
requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de
poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se
encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en
idioma alemán, legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de
La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por
la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que el requirente tiene interés legítimo en
su solicitud.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del
instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el
que agrego a la presente y transcripto dice: "MOILLER & CO. (Sociedad con domicilio en
extranjero).- Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft Müllerstraße 178
13353 Berlín, Germany domiciliados en declaración por el presente otorgar a





Gerardo Messerer

0004947042

1 GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las
2 autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes
3 de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de
4 propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a
5 cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado,
6 presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestas, declamaciones,
7 apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar
8 testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer
9 cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por
10 otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar
11 y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro
12 tuvieran en ..., en Sudamerica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas
13 de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de
14 propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
15 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
16 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
17 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por
18 oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el
19 nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o
20 nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diligencias de conservación,
21 podrá presentarse con escritos, querrelas, pedidos, y lo necesario para el fin
22 cualquier autoridad judicial, presentar testigos, encarecimientos y demás diligencias
23 rendir pruebas de cualquier especie, producir documentos de peritos y al tomar
24 poséculos, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar,
25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIRCULO DE SANTO DOMINGO
H. A. C. B. M. S. A. P. A.
Esta fotocopia es de uso exclusivo del
Colegio de Escribanos de Chile



N. 004947042

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, 26

pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de 27

sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en 28

general practicar todas los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este 29

mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y 30

firmado en Berlin, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents gpa. 31

gpa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL. 32

doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el 33

poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Renpen y en 34

hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en 35

idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 36

1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma 37

nacional la que transcriba textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A 38

continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering 39

"Aktiengesellschaft", de Berlin, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los 40

siguientes textos que traducidos dicen):- La versión en inglés es para su información 41

únicamente.- Registro de Actas N° R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de 42

colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi 43

pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue 44

contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por 45

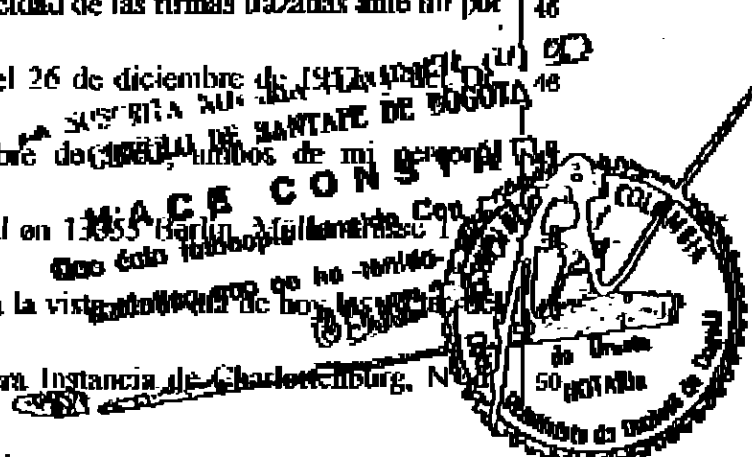
los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1944, y Dr. 46

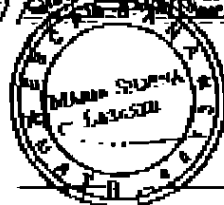
Thomas Seuss, que nació el 17 de setiembre de 1955, ambos de mi personal 47

conocimiento- ambos con domicilio comercial en 1355 Berlin, Alemania. Con 48

Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuvo a la vista, que de hoy en adelante, 49

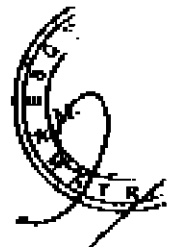
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° 50 50





N 004947043

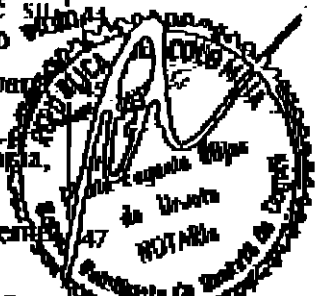
Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Scuss están autorizados en su carácter de Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.- Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y sello en oblica aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue firmado por Dmitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín con el N° 9101 a E- P 1927/2005 – Sello (Hay un sello en oblica sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN- El Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bünning Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello que dice: "Laura Thieberger Matricula de Traductores. Alemán- Francés, Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo III - Folio 329 (1a Plana) Colegio Traductores Públicos N° 173."- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián MALOFF".- En el margen superior derecho hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián MALOFF".- A continuación sigue la legalización otorgada por el funcionario traductor, ..., que dice: "N° 008241897- Colegio de Traductores Públicos DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. Republica Argentina, Ley 20.305.

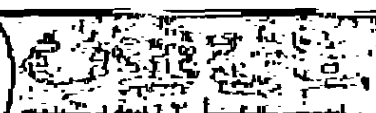


N 004947043

LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el
artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que
aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor
Público: THIEBERGER LAURA que obran en los registros de esta institución en el
folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número:
3258/2005/T5 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice
Marcelo E. Sigaloff Encargado Oto. de Legalizaciones Colegio de Traductores
Públicos de la Ciudad de Buenos Aires.- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado
el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrega a la presente, solicitando de
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado
apoderado.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba
de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está un sello. CONCUERDA con su
escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1738, a
mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA, con
sello de actuación notarial numerados correlativamente al número
N004823958 al presente inclusivo, que sello y firmo en la copia y luego una copia
otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma y un sello. María Silvina Lasarte, Escribana
Mat. 4413.- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia,
doy fe.- CUARTO: Finalmente el compareciente expresa: a) Que el presente
otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que
los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el presente poder en ninguna
de sus partes.- Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en

MA C E C O N S T A N T E
COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
NÚMERO DE ACTUACIÓN N004823958
FOLIO 186
TOMO 1738
FOLIO 186
TOMO 1738





N004947044

el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por si este instrumento.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA EL PODERDANTE expido la presente PRIMERA COPIA en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

[Handwritten signature]

DESCARTA NOTARIA VEINTISETE (27)
CIRCULO DE SANTO DE RODRIGUEZ
HACE CONSTAR
Que esta fotocopia coincide con la original
mediante que se ha tenido en cuenta
la fecha y lugar de otorgamiento
y la firma del otorgante



050623226358

050623035431



20/06/2005

12:00

18:00:41

20/06/2005

12:00

14:48:05

N 004947044

LA ABOGADA JULIANA VENTURELL (27) 452
DEPARTAMENTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HACE CONSTAR:
Que esta fotocopia es copia con una copia
original que se ha sellado a la vista:
20 JUN 2005

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

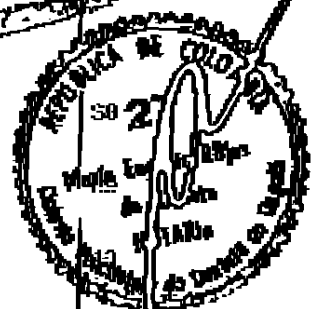
46

47

48

49

50



99



L 006549485

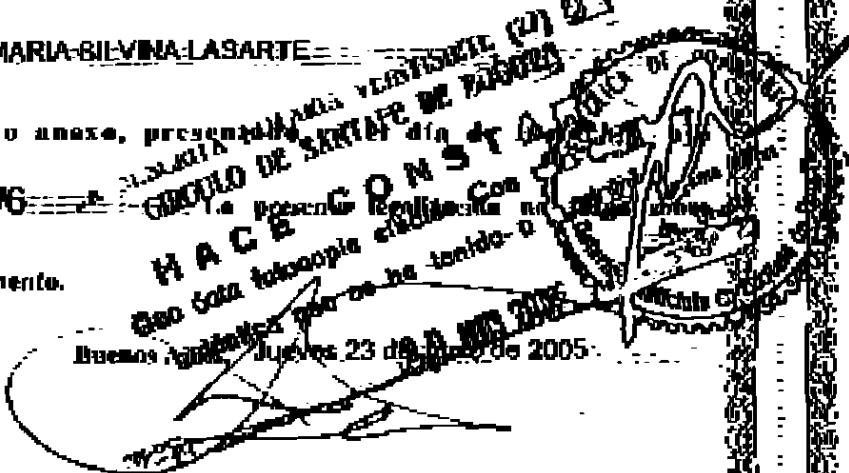
EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

obrantes en el documento anexo, presentada por MARIA SILVINA LASARTE

el N° 050623228358/6

al contenido y forma del documento.



ESC. NESTOR ESTEBAN AZLON
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR



LA SECRETARÍA GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA
OFICINA DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
HACE CONSTAR
Que esta fotocopia otorgada con el debido
autenticidad que se ha tenido a la vista
23/11/2005

10

APOSTILLE

REPÚBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

CIUDAD DE BUENOS AIRES

LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

6. El día

23/08/2003

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 050623035431

9. Sello / Timbre



10. Firma

[Handwritten signature]

ESC. ALGUEMILA ROSSI (n.)
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

Handwritten signature

Registro Notarial Nr. R 507 / 2005

Explicué la prohibición de colaboración conforme al Art. 3, Inciso 1, numeral 7.
No existía ni existe un impedimento previo por parte del notario. (Ley de
Notarización)

Por medio de la presente certifico la autenticidad de la firma

del señor Matthias Schneider
nacido el 9 de abril de 1969,
con domicilio comercial en Müllerstraße 178, 13353 Berlin.

a quien conozco personalmente.

Berlin, agosto 24 de 2005
Firmado: (ilegible), notario
(Sello en del Notario Público en Berlin)

Relación sobre derechos notariales

Valor del negocio:	12.000.- Euros
Derechos de autenticación de firmas	15,00 – Euros
Gastos de traslado	15,00 – Euros
Gastos de papelería	2,00 – Euros
Gastos de correo	1,44 – Euros
Suma Neta	33,44 – Euros
IVA 16%	5,35 – Euros
TOTAL	38,79 – Euros

Berlin, agosto 24 de 2005
Firmado: (ilegible), notario

Handwritten signature: A. Watzke
ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Rea. 2433 Minjusticia

Explicué la prohibición de colaboración conforme al Art. 3, Inciso 1, numeral 7.

No existía ni existe un impedimento previo por parte del notario. (Ley de Notarización)

Por medio de la presente certifico la autenticidad de las firmas de los señores

Dr. Hilmar Weinmann

nacido el 3 de octubre de 1967,

identificado con cédula de ciudadanía No. 2387618773

Michael Gottfried

nacido el 20 de marzo de 1989,

identificado con cédula de ciudadanía No. 1622183966

cuyo domicilio comercial se encuentra en MÖllerstraße 178, 13353 Berlín.

Berlín, octubre 13 de 2005

Firmado: (ilegible), notario

(Sello en del Notario Público en Berlín)

Relación sobre derechos notariales

Valor del negocio: 12.000.- Euros

Derechos de autenticación de firmas 15,00 – Euros

Gastos de traslado 15,00 – Euros

Gastos de papelería 2,00 – Euros

Gastos de correo 4,32 – Euros

Suma Neta 36,32 – Euros

IVA 16% 5,81 – Euros

TOTAL 42,13 – Euros

Berlín, octubre 13 de 2005, firmado: (ilegible), notario

Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2438 Minjusticia

13

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

El presente documento público

2. ha sido firmado por Dimitri Rampen

3. actuando en calidad de: Notario público

4. lleva el sello/estampilla del Notario

Certificado

5. en: Berlín

6. el: 17 de octubre de 2005

10. por: el Presidente del Tribunal Regional de Berlín

8. bajo el No.: 9101 a E – F. 4689/2005

9. Sello / Estampilla

10. Firmado

(Sello del Presidente del Tribunal
Regional de Berlín)

Holldorf

Juez Presidente del Tribunal
Regional



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2423 Minjusticia

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

Los suscritos,
(We, the undersigned)

WEINMANN, Hilmar
con domicilio en Gliencke, Alemania
(domiciled in)

SCHNEIDER, Matthias
con domicilio en Berlín, Alemania
(domiciled in)

GÖTTFRIED, Michael
con domicilio en Berlín, Alemania
(domiciled in)

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

Procedimiento para preparar fumarato de rac-1-[4-[2-hidroxi-3-(5-quinoloxi)propil]-piperazin-1-il]-2,2-difeniletan-1-ona purísimo y fumarato de rac-1-[4-[2-hidroxi-3-(5-quinoloxi)propil]-piperazin-1-il]-2,2-difeniletan-1-ona purísimo

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges)

y anexidades a favor de SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
(and attachments, to) Berlín, Rep. Fed. de Alemania

1) Hilmar Weinmann

2) Matthias Schneider

3) Michael Göttfried

15

Ich habe das Mitwirkungsverbot nach § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine Vorbefassung im Sinne der Vorschrift vorliege, wurde verneint.

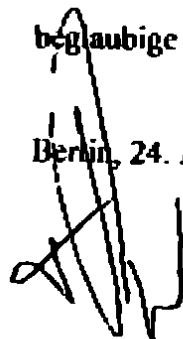
Die vor mir geleistete Unterschrift

des Herrn Mathias S c h n e i d e r,
geboren am 9. April 1969.
geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178.

- von Person bekannt -

beglaubige ich.

Berlin, 24. August 2005



Notar

Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO

Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I

15,00 €

Wegegebühr gem. § 58

15,00 €

Schreibauslagen §§ 136, 152

2,00 €

Postauslagen §§ 137, 152

1,44 €

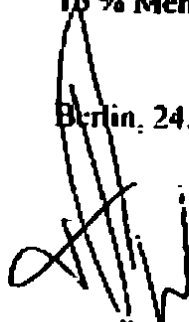
33,44 €

16 % Mehrwertsteuer

5,35 €

38,79 €

Berlin, 24. August 2005



Notar

Urkundenrolle-Nr. R 578/2005

Ich habe das Mitwirkungsverbot nach § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine Vorbefassung im Sinne der Vorschrift vorliege, wurde verneint.

Die vor mir geleisteten Unterschriften

des Herrn Dr. Hilmar **W e i n m a n n**,
geboren am 3. Oktober 1967,

- ausgewiesen durch Vorlage seines gültigen Personalausweises Nr. 2387618773 -

und des Herrn Michael **G o t t f r i e d**,
geboren am 20. März 1969,

- ausgewiesen durch Vorlage seines gültigen Personalausweises Nr. 1622183966 -

sämtlichst geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

beglaubige ich.

Berlin, 13. Oktober 2005



Notar

Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO

Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I

15,00 €

Wegegebühr gem. § 58

15,00 €

Schreibauslagen §§ 136, 152

2,00 €

Postauslagen §§ 137, 152

4,32 €

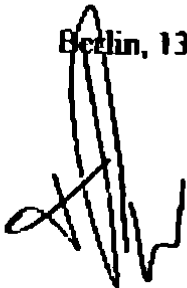
36,32 €

16 % Mehrwertsteuer

5,81 €

42,13 €

Berlin, 13. Oktober 2005



Notar

12
17

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dimitri R e m p e n

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit den Siegeln
des Notars

Bestätigt

5. In Berlin

6. am 17. Oktober 2005

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

8. unter Nr. 9101 a E - F. 4689/2005

9. Siegel

10. Unterschrift

Im Auftrage



(Holldorf)

Vorsitzender Richter am Landgericht

13

(11) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG:

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationaler Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. November 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/099151 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 215/20

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004277

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. April 2004 (22.04.2004)

(15) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
01 21 235,8 d. Mai 2003 (06.05.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHIEDUNG AKTIENGESELLSCHAFT
(DE/DE); Mühlentorweg 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): WEINMANN, Hilmar
(DE/DE); Heinrich-Hühns Strasse 72, 16548 Mittenbe
(DE); SCHNEIDER, Matthias (DE/DE); Oranienburger
Strasse 30, 10549 Berlin (DE); GUTTFRIED, Michael
(DE/DE); Paul-Rohrbaum Strasse 42, 10439 Berlin (DE).

(80) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AF, AG, AI,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PA,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): AR, AW,
CH, CM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), einseitiges (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
FR, GB, GR, HU, IL, IT, LC, MC, NL, PL, PT,
RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— nach internationalem Rechercheverfahren

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gesetze verwiesen.

WO 2004/099151 A1

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING THE PUREST RAC-1-(4-(2-HYDROXY-3-(5-QUINOLYLOXY)PROPYL)PIPERAZIN-1-YL)-2,2-DIPHENYLETHAN-1-ONE PUMARATE AND THE PUREST RAC-1-(4-(2-HYDROXY-3-(5-QUINOLYLOXY)PROPYL)PIPERAZIN-1-YL)-2,2-DIPHENYLETHAN-1-ONE PUMARATE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON REINSTEM RAC-1-(4-(2-HYDROXY-3-(5-QUINOLYLOXY)PROPYL)PIPERAZIN-1-YL)-2,2-DIPHENYLETHAN-1-ONE PUMARAT UND REINSTEM RAC-1-(4-(2-HYDROXY-3-(5-QUINOLYLOXY)PROPYL)PIPERAZIN-1-YL)-2,2-DIPHENYLETHAN-1-ONE

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing the purest rac-1-(4-(2-hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl)piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-one fumarate and the purest rac-1-(4-(2-hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl)piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-one fumarate with a purity of at least 99.55 %.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Herstellung von reinstem rac-1-(4-(2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl)piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-one Fumarat sowie rac-1-(4-(2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl)piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-one Fumarat in einer Reinheit von mindestens 99,55 % beschrieben.

11/19

Verfahren zur Herstellung von reinstem rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-one fumarat und reines
5 rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-one fumarat

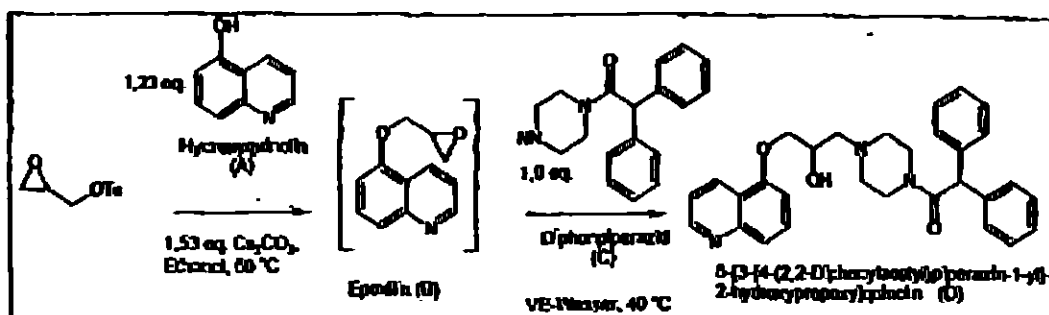
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von reinstem rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-one fumarat sowie rac-1-{4-[2-
10 Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-one fumarat
in einer Reinheit von mindestens 99,55%

Der Multi Drug Resistance Modulator rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-one fumarate, dessen Herstellung und Verwendung
15 als karzinostatisches Arzneimittel wird neben weiteren Derivaten dieser Verbindung in der EP 575890 beschrieben.

Nach dem in der EP 575890 beschriebenen Verfahren zur Herstellung von reinem rac-1-
20 {4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-one fumarate
wird zunächst durch Kopplung der beiden Bausteine Epoxilin (B) (5-(2,3-Epoxypropoxy)-quinolin) und Diphenpiperazid (C) (N-(2,2-Diphenylacetyl)piperazin) die freie Base 5-[3-(4-(2,2-Diphenylacetyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]quinolin als Rohprodukt isoliert.
Diese Umsetzung beinhaltet zwei Teilstufen. Zuerst wird das Epoxyolat mit Hydroxychinolin
25 (A) umgesetzt. Im zweiten Schritt wird das Epoxilin (B) (5-(2,3-Epoxypropoxy)-quinolin)
durch Diphenpiperazid (C) (N-(2,2-Diphenylacetyl)piperazin) geöffnet, es entsteht der sekundäre Alkohol (D). Diese Reaktion findet in Ethanol statt, Wasser katalysiert die Umsetzung. Die Aufarbeitung / Isolierung erfolgt dann durch Fällung aus Aceton/Wasser und Trocknung im Vakuum bei 60 °C.

30

Die Gesamtreaktion ergibt sich aus dem nachfolgenden Schema:



An die Isolierung der freien Base, die noch viele Verunreinigungen enthält (Reinheit des Rohproduktes typischerweise ca. 80 %), schließt sich im nächsten Schritt ein sehr aufwendiges Reinigungsverfahren an. Nach Aktivkohlebehandlung der freien Base und der Bildung des Fumarats in Methanol wird zur Aufreinigung erneut die freie Base durch Behandlung mit verdünnter Natronlauge hergestellt. Anschließend erfolgt als letzter Schritt die wiederholte Fumarat-Bildung. Die beiden Fumarat-Bildungen sind verfahrenstechnisch identisch und unterscheiden sich nur durch die Ansatzgröße (T. Suzuki et al., J. Med. Chem. (1997) 40, 2047)(JP 2000281853). Ausgehend von dem Rohprodukt freie Base beträgt die typische Laborausbeute für diese Reinigungssequenz 45 % der Theorie.

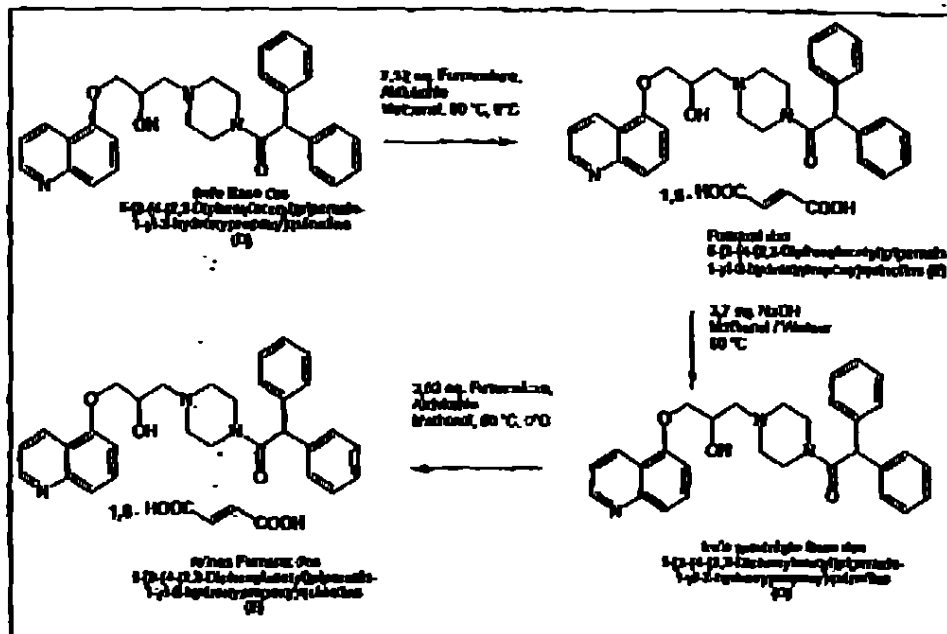
Nachteilig an diesem Verfahren ist dabei nicht nur die geringe Ausbeute (über 50 % Verlust auf der Endstufe), sondern auch die aufwendige technische Durchführung, die viele betriebliche Kapazitäten bindet und damit erhöhte Kosten verursacht. Besonders nachteilig ist dabei die extrem schlechte Filtrierbarkeit der freien Base, die teilweise über mehrere Wochen filtergetrocknet werden muss.

Trotz des hohen verfahrenstechnischen Aufwandes können nach diesem bekannten Verfahren die extrem hohen Reinheitsanforderungen an rac-1-[4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]piperazin-1-yl]-2,2-diphenylethan-1-one fumarat nicht immer völlig zufriedenstellend erreicht werden.

Ferner liefert das in der EP 575 890 beschriebenen Verfahren keine vernünftigen Ergebnisse beim Scale up.

2/21

Eine Übersicht über die einzelnen Reaktionen gibt das folgende Schema:



5

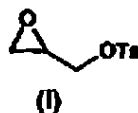
Es wurde nun gefunden, dass mit dem erfindungsgemässen Verfahren diese bekannten Nachteile überwunden werden können. Bei dem erfindungsgemässen Verfahren wird zunächst ebenfalls das Epoxidin (B) und Diphenylpiperazid (C) durch Öffnung des Epoxids gekoppelt. Anschließend wird jedoch nicht die freie Base (D) sondern nach Zugabe von fester Fumarsäure direkt das Fumaratsalz (E) als Rohprodukt isoliert.

10

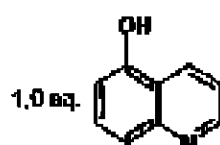
Gegenstand der Anmeldung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von reinstem rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-one fumarat, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man zunächst

15

a) ein Epoxytosylat der Struktur I



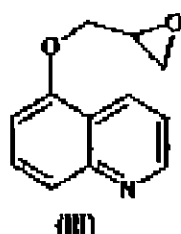
mit

22²²

b) 5-Hydroxyquinolin (II)

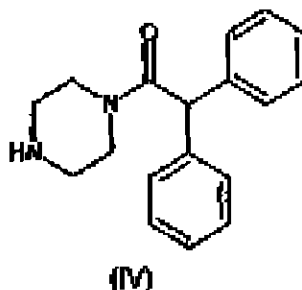
(II)

- 5 und Cäsiumcarbonat in einem geeigneten Lösungsmittel und bei geeigneter Temperatur zum 5-(2,3-Epoxypropoxy)-quinolin der Formel III

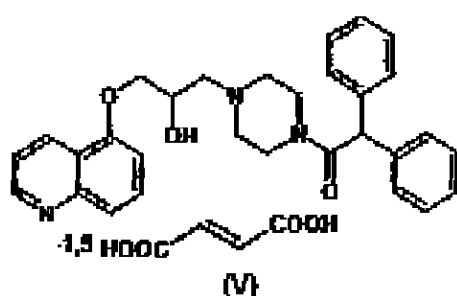


reagieren lässt, und anschliessend das 5-(2,3-Epoxypropoxy)-quinolin der Formel III

- 10 c) mit N-(2,2-Diphenylacetyl)piperazin der Formel IV



in einem geeigneten Lösungsmittel und bei geeigneter Temperatur unter anschliessender Zugabe fester Fumarsäure zum rohen rac-1-[4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl]-2,2-diphenylethan-1-on fumarat der Formel V

73²³

umsetzt und anschliessend

d) das so gebildete rohe rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-on fumarat (V) isoliert und in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Methylenchlorid gelöst wird, mit Aktivkohle behandelt wird und anschliessend über einen Druckfilter mit Kieselgel als Säulenmaterial filtriert wird, und das so gewonnene reine rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-on fumarat (V) aus einem geeigneten Alkohol kristallisiert wird.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 35 bis 60°C.

Geeignete Lösungsmittel sind z. B. Ketone, wie Aceton, Methyl-Isobutylketon etc., Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol etc., Amide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon etc.

Im Vergleich zu den bekannten Verfahren weist das über das erfindungsgemässe Verfahren isolierte rohe rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-on der Verfahrensstufe c) bereits eine dramatisch gesteigerte Reinheit von 80 – 98 % auf.

Der in Verfahrensstufe d) enthaltene Reinigungsschritt wird vorzugsweise in einem Lösungsmittelgemisch aus MeOH/MeCl₂ im Verhältnis 3:7, v/v durchgeführt.

Als Aktivkohle kommt vorzugsweise Norit SX Plus zur Anwendung.

Vorzugsweise beträgt die Kieselgel-Menge die 3fache Menge bezogen auf das Ausgangsmaterial.

M²⁴

Vorzugsweise beträgt die Temperatur bei der Kristallisation in Verfahrensstufe (d) 0 °C.

Die typische Laborausbeute für den Aufreinigungsschritt (d) beträgt 84 % der Theorie.

23
13

Herstellungsbekispiel

Herstellung von rac-1-[4-[2-Hydroxy-3-(8-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl]-2,2-diphenylethan-1-on fumarat

A) Unter Stickstoff werden 44,2 g 5-Hydroxy-quinolin und 151,9 g Cäsiumcarbonat mit 500 ml Aceton bei Raumtemperatur zusammen geben und für 30 Minuten bei 60 °C Badtemperatur gerührt.

- Bei 50 °C Innentemperatur werden 73,0 g 5-(2,3-Epoxypropoxy)-quinolin, gelöst in 163,3 g Dichlormethan, zugeben. Es wird zwei Stunden bei 50 °C nachgerührt. Der Ansatz wird bei 50 °C filtriert. Der Filterrückstand (anorganische Salze) wird mit 500 ml auf 50 °C angewärmtem Aceton nachgewaschen. Anschliessend werden 65,4 g N-(2,2-Diphenyl-acetyl)piperazin zugeben und bei einer Badtemperatur von 40 °C im Vakuum auf 374 g Endgewicht eingepengt. Es werden anschliessend 374 g VE-Wasser zugeben und 2 Stunden bei 40 °C gerührt. Danach werden 255 g Aceton und 201 g VE-Wasser zugeben. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur abgekühlt und es werden 89,1 g Fumarsäure in fester Form dazugegeben. Es wird 60 Minuten bei 60 °C Badtemperatur gerührt und anschließend 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Danach wird der Feststoff abgeaugt und mit 150 ml eiskaltem Methanol nachgewaschen. Der Filterrückstand wird bei 60 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 65 – 85 % der Theorie

- B) 66,0 g des so hergestellten rac-1-[4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl]-2,2-diphenylethan-1-on fumarats wurden unter Stickstoff und bei Raumtemperatur mit 5,0 g Aktivkohle, Norit SX plus, 672 ml Methanol und 1008 ml Dichlormethan versetzt. Die entstehende Suspension wird bei einer Badtemperatur von 75 °C auf Rückflußtemperatur erwärmen und 30 min am Rückfluß gehalten. Bei einer Innentemperatur von 40 °C geht rac-1-[4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl]-2,2-diphenylethan-1-on fumarat in Lösung. Anschliessend wird der Ansatz heiss über 300% Kieselgel filtriert und das Kieselgel mit 500 ml einer Mischung aus 168 ml Methanol und 382 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur RT nachgewaschen. Die Lösung wird bei

26²⁶

einer Badtemperatur von 40°C und einem Anfangsvakuum von 400 mbar auf ein Endvolumen von 517 ml eingeeht. Das Endvakuum beträgt 350 mbar. Das abdestillierte Volumen entspricht etwa der Volumendifferenz (ca. 1,7 l). Es werden 404 ml Methanol zugegeben, so daß ein Endvolumen von 921 ml erreicht wird. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, wobei das Produkt ausfällt. Die entstehende Suspension wird 2 Stunden bei 0°C gerührt und anschließend über ein Papierfilter filtriert. Der Filterrückstand wird mit 66,0 ml eiskaltem Methanol gewaschen. Der Filterrückstand wird bei 60 °C und im Vakuum bei 100 mbar 10 Stunden getrocknet.

■ Ausbeute (unkorr.): 47,29 g (84,45 % v.E.)

Reinheit : 99,65 % (HPLC, 100 % Methode)

21.8

Vergleich des Literaturbekannten mit dem erfindungsgemässen Reinigungs- verfahren

	Literaturbkanntes Reinigungsverfahren	Erfindungsgemässes Reinigungsverfahren
Gesamtausbeute der Synthese über alle Stufen	28 % der Theorie	43 % der Theorie,
Reinheit (HPLC, 100 % Methode)	98,84 %, mehrere VU über 0,1 %	99,56 – 99,89 %, keine VU über 0,1 %
Technischer Aufwand	Hoch, mehrere Zwischensollungen sind erforderlich, ferner extrem schlechte Filtrierbarkeit	Deutlich reduzierter Zeitbedarf im Betrieb durch einfachere technische Durchführbarkeit.

5 VU= Verunreinigung

Aus den Ergebnissen ist ersichtlich, dass die Gesamtausbeute an rac-1-[4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl]-2,2-diphenylethan-1-on fumarat (V) um mehr als 50 % gesteigert werden kann.

10

Aus den Ergebnissen ist auch ersichtlich, dass mit dem erfindungsgemässen Verfahren die erforderlichen extrem hohen Reinheiten erreicht werden können, wobei der technische Aufwand gleichzeitig stark reduziert werden konnte. Ferner ist zu bemerken, dass die Verunreinigungen (VU) 1 – 4, die während der Umsetzung gebildet werden, vollständig

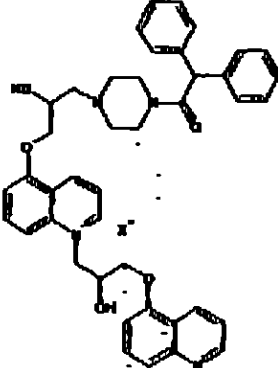
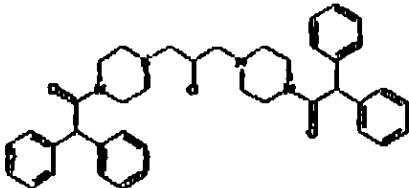
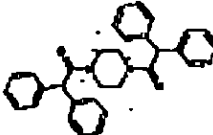
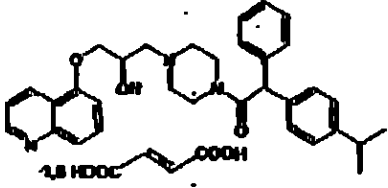
15

vermieden werden können.

Ein Vergleich von Chargen die nach dem bekannten Verfahren, als auch nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt worden sind, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

20

7828

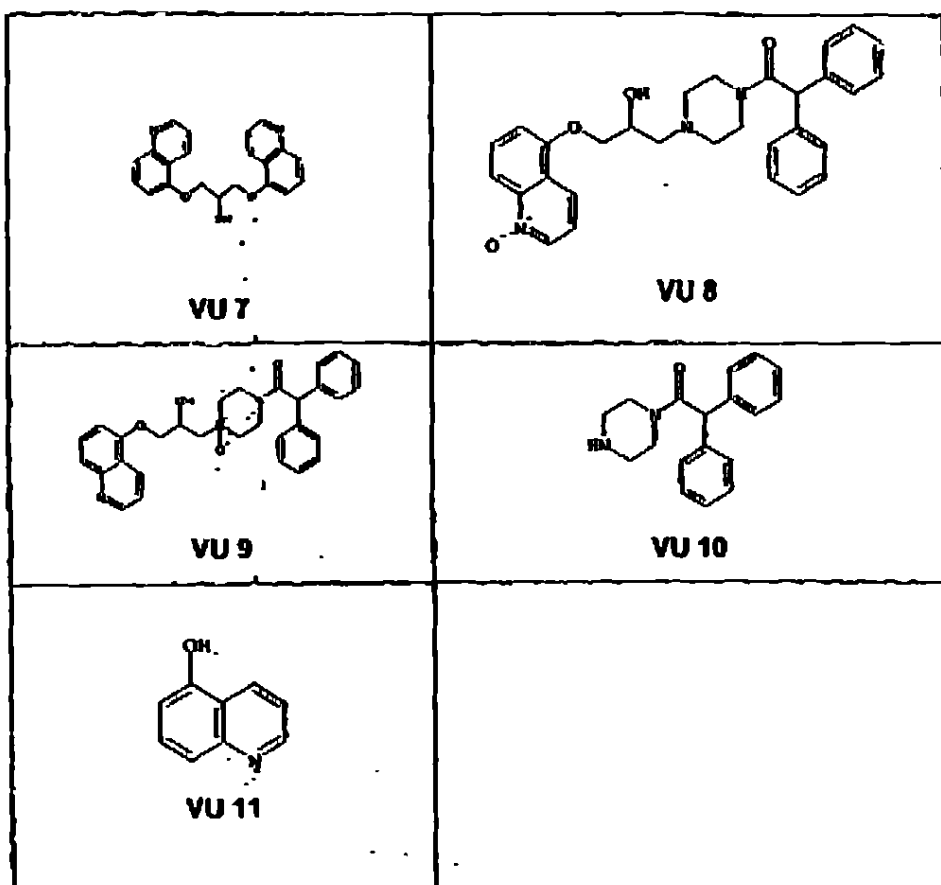
Verunreinigung (VU)	Bekanntes Verfahren	Erfindungs- gemässes Verfahren
VU 1 	0.80 %	n. d.
VU 2 	0.44 %	n. d.
VU 3 	0.08 %	n. d.
VU 4 	0.11 %	n. d.
VU 5 Struktur nicht bekannt	< 0,1 % *)	0,01 % *)
VU 6 	< 0,1 % *)	0,02 % *)
Reinheit	99,54 %	99,84 %

n. d. = nicht detektierbar, da unter Detektionslimit

*) abhängig von der Reinheit der Kaufware (Edukte): Falls im Edukt mit < 0,2 % enthalten.

29
jel

Weitere Verunreinigungen, die während der Synthese gebildet werden und ebenfalls durch das erfindungsgemäße Verfahren effektiv entfernt werden:



5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch rac-1-(4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-on fumarat in einer Reinheit von mehr als 98,54 %.

10

Weiterhin Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch rac-1-(4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-on fumarat in einer Reinheit von mindestens 98,55 %, besonders in einer Reinheit von mindestens 99,55 %, insbesondere in einer Reinheit von mindestens 99,85% sowie in einer Reinheit von mindestens 99,84 %.

15

30
24

Das erfindungsgemässe Verfahren eignet sich insbesondere zur Herstellung von rac-1-(4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-on fumarat in verfahrenstechnischer Grösse. So kann mit diesem Verfahren rac-1-(4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-on fumarat erstmals in Mengen von
5 mehr als 1000 g in der beschriebenen Reinheit hergestellt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch rac-1-(4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-on fumarat, das als Verunreinigung weniger als 0,1%, vorzugsweise weniger als 0,01 % an mindestens einer der Einzelverunreinigung
10 (VU 1 - VU 11) umfasst.

Mit herkömmlichen Aufreinigungsverfahren, wie Chromatographie, Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC), Ionenaustauscher, etc., lässt sich rac-1-(4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-on fumarat nicht in der
15 erfindungsgemässen Reinheit herstellen.

31³¹

Patentanprüfungs

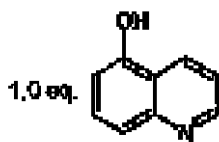
1. Verfahren zur Herstellung von reinstem rac-1-[4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-
 5 piperazin-1-yl]-2,2-diphenylethan-1-one fumarat, dadurch gekennzeichnet, dass man
 zunächst

a) ein Epoxysystem der Struktur I



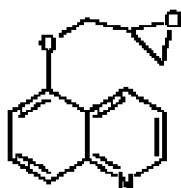
mit

b) 5-Hydroxyquinolin (II)



(II)

und Calciumcarbonat in einem geeigneten Lösungsmittel und bei geeigneter
 Temperatur zum 8-(2,3-Epoxypropoxy)-quinolin der Formel III



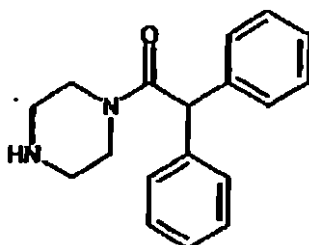
(III)

reagieren lässt, und anschließend das 5-(2,3-Epoxypropoxy)-quinolin der Formel III

BERICHTIGTES BLATT (REGEL 91) ISA/EP

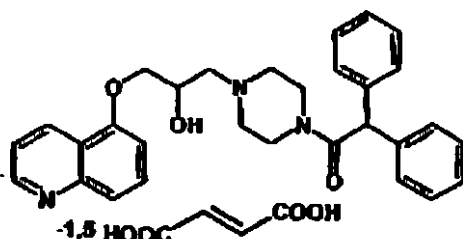
3232

- c) mit N-(2,2-Diphenylacetyl)piperazin der Formel IV



(IV)

In einem geeigneten Lösungsmittel und bei geeigneter Temperatur unter anschließender Zugabe fester Fumarsäure zum rohen rac-1-(4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-on fumarat der Formel V



(V)

umsetzt und anschließend

- d) das so gebildete rohe rac-1-(4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-on fumarat (V) isoliert und in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Methylenchlorid gelöst wird, mit Aktivkohle behandelt wird und anschließend über einen Druckfilter mit Kieselsol als Säulenmaterial filtriert wird, und das so gewonnene reine rac-1-(4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl)-2,2-diphenylethan-1-on fumarat (V) aus einem geeigneten Alkohol kristallisiert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel Aceton zur Anwendung kommt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Temperaturbereich von 35 bis 60°C durchgeführt wird.

3333

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Kieselgel-Menge die 3fache Menge bezogen auf das Ausgangsmaterial ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur bei der Kristallisation in Verfahrensstufe (d) 0 °C beträgt.
6. rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-on fumarat in einer Reinheit von mehr als 98,54 %.
7. rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-on fumarat in einer Reinheit von mindestens 98,56 %.
8. rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-on fumarat in einer Reinheit von mindestens 98,55 %.
9. rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-on fumarat in einer Reinheit von mindestens 99,86%.
10. rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-on fumarat in einer Reinheit von mindestens 99,84 %.
11. rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-on fumarat gemäß den Ansprüchen 6 bis 10 in einer Menge von mehr als 1000 g.
12. rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-on fumarat gemäß den Ansprüchen 6 bis 10, das als Verunreinigung weniger als 0,1% an mindestens einer der Einzelverunreinigung (VU 1 - VU 11) umfasst.
13. rac-1-{4-[2-Hydroxy-3-(5-quinolyloxy)propyl]-piperazin-1-yl}-2,2-diphenylethan-1-on fumarat gemäß den Ansprüchen 6 bis 10, das als Verunreinigung weniger als 0,01% an mindestens einer der Einzelverunreinigung (VU 1 - VU 11) umfasst.



**Erfindernennung
Designation of Inventor
Désignation de l'inventeur**

Das Antragsformular ist nicht allein der Erfinder zu überreichen /
The application form is not to be handed in by the inventor alone /
Le formulaire de demande n'est pas à remettre au seul inventeur

Anmeldungsnummer oder, falls noch nicht bekannt, Bezeichnung der Erfindung
Application No. or, if not yet known, title of the invention
N° de la demande ou, s'il n'est pas encore connu, titre de l'invention :

PCT/EP04/04277

(zeichnet das Antragsformular ab) /
Approuvé (a été approuvé) /
Relevé (a été relevé) /
Il est (a été) /
Il est (a été) /
Il est (a été) /

53024AEP

In Sachen der obenbeschriebenen europäischen Patentsanmeldung nimmt Inventur der (des) Unterzeichnenden
In respect of the above European patent application I (we), the undersigned
En ce qui concerne la demande de brevet européen susmentionnée, je(s) soussigné(s)

Schering Aktiengesellschaft
Miltienstraße 178
13353 Berlin
Germany

EPO - DG 1

27.07.2005

(44)

als Erfinder:
as hereby designated as inventor(s):
als (qualité) en tant qu'inventeur(s):

WEINMANN, Wilmar, Heinrich-Heine-Str. 72, 18548 Glinick/Nordbahn, DE
SCHNEIDER, Matthias, Oranienburger Str. 30, 10589 Berlin, DE
GOTTFRIED, Michael, Paul-Roberson-Str. 42, 10439 Berlin, DE

☐ We have Inventors also auf einem gesonderten Blatt angegeben. / Additional inventors indicated on supplementary sheet /
D'autres inventeurs sont mentionnés sur une feuille supplémentaire

Der (Die) Anmelder hat (haben) das Recht auf das europäische Patent erlangt.
The applicant has (have) acquired the right to the European patent.
Le(s) demandeur(s) a (ont) acquis le droit au brevet européen.

☐ gemäß Vertrag vom
by an agreement dated
en vertu du contrat passé le

☒ als Arbeitgeber
as employer(s)
en qualité d'employeur(s)

☐ durch Erfindung
as inventor(s) in 12b
par découverte

Ort/Place/Lieu: Berlin

Datum/Date: 2005-07-25

Unterschrift der (der) Anmelder(s) oder Vertreter(s)
Signature(s) of applicant(s) or representative(s)
Signature(s) du (des) demandeur(s) ou de (des) mandataire(s)

Schering Aktiengesellschaft

Dr. Köstrucha

M. Olenberg
Olenberg

Corporate Patents

Bitte das Antragsformular an den Druckerei (Druckerei) übergeben. Bei telefonischer Bestellung bitte die Druckerei (Druckerei) anrufen. /
Please pass the application form to the printer (printer). In the case of telephone order, please call the printer (printer).
Le formulaire de demande doit être remis à l'imprimeur (l'imprimeur). En cas de commande téléphonique, il faut appeler l'imprimeur (l'imprimeur).

Folgende Seite (Folgende) / Folgende un(s) / Le texte des annexes figure au verso.

EP/EPO/CEP Form 1002 3704

Bitte wenden / P.E.O. / I.S.V.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/004277

2535

A. CLASSIFICATION OF THE INVENTION

IPC 7 C07D215/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. RELEVANT SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than criterion: documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (names of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 13, 5 February 2001 (2001-02-05) - & JP 2000 281653 A (MITSUI CHEMICALS INC), 10 October 2000 (2000-10-10) cited in the application abstract	1-5
X	example 1 ----- -/-	6-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "I" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)
- "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other event
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention amongst the considered material or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

7 July 2004

Date of issuing of the International search report

15/07/2004

Rules and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1600, 4800 The Hague
NL - 2200 HH (The Hague)
Tel: (+31-70) 340-3400, Th. 31 661 600 01
Fax: (+31-70) 340-3000

Authorized officer

Worth, C

Form PCT/ISA/210 (based on the 1997 PCT)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/004277

3636

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Referred to claim No.
A	TSUNEJI SUZUKI ET AL: "Structure-Activity Relationship of Newly Synthesized Quinoline Derivatives for Reversal of Multidrug Resistance in Cancer" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 40, no. 13, 1997, pages 2047-2052, XP000926067 ISSN: 0022-2623 cited in the application Methode B(i)-(iii) Methode B(iii)	1-5
X		6-12
A	EP 0 575 890 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 29 December 1993 (1993-12-29) cited in the application example 1	1-5
X	example 1c	6-12
A	EP 0 363 212 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 11 April 1990 (1990-04-11) example 16	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/004277

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2000281653	A	10-10-2000	NONE
EP 0575890	A	29-12-1993	JP 3076672 B2 14-08-2000 JP 6001768 A 11-01-1994 CN 1083476 A .B 09-03-1994 DE 69320875 D1 15-10-1998 DE 69320875 T2 08-04-1999 EP 0575890 A1 29-12-1993 US 5434155 A 18-07-1995
EP 0363212	A	11-04-1990	DE 68920394 D1 16-02-1995 DE 68920394 T2 11-06-1995 EP 0363212 A2 11-04-1990 JP 1967501 C 18-09-1995 JP 3101662 A 26-04-1991 JP 6099399 B 07-12-1994 KR 9109199 B1 04-11-1991 US 5405843 A 11-04-1995 US 5112817 A 12-05-1992 US 5204348 A 20-04-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkommen
PCT/EP2004/004277

28 39

A. KLAUFIZIPALNO ODB ANMELDONOSOBENITANDOS
IPK 7 C07D215/20

Nach der internationalen Prioritätsfunktion (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE BEGRIFFE

Recherchierte Medizintechnik (Körperstrukturen und Körperfunktionsbereiche)
IPK 7 C07D

Recherchierte oder nicht zum Wirtschaftsprüfung gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die internationalen Qualitätskriterien fallen

Während der internationalen Recherche benutzte elektronische Datenbanken (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchkriterien)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESSENTLICH ANZUEHNENDE UNTERLAGEN

Kategorie	Bearbeitung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Tabelle C verwendeten Teile	Dat. Anzeigeb. Nr.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 2000, Nr. 13, 5. Februar 2001 (2001-02-05) -& JP 2000 281653 A (MITSUI CHEMICALS INC), 10. Oktober 2000 (2000-10-10) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1-6
X	Beispiel 1 -/-	6-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind die Fortsetzung von Feld C zu enthalten

☒ Bitte Anhang Patentzitate

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

* A* Veröffentlichung, die der allgemeinen Öffentlichkeit zugänglich ist, aber nicht als Erfindung betrachtet werden kann

* E* älteres Dokument, das jedoch erst nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht wurde ist

* F* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch anzuerkennen zu lassen, aber durch die eine Veröffentlichung eines Erfinders im Forschungsbericht geschehen Veröffentlichung belegt werden soll oder die von einem anderen Erfinders (Name angegeben ist) (wie angegeben)

* G* Veröffentlichung, die sich auf eine andere Offenbarung, die eine Erfindung, die Anstellung von anderen Maßnahmen bezieht

* H* Veröffentlichung, die von einem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht wurde ist

* I* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht wurde ist und mit der Anmeldung nicht in Einklang ist, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugehörigen Standes der Technik oder der in der Anmeldung liegenden Erfindung beiträgt

* J* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die besondere Bedeutung hat und aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder nicht erfindungsfähig betrachtet werden kann

* K* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die besondere Bedeutung hat und als aus der Offenbarung der Erfindung hervorgeht, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Veröffentlichung für einen Fachmann nachvollziehbar ist

* L* Veröffentlichung, die Mitglied der internationalen Recherche ist

Datum der Annahme der internationalen Recherche

7. Juli 2004

Abgeschlossen der internationalen Recherchepunkte

15/07/2004

Name und Position der internationalen Recherchebehörde
Europäische Patentamt, P.B. 6000 Patentreise 2
M. - 2000 NY 01001
Tel. (+31-70) 340-0000, Fax (+31-70) 340-0000

Benachteiligter Beauftragter

Wörth, C

Formular PCT/EP2004/004277 (Seite 1 von 2)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP2004/G04277

In: Fachstellenbezeichnung angeführte Fachstellenbezeichnung		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Famg(Inzelle)		Datum der Veröffentlichung
JP 2000281663	A	10-10-2000	KEINE		
EP 0575890	A	29-12-1993	JP	3876672 B2	14-08-2006
			JP	6001768 A	11-01-1994
			CN	1683476 A ,B	09-03-1994
			DE	69320875 01	25-10-1998
			DE	69320875 T2	08-04-1999
			EP	0575890 A1	29-12-1993
			US	5434166 A	18-07-1995
EP 0363212	A	11-04-1990	DE	68920394 B1	16-02-1995
			DE	68920394 T2	11-05-1995
			EP	0363212 A2	11-04-1990
			EP	1967501 C	18-09-1995
			JP	3161662 A	26-04-1991
			JP	6099399 B	07-12-1994
			KR	9109190 B1	04-11-1991
			US	5455843 A	11-04-1995
			US	6112817 A	12-05-1992
			US	5204348 A	20-04-1993

1 41
H1

- (12) Publicación de la solicitud internacional bajo PCT
(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
(43) Fecha de publicación internacional : 18 de noviembre de 2004 (18.11.2004)
(10) Número de publicación internacional: WO 2004/099151 A1
-

- (61) Clasificación Internacional de patentes: C07D 215/20
23/00, G01N 33/533, 33/38
(21) Número de solicitud internacional: PCT/EP2004/004277
(22) Fecha de presentación internacional: 15 de marzo de 2004 (15.03.2004)
(25) Idioma de la presentación: alemán
(26) Idioma de la publicación: alemán
(30) Antecedentes de prioridad: 103 21 268.8 del 6 de mayo de 2003 (06.05.2003)
DE
(71) Solicitante para todos los estados designados excepto E.E.UU.: SCHERING
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
(72) Inventores: a
(75) Inventores/Solicitantes (solo para los EE.UU.: WEINMANN, Hilmar [DE/DE],
Heinrich-Helne-Strasse 72, 18548 Glenicke (DE). SCHNEIDER, Matthias
[DE/DE]; Osnabrücker Strasse 30, 10589 Berlin (DE). GOTTFRIED, Michael
[DE/DE]; Paul-Robeson Strasse 42, 10439 Berlin (DE).
(61) Estados designados (a menos que se indique de otro modo, para cada tipo de
protección nacional obtenible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(64) Estados designados (a menos que se indique de otro modo, para cada tipo de
protección nacional obtenible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el Informe de búsqueda internacional

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes and Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

-
- (54) Título: Procedimiento para preparar fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona purísimo y fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona purísimo
(57) Resumen: La invención se refiere a un procedimiento para preparar fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona purísimo y fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona purísimo con una pureza de por lo menos 98,55%.

42
28/2

Procedimiento para preparar fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona purísimo y fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona purísimo

La invención se refiere a un procedimiento para preparar fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona purísimo, así como fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona con una pureza de al menos el 99,55 %.

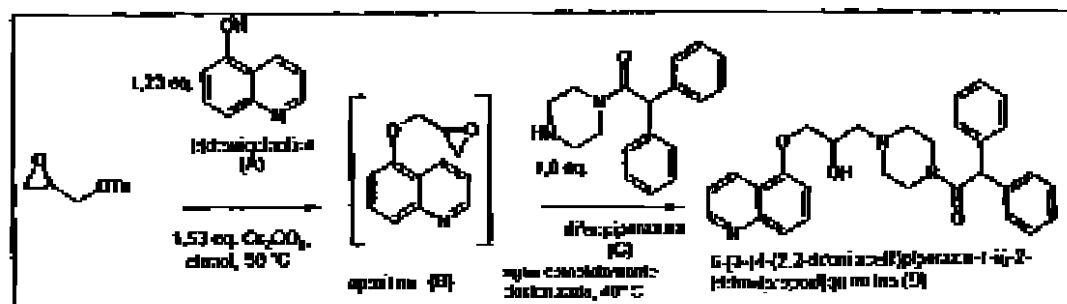
El modulador de resistencia multifármaco fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona, su preparación y su uso como medicamento carcinostático se describe en el documento EP 575896, junto a otros derivados de este compuesto.

Según el procedimiento descrito en el documento EP 575890 para preparar fumaratos de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona puros, primero se aísla por acoplamiento de ambos componentes apoxilina (B) (5-(2,3-epoxipropoxi)quinolina) y difenilpiperazida (C) (N-(2,2-difenilacetil)piperazina) la base libre 5-[3-(4-(2,2-difenilacetil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropoxi]quinolina como producto bruto. Esta reacción contiene dos subetapas. Primero se hace reaccionar el epoxilato con

3 43
JEB

hidroxiquinolina (A). En la segunda etapa se abre la epoxilina (B) (5-(2,2-epoxipropoxi)-quinolina) por medio de difenilpiperazida (C) (N-(2,2-difenilacetil)piperazina), se produce el alcohol secundario (D). Esta reacción se lleva a cabo en etanol, el agua cataliza la reacción. La elaboración / el aislamiento se produce luego por precipitación de acetona/agua y secado al vacío a 60° C.

La reacción completa resulta del siguiente esquema:



Al aislamiento de la base libre que aún contiene muchas impurezas (pureza del producto bruto típicamente de alrededor del 80 %), le sigue en la próxima etapa un procedimiento de purificación muy costoso. Después del tratamiento con carbón activado de la base libre y la formación del fumarato en metanol se prepara nuevamente la base libre para la purificación por tratamiento con hidróxido de sodio diluido. Luego sigue como próxima etapa la repetida formación de fumarato. Las dos formaciones de fumarato son idénticas en cuanto a la técnica de procedimiento y se distinguen sola-

44
HJ

mente por el tamaño de la preparación (T. Suzuki et al., J. Med. Chem. (1997) 40, 2047) (documento JP 2000281653). Partiendo del producto bruto, la base libre tiene el rendimiento típico de laboratorio para esta secuencia de purificación de 45 % del teórico.

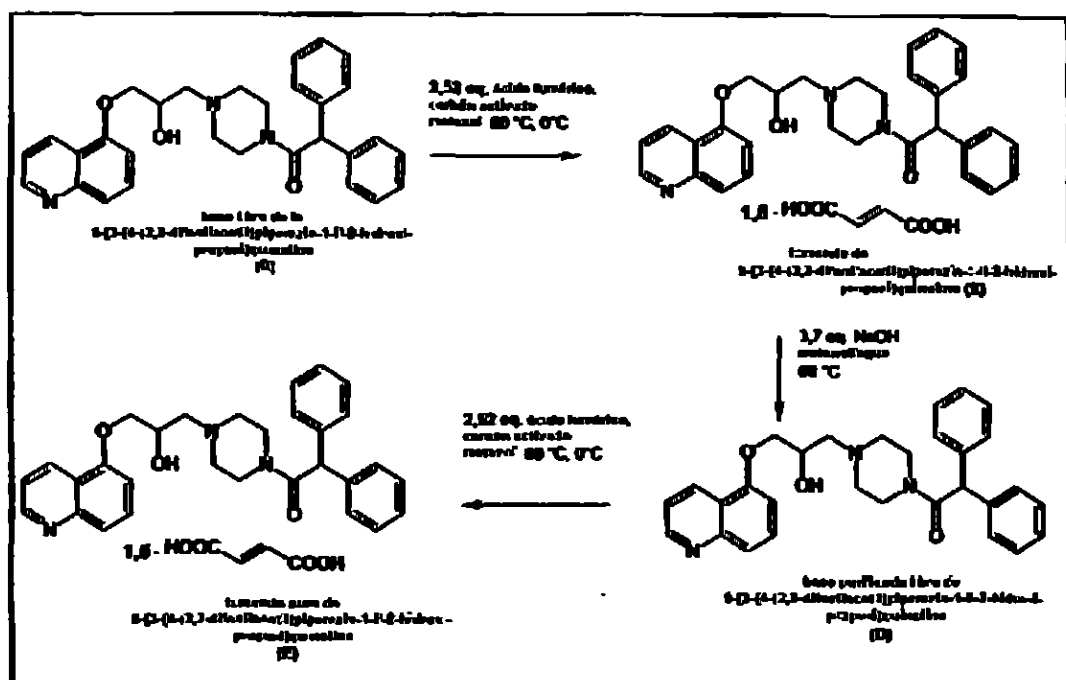
En este procedimiento es desventajoso no sólo el bajo rendimiento (más del 50 % de pérdida en la etapa final), sino también la costosa realización técnica que limita muchas capacidades operativas, ocasionando de esta manera elevados costos. Aquí es desventajosa en especial la filtrabilidad extremadamente baja de la base libre que debe ser secada por filtrado parcialmente durante varias semanas.

A pesar del elevado gasto en técnicas de procedimiento, según este método conocido no siempre puedan lograrse con total satisfacción los requerimientos extremadamente altos de fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quincliloxi)propil]piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona.

Además, el procedimiento descrito en el documento EP 575 890 no proporciona resultados razonables en el scale up.

El siguiente esquema brinda una síntesis de cada una de las reacciones:

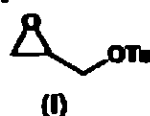
45
115



Ahora se halló que, con el procedimiento según la invención, se pueden superar estas conocidas desventajas. En el procedimiento según la invención también se acoplan primero la epoxilina (B) y la difenpiperazida (C) por apertura del epóxido. Pero luego no se aísla la base libre (D), sino tras la adición de ácido fumárico sólido, se aísla directamente la sal de fumarato (E) como producto bruto.

De esta manera, es objeto de la solicitud un procedimiento para preparar fumarato de rac-1-[4-[2-hidroxi-3-(5-quinoxiloxi)propil]-piperazina-1-il]-2,2-difeniletan-1-ona purísimo que se caracteriza porque primero

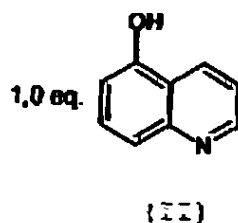
a) se hace reaccionar un epoxisilato de la estructura I



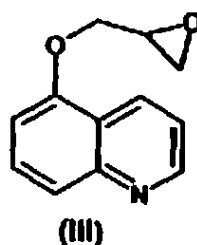
6 y 6
Ht

con

b) 5-hidroxiquinolina (II)

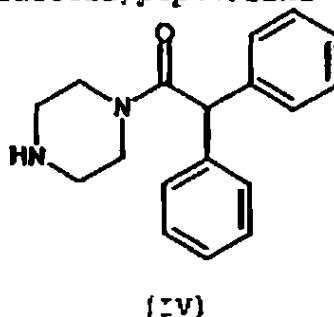


y carbonato de cesio en un solvente apropiado y a una temperatura apropiada para formar una 5-(2,3-epoxipropoxi)-quinolina de la fórmula III



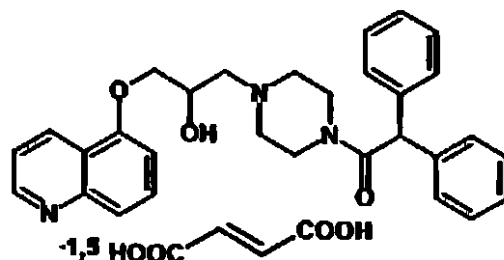
y luego se hace reaccionar la 5-(2,3-epoxipropoxi)-quinolina de la fórmula III

c) con N-(2,2-difenilacetil)piperazina de la fórmula IV



en un solvente apropiado y a una temperatura apropiada con posterior adición de ácido fumárico sólido para formar fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinotileoxi)propil]-piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona bruto de la fórmula V

3 47
HJ



(V)

y luego

d) se aísla el fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona (VI) bruto formado de esta manera y se disuelve en una mezcla de solventes de metanol y cloruro de metileno, se trata con carbón activado y luego se filtra sobre un filtro a presión con gel de sílice como material de columna y se cristaliza el fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-di-feniletan-1-ona puro (V) obtenido de esta manera en un alcohol apropiado.

La reacción se lleva a cabo, preferentemente, en un intervalo de temperaturas de 35 a 60° C.

Los solventes apropiados son, p.ej., cetonas tales como acetona, metil-isobutilcetona, etc., alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, etc., amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona, etc.

En comparación con los procedimientos conocidos, la rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-di-feniletan-1-ona bruta de la etapa de procedimiento c) aislada por medio del procedimiento según la invención ya

43
2/8

presenta una pureza dramáticamente incrementada del 90-96 %.

La etapa de purificación contenida en la etapa de procedimiento c) se realiza preferentemente en una mezcla de solventes de MeOH/MeCl₂ en la relación 3:7, v:v.

Como carbón activado se aplica preferentemente, Norit 3X Plus.

Con preferencia, la cantidad de gel de sílica es del triple respecto del material de partida.

Con preferencia, la temperatura en la cristalización en la etapa de procedimiento (d) es 0°C.

El rendimiento típico de laboratorio para la etapa de purificación (d) es del 84 % del teórico.

Ejemplo de preparación

Preparación de fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona

A) Bajo nitrógeno se reúnen 44,2 g de 5-hidroxi-quinolina y 151,9 g de carbonato de cesio con 560 ml de acetona a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos a 60°C de temperatura del baño.

A 50°C de temperatura interna se agregan 73,0 g de 5-(2,3-epoxipropoxi)-quinolina, disueltos en 153,3 g de diclorometano. Se agita durante dos horas a 50°C. La preparación se filtra a 50°C. El residuo que queda en el filtro (sales inorgánicas) se lava posteriormente con 560 ml de acetona enfriada a 50°C. Luego se agregan 85,4 g de N-(2,2-difenil-

549
H9

acetil)piperazina y se concentra a una temperatura del baño de 40°C al vacío hasta 374 g de peso final. Posteriormente se adicionan 374 g de agua completamente desionizada y se agita durante 2 horas a 40°C. Luego se agregan 255 g de acetona y 201 g de agua completamente desionizada. La preparación se enfría hasta temperatura ambiente y se agregan 69,1 g de ácido fumárico en forma sólida. Se agita durante 60 minutos a 60°C de temperatura del baño y luego durante 2 horas a 6°C. A continuación se filtra el sólido por succión y se lava con 150 ml de metanol helado. El residuo que queda en el filtro se seca a 60°C al vacío.

Rendimiento: 65 - 65 % del teórico

B) Se mezclan 56,0 g del fumarato de rac-1-[4-(2-hidroxi-3-(5-quincliloxi)propil)-piperazin-1-il]-2,2-difeniletanolona preparado de esta manera bajo nitrógeno y a temperatura ambiente con 5,6 g de carbón activado, Norit SX Plus, 672 ml de metanol y 1008 ml de diclorometano. La suspensión producida se calienta a una temperatura del baño de 75°C hasta temperatura de reflujo y se mantiene durante 30 min a reflujo. A una temperatura interna de 40°C se solubiliza el fumarato de rac-1-[4-(2-hidroxi-3-(5-quincliloxi)propil)-piperazin-1-il]-2,2-difeniletanolona. Luego se filtra en caliente la preparación sobre 100 g de gel de sílice y posteriormente se lava el gel de sílice con 560 ml de una mezcla de 169 ml de metanol y 392 ml de diclorometano a temperatura ambiente.

10
 1050

La solución se concentra a una temperatura del baño de 40°C y un vacío inicial de 400 mbar hasta un volumen final de 517 ml. El vacío final es de 350 mbar. El volumen destilado equivale aproximadamente a la diferencia de volúmenes (aproximadamente 1,7 l). Se agregan 464 ml de metanol, de modo que se alcanza un volumen final de 921 ml. La solución se enfría hasta 0°C, precipitándose el producto. La suspensión producida se agita durante 2 horas a 0°C y luego se filtra sobre un filtro de papel. El residuo que queda en el filtro se lava con 56,9 ml de metanol helado. El residuo del filtro se seca a 50° C y al vacío a 100 mbar durante 10 horas.

Rendimiento (sin corr.): 47,29 g (84,45 % de producto final)

Pureza: 99,65 % (HPLC, 100 % del método)

Comparación del procedimiento de purificación conocido en la bibliografía con el procedimiento según la invención

	Procedimiento de purificación conocido en la bibliografía	Procedimiento de purificación según la invención
Rendimiento general de la síntesis en todas las etapas	28 % del teórico	43 % del teórico
Pureza (HPLC, 100 % del método)	98,54 %, varias imp. superiores al 0,1 %	99,55-99,89 %, ninguna imp. superior a 0,1 %

51

Gasto técnico	Alto, se requieren varios aislamientos intermedios, además filtrabilidad extremadamente baja	Demanda de tiempo claramente reducida en la práctica por posibilidad de realización técnica más sencilla
---------------	--	--

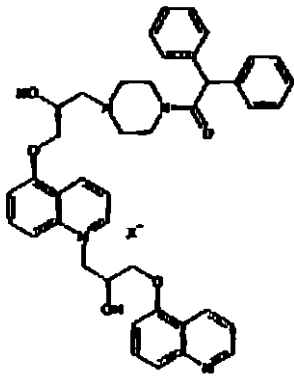
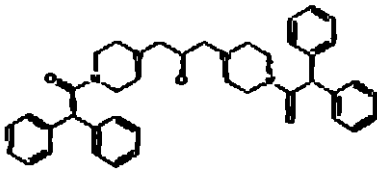
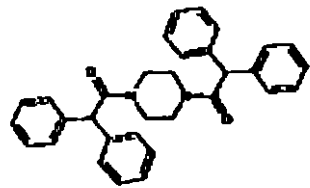
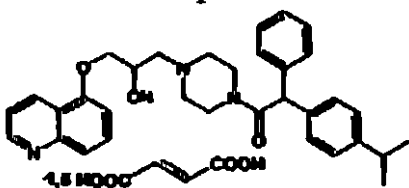
imp. = impureza

De los resultados resulta evidente que el rendimiento total de fuxarato de rac-1-[4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)-propil]-piperazin-1-il]-2,2-difeniletan-1-ona (V) puede incrementarse en más del 50 %.

De los resultados también resulta evidente que con el procedimiento según la invención se pueden lograr las puras requeridas extremadamente altas, pudiendo reducirse al mismo tiempo fuertemente el gasto técnico. Además, debe subrayarse que pudieron evitarse completamente las impurezas (imp.) 1-4 que se producen durante la reacción.

En la siguiente tabla se detalla una comparación de lotes que se prepararon según el procedimiento conocido y según el procedimiento de acuerdo con la invención.

Impureza (imp.)	Procedimiento conocido	Procedimiento según la invención
Imp. 1 	0,80 %	n. d.
Imp. 2	0,44 %	n. d.

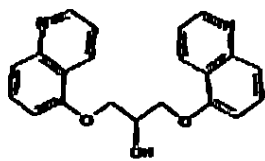
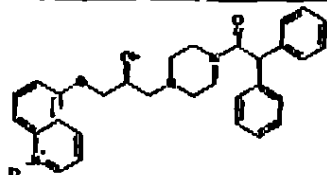
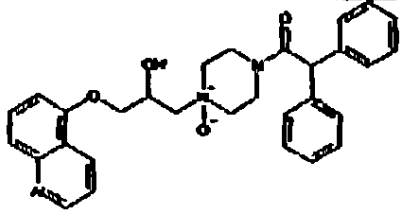
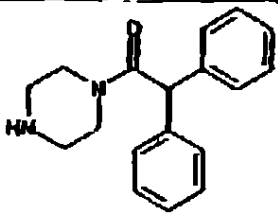
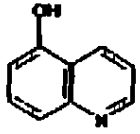
		
Imp. 3	0,08 %	n. d.
		
Imp. 4	0,11 %	n. d.
		
Imp. 5 Estructura no conocida	< 0,1 %*)	0,01 %)
		
Imp. 6	< 0,1 %*)	0,02 %)
Pureza	98,54 %	99,84 %

n. d. = no detectable, por estar por debajo del límite de detección

*) dependiente de la pureza de la mercadería comprada (eductos): en caso de que esté contenida en el educto con <0,2 %.

13
2
13
5

Otras impurezas que se forman durante la síntesis y que asimismo se eliminan de modo efectivo mediante el procedimiento según la invención:

 Imp. 7	 Imp. 8
 Imp. 9	 Imp. 10
 Imp. 11	

De esta manera, también es objeto de la presente invención el fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona con una pureza de más del 99,54 %.

También es objeto de la presente invención el fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona con una pureza de al menos el 98,55 %, preferentemente con una pureza de al menos el 99,55

%, especialmente con una pureza de al menos el 99,65 %, así como con una pureza de al menos el 99,84 %.

El procedimiento según la invención es apropiado en especial para preparar fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona en escala técnica. De esta manera, con este procedimiento se puede preparar por primera vez fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona en cantidades de más de 1000 g con la pureza descrita.

También es objeto de la presente invención el fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona que comprenda como impureza menos del 0,1 %, preferentemente menos del 0,01 % en al menos una de las impurezas individuales (imp. 1 - imp. 11).

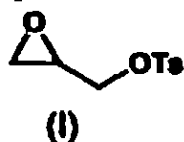
Con procedimientos de purificación usuales tales como cromatografía, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), intercambiador iónico, etc., no se puede preparar fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)-propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona con la pureza conforme a la invención.

REIVINDICACIONES

Descripta que ha sido la naturaleza de la presente invención y la manera de llevarla a la práctica, se declara que lo que se reivindica como de propiedad exclusiva e invención del solicitante es:

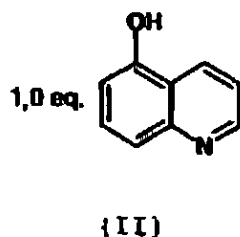
1. Procedimiento para preparar fumarato de rac-1-{4-(2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil)-piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona purísimo, caracterizado porque primero

a) se hace reaccionar un epoxisilato de la estructura I

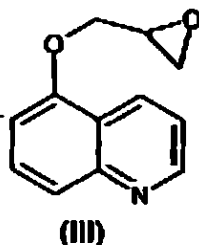


con

b) 5-hidroxiquinolina (II)



y carbonato de cesio en un solvente apropiado y a una temperatura apropiada para formar una 5-(2,3-epoxipropoxi)-quinolina de la fórmula III

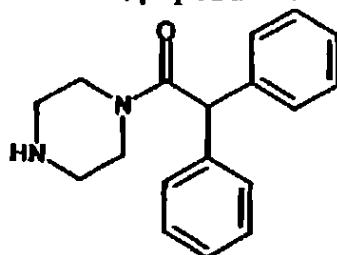


y luego se hace reaccionar la 5-(2,3-epoxipropoxi)-quinolina

re 56
56

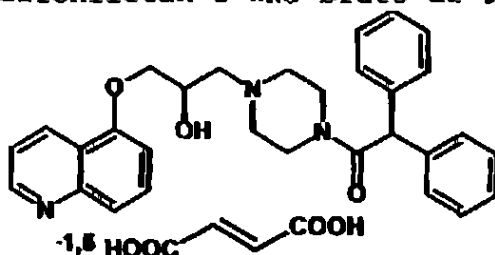
de la fórmula III

c) con N-(2,2-difenilacetil)piperazina de la fórmula IV



(IV)

en un solvente apropiado y a una temperatura apropiada con posterior adición de ácido fumárico sólido para formar fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona bruto de la fórmula V



(V)

y luego

d) se aísla el fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona (V) bruto formado de esta manera y se disuelve en una mezcla de solventes de metanol y cloruro de metileno, se trata con carbón activado y luego se filtra sobre un filtro a presión con gel de sílice como material de columna y se cristaliza el fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona puro (V) obtenido de

17
67
35x

esta manera en un alcohol apropiado.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque como solvente se usa acetona.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se realiza en un intervalo de temperaturas de 35 a 60°C.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de gel de sílice es el triple respecto del material de partida.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura en la cristalización en la etapa de procedimiento (d) es 0° C.

6. Fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinolilo-xi)propil]-piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona con una pureza de más del 98,54 %.

7. Fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinolilo-xi)propil]-piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona con una pureza de al menos el 98,55 %.

8. Fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinolilo-xi)propil]-piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona con una pureza de al menos el 99,55 %.

9. Fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinolilo-xi)propil]-piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona con una pureza de al menos el 99,65 %.

10. Fumarato de rac-1-{4-[2-hidroxi-3-(5-quinolilo-

xi)propil]-piperazin-1-il}-2,2-difeniletan-1-ona con una pureza de al menos al 99,84 %.

11. Furarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 9 en una cantidad de más de 1000 g.

12. Furarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 9 que comprende como impureza menos del 0,1 % en al menos una de las impurezas individuales (imp. I - imp. III).

13. Furarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 9 que comprende como impureza menos del 0,01 % en al menos una de las impurezas individuales (imp. I - imp. II).

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

59

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

A

SCHIFFING AKTIENGESELLSCHAFT
Patentabteilung
Holltorstrasse 179
D - 33342 Berlin
ALGERIA

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
PARA SU PATENTABILIDAD

(regla PCT N° 71.1)

Fecha de envío
(día/mes/año) 22.03.2005

Referencia del Solicitante o Agente 33324AMC/1	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia Internacional PCT/EE 2304/000277	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 22/03/2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 06-05-2003
Solicitante SCHIFFING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en esos datos, con los anexos correspondientes.
- Una copia del informe - en esos datos, con los anexos correspondientes - es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.
- A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
- RECORDATORIO**

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles acerca de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5), en el cual se afirma que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tienen significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificaciones en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a ayuda y apoyo de las reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional Europäisches Patentamt D - 80260 Munich Tel. +49 89 2369-0, Tlx 623650 epma d Fax: +49 89 2369-4486	Funcionario Apoderado Schlichter, M-C Tel: +49 89 2369-8082
--	---

Formulario PCT/PEPA/416 (marzo 2004)

6060

**TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y regla 70 PCT)**

Referencia del Solicitante o Agente 53324AWO	Ver notificación sobre envío del Informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/PEA/416) PROCEDER	
Referencia Internacional PCT/EP 2004/004277	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 22.04.2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 06.05.2003
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP C07C25/20		
Solicitante SCHROEDER ANTIKREBSKILLIGHET et al.		

1. Este Informe de Examen Preliminar Internacional fue confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 36 y, según el artículo 38, es enviado al solicitante.

2. Este INFORME comprende, en total, 7 hojas, incluidas este capítulo.

3. Este Informe está acompañado por ANEXOS, los que comprenden:

a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, a saber:

☐ hojas de descripción, reivindicaciones y/o instrucciones emendadas que constituyen la base de este informe y/o hojas que contienen modificaciones autorizadas por este organismo (ver regla 70.16 y sección 807 de las Instrucciones Administrativas).

☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que este organismo considera que contienen emendaciones que superan el contenido de la revelación de la solicitud internacional tal como fue presentada, como está indicado en el ítem 4 del campo Nº 1 y en el campo suplementario.

b. ☐ (enviado solo a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y cantidad de soportes) electrónico(s)), que contienen un listado de secuencias y/o tablas relacionadas con las mismas, solo en forma legible por computadora, tal como está indicado en el campo suplementario en relación con el listado de secuencias (ver sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

3. Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☐ Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.

IV ☐ Uniformidad insatisfactoria de la invención.

V ☒ Determinación limitada según el artículo 35(2), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación.

VI ☐ Antecedentes definidos citados.

VII ☐ Falencias definidas de la Solicitud Internacional.

VIII ☐ Observaciones definidas a la solicitud internacional.

Fecha de presentación de la solicitud 04.10.2004	Fecha de redacción de este Informe 22.03.2005
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional Europäischen Patentamt D - 80298 Munich Tel. +49 89 23398-0, Tlx 622086 apma d Fax: +49 89 23398-4403	Funcionario Apoderado Wirth, C Tel: +49 892389-6726

**INF RME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional:
PCT/EP 2004/004277

61

Campo N° I. Fundamentos del Informe

1. Con respecto al idioma, este informe está basado sobre la solicitud internacional, en el idioma en que fue presentada, salvo indicación en contrario en este ítem

- ☐ Este informe está basado sobre traducciones del idioma original al siguiente, el cual es el idioma de la traducción suministrada a los fines de:
- ☐ una búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1(b)).
 - ☐ una publicación de la solicitud internacional (según la regla 12.4).
 - ☐ un examen preliminar internacional (según las reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Con respecto a los componentes de la Solicitud Internacional, este informe está basado sobre *(las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan a este informe)*:

Descripción, páginas

1 - 12 en el texto presentado originalmente.

Reivindicaciones, N°

1 - 12 en el texto presentado originalmente.

- ☒ un listado de secuencias y/o cualquier tabla relacionada – ver Campo Suplementario relacionado con Listado de Secuencias

3. ☐ Las enmiendas resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, N°
- ☐ las ilustraciones, hojas/figuras
- ☐ protocolo de secuencias (especificar):
- ☐ cualquier tabla relacionada con el protocolo de secuencias (especificar):

4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opción del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, N°
- ☐ las ilustraciones, hojas/figuras
- ☐ el protocolo de secuencias (especificar):
- ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de secuencias (especificar):

- * si corresponde al ítem 4, algunas o todas estas hojas deben ser marcadas como "reemplazantes".

**INF RME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional:
PCT/EP 2004/004277

12
62

Campo N° V. Determinación fundada según la regla 35.2, con respecto a la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

1. Determinación

Novedad (N)	Si: reivindicaciones	1 - 5
	No: reivindicaciones	6 - 12
Actividad inventiva (IS)	Si: reivindicaciones	1 - 6
	No: reivindicaciones	6 - 12
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: reivindicaciones	1 - 12
	No: reivindicaciones	-

2. Documentación y aclaraciones (regla 70.7)

Ver hoja adjunta

Campo N° VII. Falencias definidas de la Solicitud Internacional

Se comprobó que la Solicitud Internacional presenta las siguientes falencias en su forma o contenido:

Ver hoja adjunta

Campo N° VIII. Observaciones definidas acerca de la Solicitud Internacional

Para aclarar si las reivindicaciones, la descripción y las ilustraciones de la patente o la cuestión de si las reivindicaciones son apoyadas en todo su contenido por la descripción, se observa lo siguiente:

Ver hoja adjunta

1363

1. Con respecto al ítem I (*fundamentos de la determinación*)

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, Bd. 2000, N° 13, 5 de febrero de 2001 (2001.02.05) & JP 2000 281653 A

D2: TSUNEJI SUZUKI ET AL.: "Structure-Activity Relationship of Multidrug Resistance in Cancer" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 40, N° 13, 1997, pp. 2047 - 2052, XP000928087 ISSN: 0022-2023

D3: EP-A 0 575 890

D4: EP-A 0 383 212

2. Con respecto al ítem V (*Determinación fundada con respecto a la novedad, a la actividad inventiva y a la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación*)

La presente solicitud da a conocer:

- un procedimiento para preparar fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona (reivindicación independiente 1), así como
- fumarato de rac-1-(4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il)-2,2-difeniletan-1-ona con distintos grados de pureza (reivindicaciones independientes 6 - 12).

2.1 Novedad

El objeto de la presente reivindicación 1 se diferencia de los documentos D1 (ver reivindicación 1 y ejemplo 2), D2 (ver preparación del compuesto 16, método B (II) y (Ib) y D3 (ver ejemplo 1b y 1c) por el presente paso de proceso "d".

La diferencia con el documento D4 (ver ejemplo 16) consiste en el atributo de la preparación de un fumarato.

El objeto de las reivindicaciones 1- 5 cumplen los requisitos de la novedad.

Las presentes reivindicaciones 6 - 12 están caracterizadas por el atributo de un determinado grado de pureza química. No obstante, el alcanzar un determinado de pureza en un compuesto conocido no puede ser un atributo que confiera novedad con respecto al estado de la técnica a tal producto. Dado que para el especialista en el ámbito de la química orgánica preparativa es usual seguir purificando un compuesto según sus necesidades y los procedimientos convencionales para la purificación de compuestos químicos pertenecen a los conocimientos especializados generales, se deduce que un documento (en este caso, D1 - D3), que da a conocer un determinado compuesto químico y su preparación, hace públicamente accesible este compuesto en todos los grados de pureza deseados por el especialista.

El solicitante no produjo ninguna prueba hasta ahora que fracasasen en lograr un determinado grado de pureza todos los ensayos efectuados con procedimientos de purificación convencionales. La comparación presentada comprende solamente un procedimiento conocido en el estado de la técnica y no comprende métodos convencionales - como, por ejemplo, procedimientos cromatográficos para el fumarato en sí mismo -.

Así, el objeto de las reivindicaciones 6 - 12 no es novedoso con respecto a D1 - D3.

Handwritten signature/initials

2.2- Actividad Inventiva

Reivindicación 1

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano. Este documento revela un procedimiento para la elaboración de fumarato de rac-1-[4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il]-2,2-difeniletan-1-ona caracterizado por

- el aislamiento de la base libre de la mezcla reaccionante
- la formación de un primer fumarato
- la liberación de la base libre
- la formación final del fumarato

Tomando en consideración este documento, el objetivo a resolver puede ser considerado como poner a disposición otro procedimiento para la elaboración de fumarato de rac-1-[4-[2-hidroxi-3-(5-quinoliloxi)propil]-piperazin-1-il]-2,2-difeniletan-1-ona.

La resolución de este objetivo consiste en un procedimiento acorde con la reivindicación 1, caracterizada por

- el aislamiento directo del fumarato como producto crudo luego del segregado de ácido fumárico a la mezcla reaccionante
- el procesamiento de este fumarato crudo en concordancia con el paso de proceso "d" en la reivindicación 1.

El objetivo está resuelto tomando en consideración el ejemplo de preparación.

El procedimiento reivindicado comprende una actividad inventiva con respecto al aumento inesperado del rendimiento y del inesperadamente elevado grado de pureza (ver tablas en las páginas 9 - 11).

El objetivo de las reivindicaciones 1 - 5 cumple los requisitos de la actividad inventiva.

Reivindicaciones 6 - 12

Actualmente no puede proceder una evaluación definitiva de la actividad inventiva como consecuencia de la falta de consideración del elemento técnico que constituye la novedad.

No obstante, se hace la mención de que la disponibilidad de un compuesto químico conocido con un grado de pureza determinado se encuentra, en el marco del comercio especializado usual, en el ámbito de la química preparativa orgánica y no puede ser considerado como inventivo.

3- Con respecto al ítem VII (*Falencias definidas en la solicitud internacional*)

El presente conjunto de reivindicaciones contiene dos reivindicaciones con el número 6.

4 Con respecto al ítem VIII (*Observaciones definidas a la solicitud internacional*)

- 4.1 La expresión relativa "procedimiento para la preparación de puro" utilizada no posee ningún significado general conocido y mantiene al lector en la incertidumbre acerca del atributo técnico considerado. Esto trae como consecuencia una falta de claridad en la reivindicación del objeto de esta reivindicación (artículo PCT 8).
- 4.2 Las reivindicaciones 11 y 12 contienen referencias a la descripción o a las ilustraciones. De acuerdo con la regla PCT 6.2 a), las reivindicaciones solo deben contener referencias cuando es estrictamente necesario, lo que no es aquí el caso.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

15
63

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente 53074AKOXL	PROCEDER Ver notificación del envío del Informe de Búsqueda Internacional (Reglamento PCT/ISA/220), así como, en todo caso, el reglamento punto 3.	
Referencia internacional PCT/EP 2004/004277	Fecha de presentación internacional 22.04.2004	Fecha de prioridad (si más indica) (día/mes/año) 06.05.2003
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este Informe de búsqueda internacional comprende, en total, 1 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este Informe

1. Fundamentos del Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indiquen otra cosa en esta parte, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b).

b. Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☐ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ Escasa uniformidad de la invención (ver campo III).

4. Con respecto a la denominación de la invención,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Desde el punto de vista del resumen,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de las Ilustraciones: figura N°

☐ sugerida al solicitante.

☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

Referencia Internacional

ECT/EP 2004/034233

66

1PKC 7 C5752-5/23

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Máxima mínima investigada (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

IPRC 7 CQ7D

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material académico investigado, en tanto pertenecieran al ámbito investigado

Palabras electrónicas de datos consultado durante la búsqueda transaccional (nombres de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

EFC-Internal, PAJ, CREK ADS Data, WPI Data

C, ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas constituyentes	Con referencia a reivindicación N°
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, N° 13 5 de febrero de 2001 (2001.02.05) - 4 JP 2000 201653 A (MITSUBI CHEMICALS INC) 1) DE OCTUBRE DE 2000 (2000.10.10) mencionado en la solicitud resumen	1- 5
X	ejemplo - ----- ---III---	6 - 12

☐ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C.

Ver familia de peñóns en el suroeste

A Categorías particulares indicadas en publicaciones
publicación que define el estado general de la
lógica para no considerarla como particularmente
importante

"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional

"C" publicación adecuada para hacer aparecer como si fuera una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realización)

publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones.

P^a publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada

publicaciones posteriores a las dificultades en la fecha de presentación internacional o en la fecha de prioridad y que no colisionan con la anterior, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa.

X publicación de particular importancia, la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o no haberse en una actividad inventiva.

Y publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es

notoria para un especialista
"A" publicación que es referente de la misma técnica

Fecha de finalización de la búsqueda internacional

7 de julio de 2004

Nombre y Código Postal de ISA

European Patent Office - P.O. Box 10 Patentkan 2

NL - 2280 HV R/Swp

Tel.: (+31-70) 340-2040; Tlx. 11 051 ~~apq nl~~

FILE # 31-701 340-2018

Formulario PCT/ISA/210 (hoja 2) (enero 2004)

Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional

15.07.2004

Funcionario Apoderado

ND-LS, C

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/SP 2004/004277

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las partes consideradas	Con referencia a reivindicación N°
A	TSUNEJI SUSUKI ET AL. "Structure-Activity relationship of Newly Synthesized Quinoline Derivatives for Reversal of Multidrug Resistance in Cancers" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US Vol. 40, Nº 13, 1997, pp. 2047 - 2062. XP 000926087 ISSN: 0022-2623 mencionado en la solicitud método 88)-(II)	1 - 6
X	método (III)	6 - 12
A	EP 0 575 800 A (MITSUBI TOATSU CHEMICALS) 29 de diciembre de 1993 (1993.12.29) mencionado en la solicitud ejemplo 1	1 - 5
X	ejemplo 1c	6 - 12
A	EP 0 383 212 A (MITSUBI TOATSU CHEMICALS) 11 de abril de 1990 (1990.04.11) ejemplo 10	3 - 12

62

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
 Detalla de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2004/054277

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes			Fecha de la publicación
JP	2000281555	A	10.10.2000	KENGIMO			
EP	0575920	A	29.12.1993	JP	5076572	B2	14.08.2000
				JP	6001758	A	22.01.1994
				CN	1063476	A, B	09.05.1994
				DE	69329275	B1	15.10.1996
				DE	69329275	T2	04.04.1999
				EP	6575590	A1	25.12.1993
				DE	3434155	A	18.07.1995
EP	0363212	A	11.04.1990	DE	63320394	D1	16.02.1995
				DE	63320394	T2	11.05.1995
				EP	0363212	A2	11.04.1990
				JP	1967501	C	28.06.1990
				JP	3151642	A	26.04.1991
				DE	6099399	B	07.12.1994
				BR	9104156	B1	04.11.1991
				GB	5405843	A	11.02.1995
				FR	5112817	A	12.05.1992
				US	5204348	A	20.04.1993

69

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	INDICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de partes pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
 DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
 ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 0517245 04000000 Folios: 68
 Fecha ORD: 2025-12-02 17:06:20
 Trámite: 0 DEL DCT-PATENT 779 PROC. NACE 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

70

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	05 122785
	Solicitud internacional	EP2004/004277
	Fecha inicio fase nacional	06/12/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2129

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesario para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. Debe aclarar la fecha de la prioridad, por cuanto difiere la citada en la publicación internacional y la relacionada en el memorial petitorio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal a), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMEN CESPEDAS DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 FEB. 2006
adpa1

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente N°. 05-122.785

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DEL RACEMATO DE ALTA PUREZA DEL FUMARATO DE 1- [4-[2-HIDROXI-3-(5-QUINOLILOXI)PROPILO] PIPERAZIN-1-IL] -2,2-DIFENILETAN-1-ONA"

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

RESPUESTA AL OFICIO N°. 2129 NOTIFICADO
POR FIJACION EN LISTA No. 79, DE FECHA 24 DE FEBRERO DE 2006,
(EXAMEN DE FORMA)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto proferido por ese Despacho, dentro del término legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito presentar un nuevo título: "MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DEL RACEMATO DE ALTA PUREZA DEL FUMARATO DE 1- [4-[2-HIDROXY-3-(5-QUINOLILOXI)PROPILO] PIPERAZIN-1-IL] -2,2-DIFENILETAN-1-ONA", el cual permite identificar claramente el objeto de la solicitud de patente según lo previsto en la Regla 4.3 PCT, Artículos 26 y 27 de la Decisión 486 y Circular Única de la SIC numeral 5.2.9.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

2. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito corregir un error de transcripción en la fecha de la prioridad, la cual se debe leer de la siguiente manera: 6 de mayo de 2003 (anteriormente se leía "6 de marzo de 2003").

Atentamente,



J. IAN RAISBECK

CC. No. 79.376.996 de Bogotá

T.P. 135.799 CSI

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 73

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
RATSBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING ANTIKGENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	05 122785
	Solicitud internacional	EP2004/004277
	Fecha inicio fase nacional	06/12/2005
	Trámites	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1441
	Folios	1

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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

09 OCT. 2006

ALIX CARMENZA GONZALEZ DE VARGAS
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10