



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

DCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06-66497

54 TÍTULO

ELEMENTO CONSTRUCTIVO, FORMADO DE UNA LAMINA DE ESPESOR

CONSTANTE CUYA SECCION COMPRENDE UNA REGION DESPLEGADA CON UN

ELEMENTO ROTADO 180° RESPECTO A SU ROTACION ANTES DE SER DESPLEGADO; ESTE

DESPLIEGADO PERMITE AHORRAR MATERIAL EN LA CONSTRUCCION DE ELEMENTOS

CONSTRUCTIVOS COMO PERFILES, SIN PERJUDICAR SU DESEMPEÑO ESTRUCTURAL

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/46, 31/535, A61P 7/00

71 SOLICITANTE

JOSE ROJAS UBILLA

DOMICILIO

SANTIAGO, CHILE

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438 019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D C ,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-066497- -00000-0000

Fec: 2006-07-10 17:58:57 Dep. 2020 NUECREACIONES

Trá. 11 PATENTE/II

Cve: 378 FASE NACIONAL I

Act 411 PRESENTACION

Folios: 43

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL 15-08-06.****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****S LICITANTE
(71)**Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG**sociedad constituida y existente bajo las leyes
de República Federal de AlemaniaDirección: 51368 Leverkusen,
República Federal de Alemania.Domicilio: 51368 Leverkusen
República Federal de Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**Teléfono: **347 36 11**Fax: **211 86 50**E-mail: **clientes@camyp.com.**Domicilio: **Bogotá, Colombia.****IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número **438.019** T.P **31.929****4****INVENTOR (ES)
(72)**1. **Mathias BERWE**
Brunsberge 10,
45549 Sprockhövel,
República Federal de Alemania2. **Christian THOMAS**
Falkenberg 28,
42113 Wuppertal,
Republica Federal de Alemania3. **Joachim REHSE**
Am Kloster 12,
42799 Leichlingen
República Federal de Alemania4. **Dirk, GROTJOHANN**
Wilhelm-Leushner-Str. 9
51377 Leverkusen
República Federal de Alemania**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. **PCT/EP2004/014870**Fecha: **31 de diciembre de 2004**Publicación Internacional No. **WO 2005/068456 A1**Fecha: **28 de julio de 2005****6****TÍTULO (54)****PROCEDIMIENTO DE PREPARACION****7****Clasificación Internacional (51)** **C07D 409/14 A61K 31/16; 31/535; A61P 7/00****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

15 de enero de 2004

(31) Número de Solicitud

102004002044.2**9****Comprobante de pago No.: 06- 48.628****Fecha: 27 de junio de 2006**

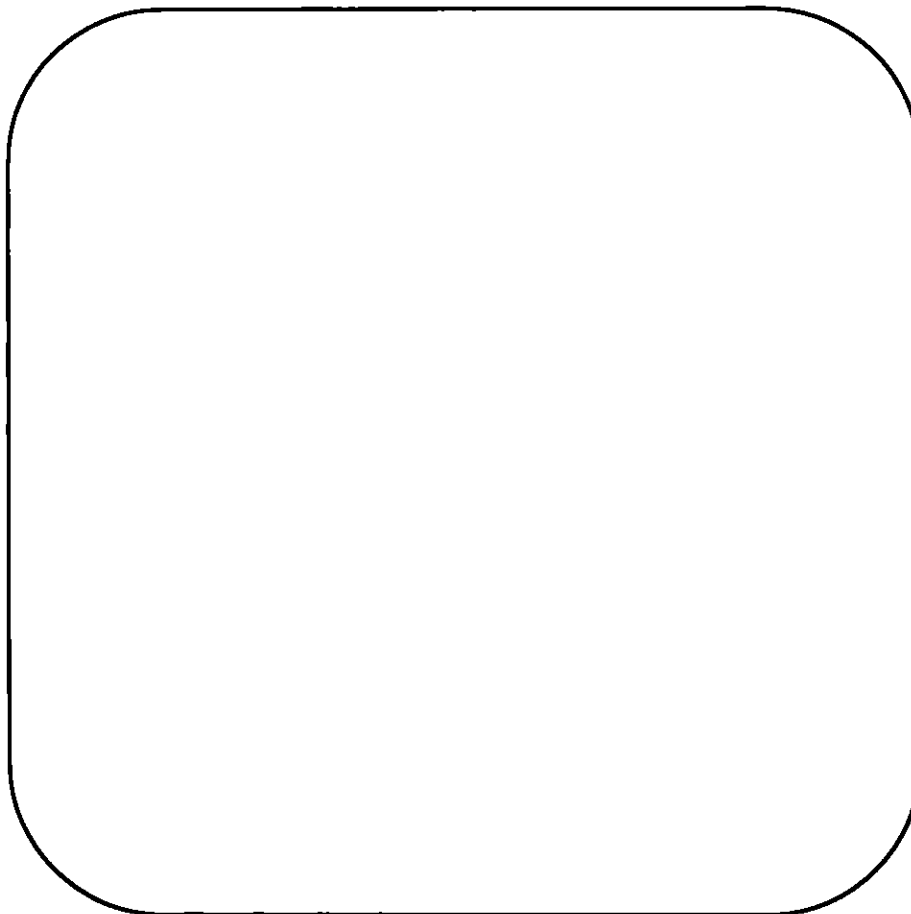
10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/068456 A1**

Descripción:

Páginas 9 en el idioma original

Páginas 12 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany , hereby ratify the patent

application No. 05,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Officer, or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall be presented. If any of the appointees were to be absent or to have a definitive impediment, the following alternate shall take his place, when the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation shall be taken in turn, in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise shall not constitute a renunciation of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

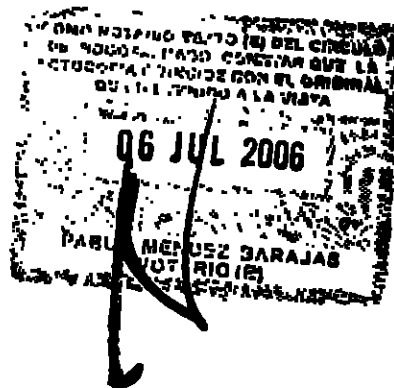
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

en/in

por/by

Firma/Signature

parallel to



6

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49F94.

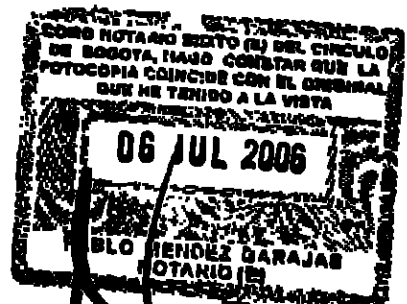
The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005



A large, stylized handwritten signature in black ink.



7

URNr. 1085/2005

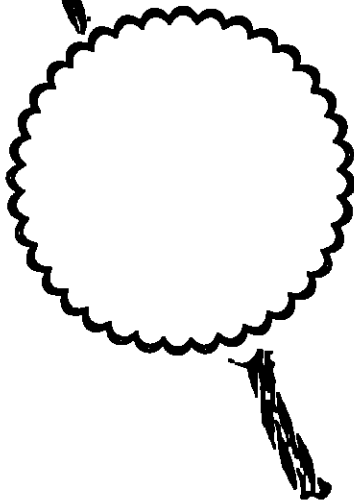
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

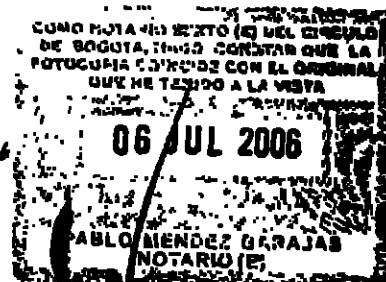
- bekannt -.

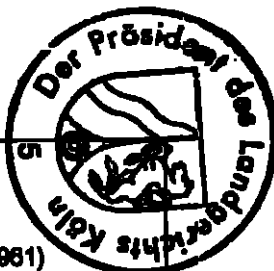
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

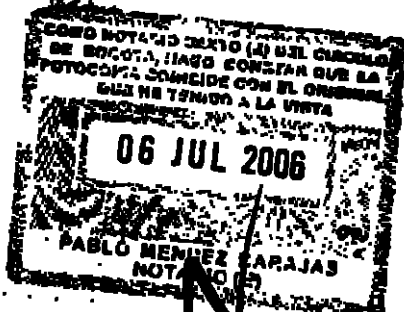
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
2. Diese öffentliche Urkunde
3. ist unterschrieben von Klaus Striewski
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. Sie ist versehen mit dem Siegel^{v. Hoyer} des Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. In Köln
6. am 12.07.2005
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln
8. unter Nr. 2507/05
9. Stempel
10. Unterschrift

Caliebe
Caliebe



Kostenberechnung

: 55 151, 151 100%

Wert: EUR 55.151,-

Geb. 55 32, 45 (1)

Geb. 55 53

Umsatzsteuer

§ 151a, 16

EUR

EUR

EUR

EUR

% EUR

Zus. EUR

10,-

10,-

12,-

53,-

5, 72

38, 68

gez.: Striewski, Notar

8

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento. El notario público está enterado y certifica los datos anteriores Después de examinar el registro comercial del Juzgado de Colonia, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.

Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

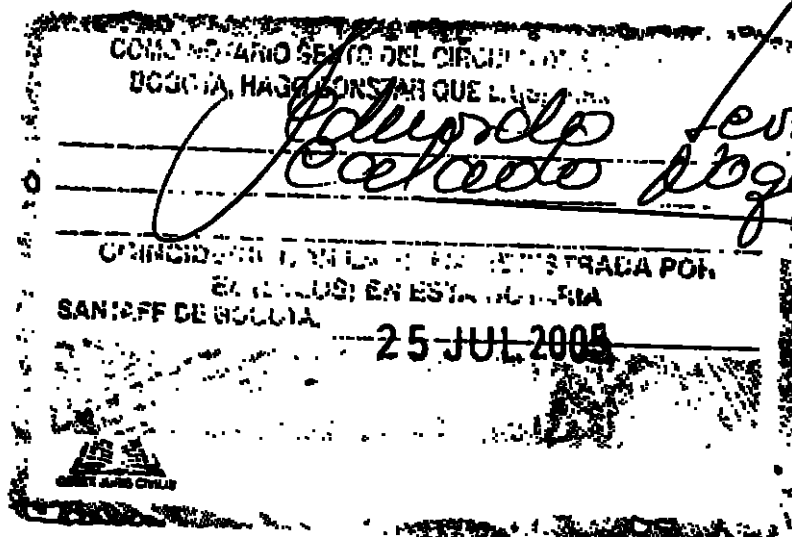
Bogotá, 22 de julio de 2005.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
MEX - ESPAÑA
Res. 541. Febrero de 1976

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

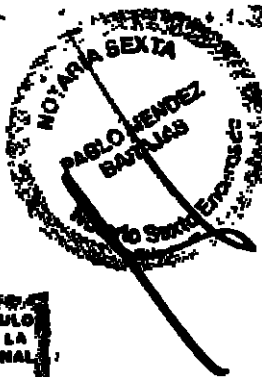
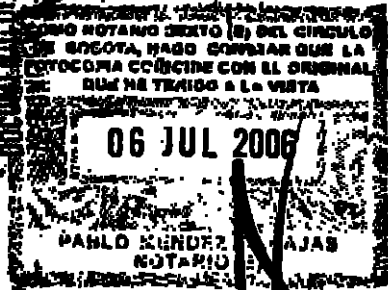
1403
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137176
Eduardo Caicedo

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPENA
INDICADAS



TRADUCCION OFICIAL No. 10859

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06.julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y obles notarial.

Protocolo notarial No. 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-

Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
 TRADUCTORA DE INTERPRETE OFICIAL
 Resolución No.599 Minjusticia

Fdo.: firma ilegible
Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005
(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Klaus Striewski

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Klaus Striewski, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 2507/05

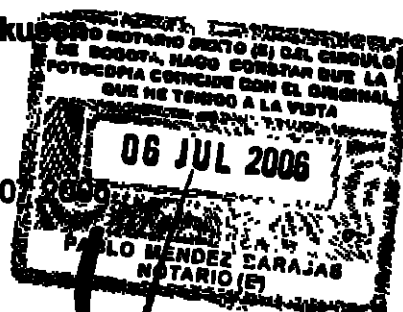
9. Sello

El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

6. el 12.07.2005

10. Firma

Fdo.: firma ilegible
Caliebe



Costas

(ilegible)

Total 38,28

Fdo.: Striewski

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de julio 2005

C.1983

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
Luz Arriaga de Herber
Resolución No.5v9 Mijusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

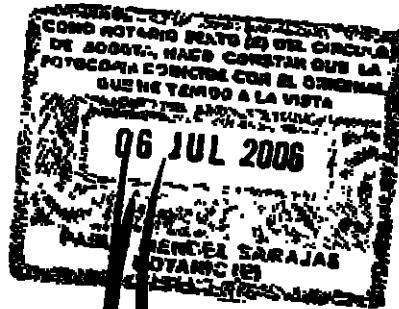
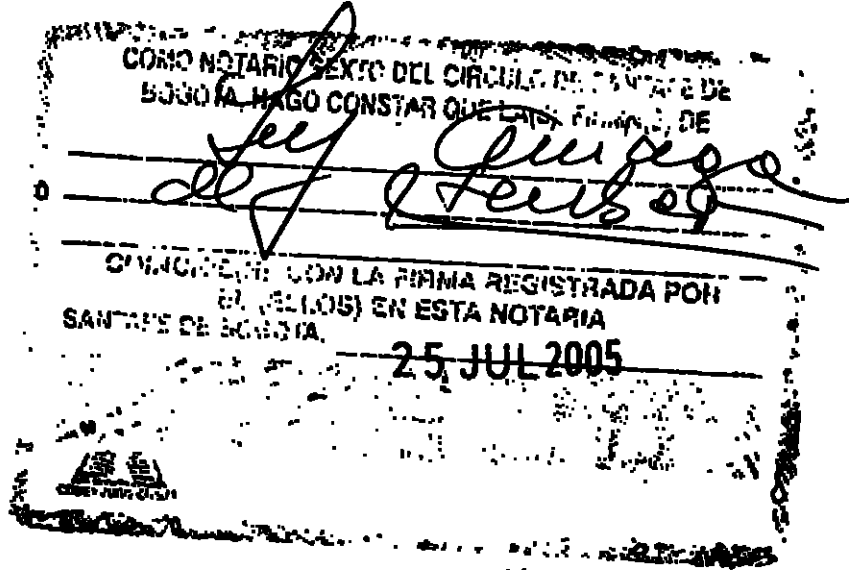
137175

Loz Amaga
BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

uob
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Juli 2005 (28.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/068456 A1 not sk

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 409/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014870

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. Dezember 2004 (31.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102004002044.2 15. Januar 2004 (15.01.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BIERWE, Mathias
[DE/DE]; Brunsberge 10, 45549 Sprockhövel (DE).
THOMAS, Christian [DE/DE]; Falkenberg 28, 42113
Wuppertal (DE). REHSE, Joachim [DE/DE]; Am Kloster
12, 42799 Leichlingen (DE). GROTJOHANN, Dirk
[DE/DE]; Wilhelm-Leuschner-Str. 9, 51377 Leverkusen
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, 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.

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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-Gazette verwiesen.

BH C 03/1094

(54) Title: PRODUCTION METHOD

(54) Bezeichnung: HERSTELLVERFAHREN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 5-chloro-N-((1S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidine-5-yl)-methyl-2-thiophene carboxamide from 2-[(2S)-2-oxiranylmethyl]-1H-isindol-1,3(2H)-dione, 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone, and 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride.

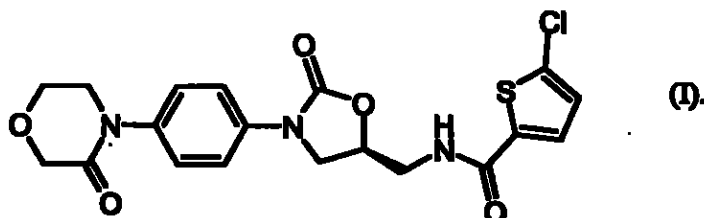
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-((1S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid ausgehend von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isindol-1,3(2H)-dion, 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon und 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid.

WO 2005/068456 A1

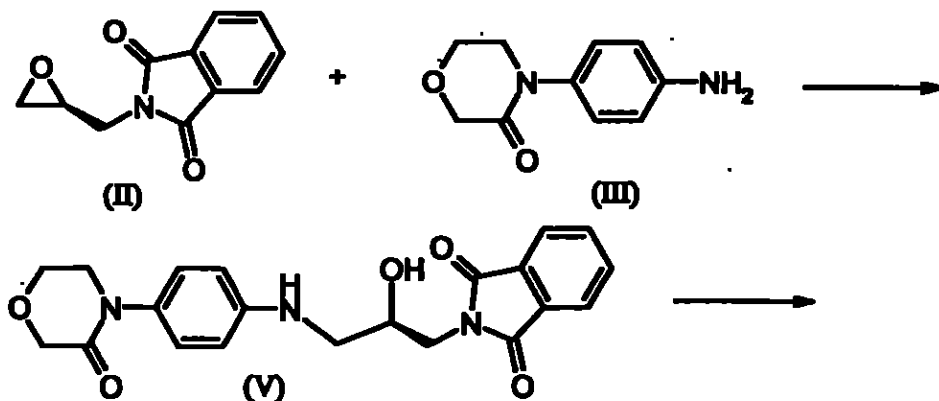
Preparation process

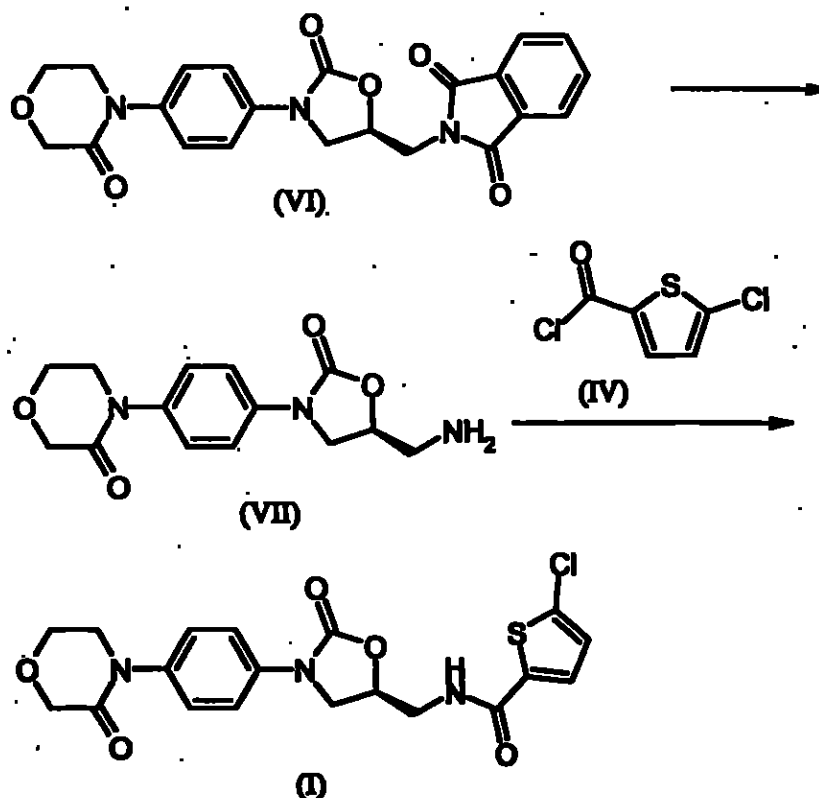
The present invention relates to a process for preparing 5-chloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide starting from 2-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-1*H*-isindole-1,3(2*H*)-dione, 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone and 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride.

The compound 5-chloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide is disclosed in WO-A 01/47919 and corresponds to the formula (I)



- 10 The compound of the formula (I) acts as inhibitor of clotting factor Xa and can be employed as agent for the prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders, in particular myocardial infarction, angina pectoris (including unstable angina), reocclusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transient ischaemic attacks, peripheral arterial occlusive diseases, pulmonary embolisms or deep venous thromboses.
- 15 WO-A 01/47919 also describes a method for preparing the compound of the formula (I) in the gram range starting from the same starting compounds 2-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-1*H*-isindole-1,3(2*H*)-dione (II), 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone (III) and 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride (IV):

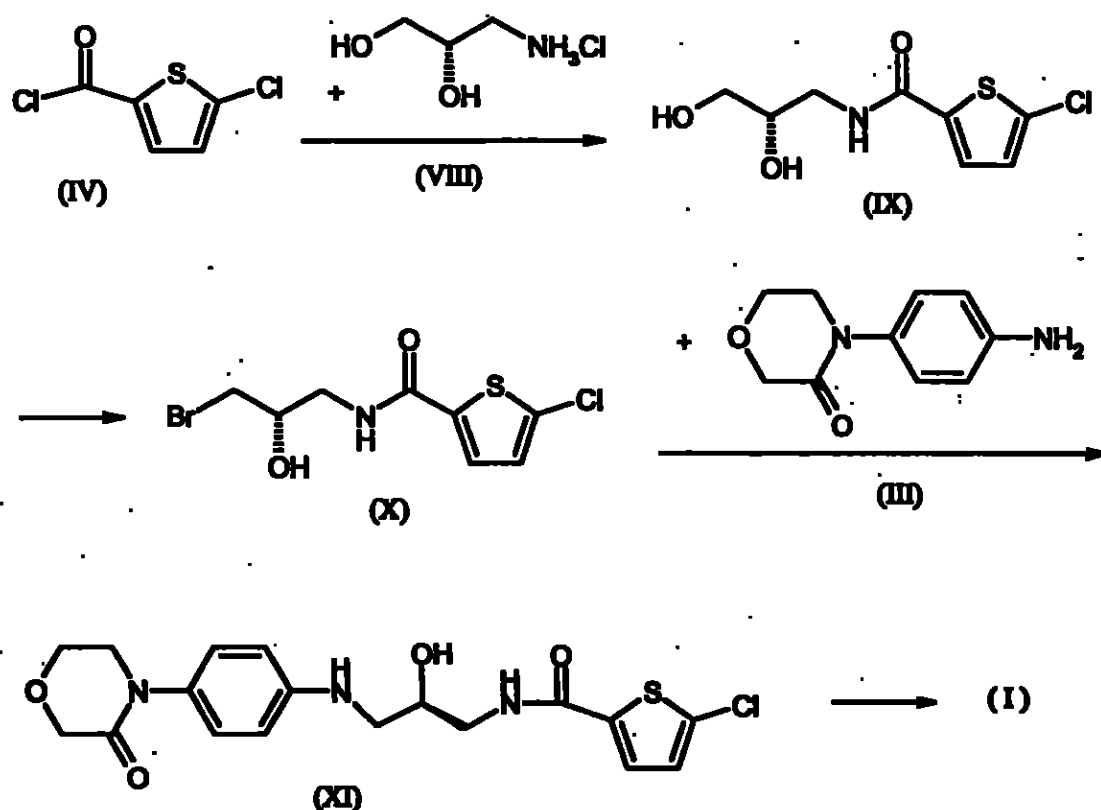




In this case, 2-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-1*H*-isindole-1,3(2*H*)dione (II) is reacted with 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone (III) to give 2-[(2*R*)-2-hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl]-1*H*-isindole-1,3(2*H*)dione (V). Subsequently, (V) is converted with a phosgene equivalent into 2-[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl]-1*H*-isindole-1,3(2*H*)dione (VI). Elimination of the phthalimide protective group affords 4-{4-[(5*S*)-5-(aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}morpholine-3-one (VII) which is finally reacted with 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride (IV) to give 5-chloro-*N*-[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide (I).

However, this process disclosed in WO-A 01/47919 exhibits various disadvantages in the reaction management which has particularly unfavourable effects for preparation of the compound of the formula (I) on the industrial scale.

DE 10300111.5 discloses an alternative process for synthesizing the compound of the formula (I) starting from 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride (IV), (2*S*)-3-aminopropane-1,2-diol hydrochloride (VIII) and 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone (III):



In this case, 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride (IV) is reacted with (2S)-3-aminopropane-1,2-diol hydrochloride (VIII) to give 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid ((S)-2,3-dihydroxypropyl)-amide (IX). Subsequently, (IX) is converted into 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid ((S)-3-bromo-2-hydroxypropyl)amide (X), which is then reacted with 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone (III) to give 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid {(R)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylamino]-propyl}amide (XI). Finally, (XI) is reacted with phosgene or a phosgene equivalent to give 5-chloro- N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide (I).

- 10 This alternative synthesis can be carried out on an industrial scale, although toxic solvents or reagents are used in part. This is disadvantageous *per se*, and in addition these toxic substances must be removed from the final product (I) until below the maximum limit permissible in each case in the product for regulatory reasons, which signifies additional expense.

15 The object of the present invention derives therefrom, of providing a simplified process for preparing the compound (I) on the industrial scale, avoiding toxic solvents or reagents, especially in the last steps of the process.

It has now been found, surprisingly, that it is possible by modifying certain reaction parameters in the synthesis disclosed in WO-A 01/47919 to prepare the compound of the formula (I) optionally in larger amounts in good yield and purity.

The present invention thus relates to a process for preparing 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide of the formula (I) by reacting 4-{4-[(5*S*)-5-(aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}morpholin-3-one (VII) hydrochloride with 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride (IV), characterized in that the reaction is carried out in a solvent selected from the group of ether, alcohol, ketone and water or in a mixture thereof with use of an inorganic base.

Examples of suitable and preferred solvents which may be mentioned are: ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, diisopropyl ether or methyl tert-butyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol or tert-butanol; ketones such as methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone or acetone or water or mixtures of two or more of the solvents listed.

Particularly preferred solvents are ketones or mixtures of ketones with water, especially acetone or, preferably, mixtures of acetone with water.

Examples of suitable and preferred inorganic bases which may be mentioned are: alkali metal (e.g. sodium and potassium) and alkaline earth metal (e.g. calcium and magnesium) hydroxides, alkali metal and alkaline earth metal carbonates or alkali metal and alkaline earth metal bicarbonates.

Particularly preferred as inorganic base are sodium hydroxide, sodium carbonate or sodium bicarbonate, especially sodium carbonate.

The reaction of aminomethyloxazolidinone (VII) hydrochloride with chlorothiophenecarbonyl chloride (IV) is preferably carried out in an acetone/water mixture as solvent with use of sodium carbonate as base.

The acetone/water ratio can in this case be varied over a wide range, and is preferably from 0.5 to 1.5 (v/v), in particular 0.9 to 1.1 (v/v).

In this way it is possible firstly to avoid the carcinogenic pyridine which is used as solvent and base in the process described in WO-A 01/47919. It is additionally possible according to the invention to avoid the clinically complicated chromatographic purification of the product (I).

The process according to the invention is carried out by preferably initially charging an aqueous sodium carbonate solution, into which firstly acetone and then aminomethyloxazolidinone (VII) hydrochloride and subsequently chlorothiophenecarbonyl chloride (IV) are introduced. The addition of the reactants preferably takes place at a temperature between 0 and 20°C, in particular between 10 and 15°C. After the addition has taken place, the reaction mixture is then stirred at a

temperature between 40 and 55°C, preferably at about 50°C. After cooling to room temperature, the product can then be isolated in a simple manner by filtration.

In a preferred embodiment of the present invention, the crude product of the compound of the formula (I) which is obtained by the filtration described above is recrystallized for further purification from acetic acid in a subsequent step.

Aminomethyloxazolidinone (VII) is prepared, as already disclosed also in WO-A 01/47919, by eliminating the phthalimide protective group from oxazolidinonemethylphthalimide (VI) with methylamine in ethanol as solvent. However, after the reaction has taken place, unlike the description in WO-A 01/47919, aqueous hydrochloric acid is then added at elevated temperature to the reaction mixture until the pH is between 1 and 4, preferably between 2 and 3. The addition takes place at elevated temperature, preferably at a temperature between 50 and 60°C. In this way, aminomethyloxazolidinone (VII) is isolated pure in the form of its hydrochloride, which in this case results as crystals and easily filterable, in a simple manner.

The process disclosed in WO-A 01/47919, in which the aminomethyloxazolidinone (VII) crude product obtained after concentration of the reaction mixture is directly employed in the further reaction with chlorothiophenecarbonyl chloride (IV), has by contrast the disadvantage that the secondary components of this reaction, which are present in the aminomethyloxazolidinone (VII) crude product, impede the subsequent preparation of the final product (I) and additionally contaminate the product (I). In contrast thereto, the use of aminomethyloxazolidinone (VII) isolated according to the invention as solid hydrochloride in pure form makes improved reaction management possible in the following reaction with chlorothiophenecarbonyl chloride (IV), with unwanted side reactions being avoided and a purer product being obtained, so that the elaborate chromatographic purification can be avoided.

Oxazolidinonemethylphthalimide (VI) is prepared, as already disclosed also in WO-A 01/47919, by cyclization of the hydroxyamino compound (V) with a phosgene equivalent, for example and preferably with N,N-carbonyldiimidazole. However, the reaction conditions differ from those disclosed in WO-A 01/47919 in that the reaction is carried out not in the presence of dimethylaminopyridine as catalyst and tetrahydrofuran as solvent but according to the invention without catalyst in N-methylpyrrolidone or toluene, preferably in toluene as solvent. This also makes it possible to isolate the resulting oxazolidinonemethylphthalimide (VI) by simple filtration, instead of by elaborate chromatographic purification.

The hydroxyamine (V) is prepared, as already disclosed also in WO-A 01/47919, by reacting (S)-epoxyphthalimide (II) with anilinomorpholinone (III) in aqueous ethanol as solvent at a reaction

17

temperature of 60°C. However, unlike the disclosure in WO-A 01/47919, the ethanol/water ratio (v/v) is according to the invention 1:1 to 1:3, preferably 1:2 (v/v), instead of 9:1, and subsequent metering in of the precursor (II) is no longer necessary. Instead, the reaction mixture is stirred at a temperature between 55 and 65°C for between 24 and 48 hours, preferably about 36 hours.

- 5 In a preferred embodiment of the present invention, seed crystals of the reaction product (V) are added to the reaction mixture after the reaction has lasted one to two hours, so that the reaction product starts to crystallize out.

In a particularly preferred embodiment of the present invention, the reaction mixture is heated under reflux towards the end of the reaction time, with the suspension being retained, and is then
10 cooled again to the reaction temperature between 55 and 65°C.

This heating to reflux is repeated where appropriate, the heating preferably taking place twice in total.

Synthesis of the (S)-epoxyphthalimide (II) starting compound is described for example in A. Gutcait et al. *Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641. In addition, the substance is commercially
15 available, for example from Daiso Ltd., Japan.

Synthesis of the anilinomorpholinone (III) starting compound is described in detail for example in WO-A 01/47919, page 55 to 57 or in DE 10342570.5.

The individual stages of the process according to the invention can be carried out under atmospheric, elevated or reduced pressure (e.g. from 0.5 to 5 bar). Unless indicated otherwise,
20 atmospheric pressure is generally used.

The invention is explained in detail below by a preferred exemplary embodiment, but is not restricted thereto. Unless indicated otherwise, all quantitative data related to percentages by weight.

Synthesis of 5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide (I)

a) 2-((2R)-2-Hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (V)

- 5 1173 g of 2-[(2S)-2-oxiranylmethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)dione (II) and 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone (III) are mixed at 20°C with 6.7 l of water and 14.4 l of ethanol. The suspension is heated to 58 to 60°C, and the resulting solution is stirred for 36 hours. After 2 hours, 5 g of crystalline 2-((2R)-2-hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (V) are added to the reaction mixture, after which the product starts to crystallize.
- 10 After cooling to 26°C, the precipitated reaction product is filtered off with suction, washed with ethanol and then dried.

Yield: 1522 g; equivalent to 81.4 % of theory.

Melting point: 215°C

b) 2-(((5S)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (VI)

- 15 2641 g of 2-((2R)-2-hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (V) are suspended in 22 l of toluene and, at 19°C, 1300 g of N,N-carbonyl-diimidazole are added. The reaction mixture is subsequently heated under reflux for one hour and then, at 60°C, 4.5 l of ethanol are added. After cooling to 25 to 30°C, the precipitated reaction
- 20 product is filtered off with suction, washed with ethanol and then dried.

Yield: 2756 g; equivalent to 97.9 % of theory.

Melting point: 220.5°C

c) 4-{4-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}morpholin-3-one (VII)

- 25 1360 g of 2-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (VI) are suspended in 10.2 l of ethanol at 22°C, and 1103 g of methylamine solution (40% strength in water) are added. The reaction mixture is then heated to 60 to 63°C, and the resulting solution is stirred at this temperature for 2 hours. After cooling to 55 to 60°C, a total of 2348 g of hydrochloric acid solution (20% strength in water) is added until the pH is 2.7, after which the product starts to crystallize. After cooling to 20°C, the precipitated reaction product is
- 30 filtered off with suction, washed with methanol and then dried.

Yield: 875 g; equivalent to 82.7 % of theory.

Melting point: decomposition above 280°C

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 3.25 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 4.42 (m, 3H), 4.97 (m, 1H), 7.42 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.57 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 8.44 (s (br.), 3H) ppm.

5 **d) 5-Chloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide (I)**

1st step: 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride (IV)

10 3.00 kg of 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid (commercially available) are suspended in 8.48 kg of toluene and heated to 75 to 80°C. At this temperature, 2.63 kg of thionyl chloride are added dropwise over a period of 85 minutes, followed by stirring at 75 to 80°C for 30 minutes and then at the reflux temperature until gas evolution ceases. After cooling, the reaction mixture is distilled under reduced pressure with gradually increasing internal temperature (up to a maximum of 60°C) to remove excess thionyl chloride and toluene until an approximately 30% strength solution of the acid chloride in toluene is produced.

15 **2nd step: 5-Chloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide (I) - crude product**

20 1160 g of 4-{4-[(5*S*)-5-(aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}morpholin-3-one (VII) hydrochloride, 350 ml of water and 2.7 l of acetone are successively added to a solution of 464 g of sodium carbonate in 5.95 l of water at 10°C. At 8 to 12°C, 2535 g of 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride (IV) (30% strength solution in toluene) and a further 517 ml of toluene are added. The reaction mixture is then heated to 50°C, 2700 ml of acetone are added, and the mixture is stirred at 50 to 53°C for a further 30 minutes. After cooling to 26°C, the precipitated reaction product is filtered off with suction and washed with water and acetone.

Yield: 1998 g of solvent-containing crude product.

25 The residual moisture content is found to be 24.3%, which corresponds to a calculated dry weight of 1505 g or 98.7 % of theory.

- 9 -

3rd step: 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide (I) – recrystallization

2120 g of solvent-containing crude product (residual moisture content 9.4%) is suspended in 12 kg of acetic acid and heated to 110 to 115°C. The resulting solution is stirred at this temperature for 5 10 minutes and then, after clarifying filtration, cooled to 20°C. The precipitated product is filtered off with suction, washed with acetic acid and water and then dried.

Yield: 1818 g; equivalent to 94.7% of theory (based on the dry weight of the crude product).

Melting point: 230°C

Patent Claims

1. Process for preparing 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide of the formula (I) by reacting 4-{4-[(5*S*)-5-(aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}morpholin-3-one (VII) hydrochloride
5 with 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride (IV), characterized in that the reaction is carried out in a solvent selected from the group of ether, alcohol, ketone and water or in a mixture thereof with use of an inorganic base.
2. Process according to Claim 1, characterized in that the reaction is carried out in a ketone or a mixture of ketone and water as solvent.
- 10 3. Process according to Claim 1 or 2, characterized in that the reaction is carried out with sodium hydroxide, sodium carbonate or sodium bicarbonate as inorganic base.
4. Process according to any of Claims 1 to 3, characterized in that the reaction is carried out in an acetone/water mixture as solvent with use of sodium carbonate as base.
5. Process according to any of Claims 1 to 4, characterized in that an aqueous sodium
15 carbonate solution is initially charged, and the reactants are added at a temperature between 10 and 15°C, and the reaction mixture is then stirred at 50°C.
6. Process according to any of Claims 1 to 5, characterized in that the crude product of the compound of the formula (I) obtained in this way is recrystallized from acetic acid in a subsequent step.
- 20 7. Process according to any of Claims 1 to 6, where aminomethyloxazolidinone (VII) hydrochloride is prepared by eliminating the phthalimide protective group from oxazolidinonemethylphthalimide (VI) with methylamine in ethanol as solvent, characterized in that aminomethyloxazolidinone (VII) is isolated as solid hydrochloride.
8. Process according to Claim 7, characterized in that reaction of
25 oxazolidinonemethylphthalimide (VI) with methylamine is followed by addition of aqueous hydrochloric acid to the reaction mixture at a temperature between 50 and 60°C until the pH is between 2 and 3.
9. Process according to either of Claims 7 or 8, where oxazolidinonemethylphthalimide (VI) is prepared by cyclization of the hydroxyamino compound (V) with a phosgene equivalent,
30 characterized in that the reaction is carried out in toluene as solvent.

10. Process according to Claim 9, characterized in that oxazolidinonemethylphthalimide (VI) is isolated by filtration.
11. Process according to either of Claims 9 or 10, where the hydroxyamine (V) is prepared by reacting (S)-epoxyphthalimide (II) with anilinomorpholinone (III) in aqueous ethanol as solvent, characterized in that the ethanol/water ratio is 1:2.
5
12. Process according to Claim 11, characterized in that seed crystals of the reaction product (V) are added to the reaction mixture after the reaction has lasted from one to two hours.
13. Process according to Claim 12, characterized in that the reaction mixture is heated under reflux twice towards the end of the reaction time and on each occasion is subsequently cooled again to the reaction temperature of between 55 and 65°C.
10
14. 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide of the formula (I), obtainable by the process according to any of Claims 1 to 13.
15. Use of 5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide of the formula (I), obtainable by the process according to any of Claims 1 to 13, for producing a medicament for the prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders.
15

Preparation process

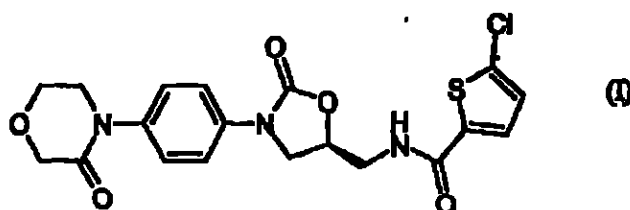
Abstract

The present invention relates to a process for preparing 5-chloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide starting from 2-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione, 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone and 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride.

PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida a partir de 2-[(2*S*)-2-oxiranilmetil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona, 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona y cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo.

El compuesto 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida es conocido por el documento WO-A 01/47919 y corresponde a la fórmula (I)



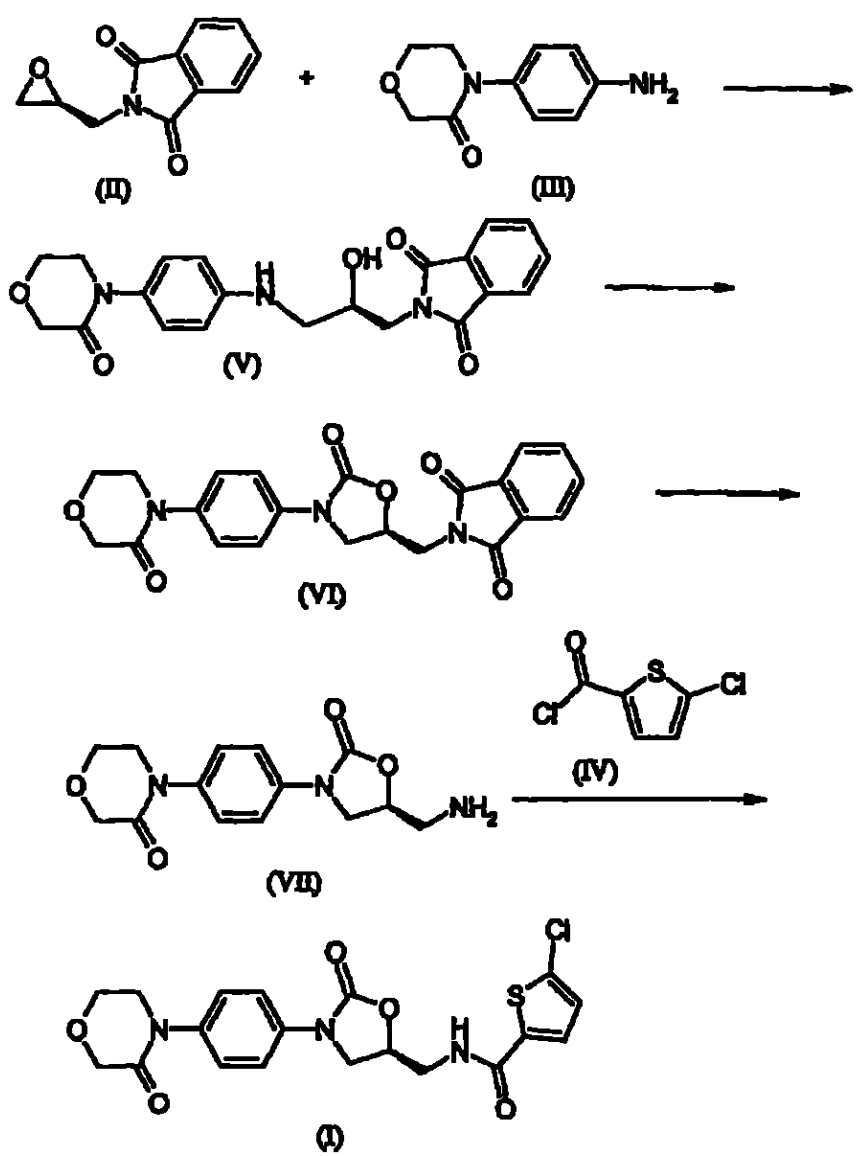
10

El compuesto de fórmula (I) actúa como inhibidor del factor de coagulación sanguínea Xa y puede utilizarse como agente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, especialmente infarto de miocardio, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

En el documento WO-A 01/47919 se describe también un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) en el intervalo de gramos, a partir de los mismos compuestos de partida 2-[(2*S*)-2-oxiranilmetil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (II), 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III) y cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo (IV):

20

2

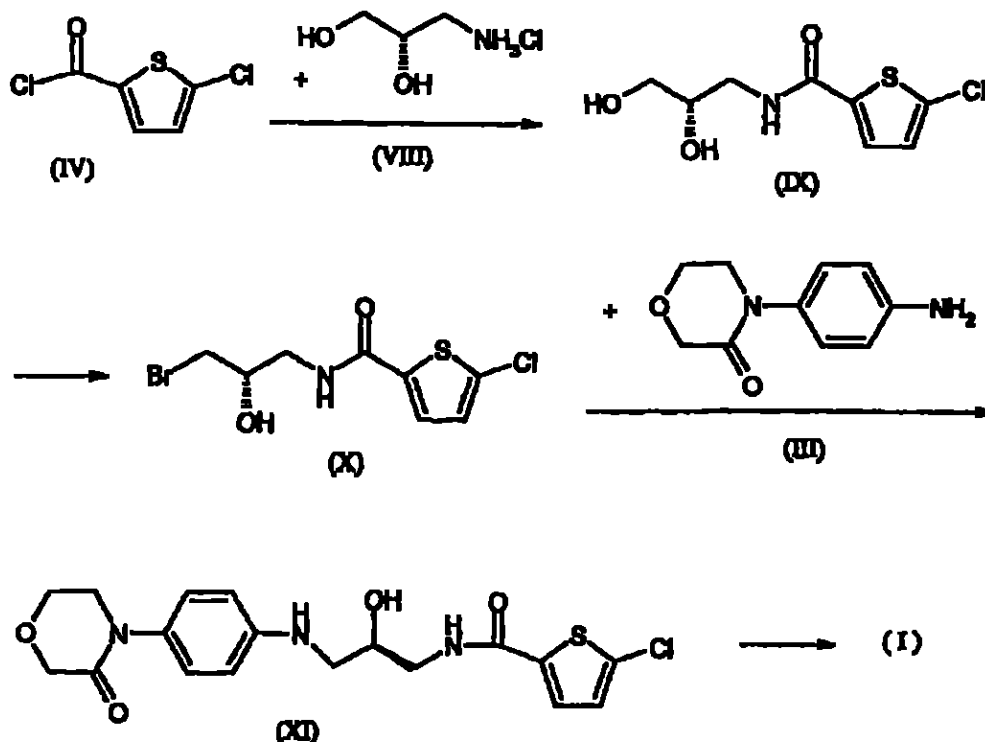


A este respecto, se hace reaccionar 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (II) con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III) hasta 2-[(2R)-2-hidroxi-3-[[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (V). A continuación, se transforma (V) con un equivalente de fosgeno en 2-[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (VI). La escisión del grupo protector ftalimido proporciona 4-[4-

[(5*S*)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (VII), que finalmente se hace reaccionar con cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo (IV) hasta 5-cloro-*N*-{[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofenocarboxamida (I).

5 Este procedimiento conocido por el documento WO-A 01/47919 presenta sin embargo distintas desventajas en la realización de la reacción que afectan de forma especialmente desfavorable a la preparación del compuesto de fórmula (I) a escala industrial.

En el documento DE 10300111.5 se da a conocer un procedimiento
10 alternativo para la síntesis del compuesto de fórmula (I) a partir de cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo (IV), clorhidrato de (2*S*)-3-aminopropano-1,2-diol (VIII) y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III):



En este caso, se hace reaccionar cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo

(IV) con clorhidrato de (2S)-3-aminopropano-1,2-diol (VIII) hasta ((S)-2,3-dihidroxipropil)amida del ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (IX). A continuación, se transforma (IX) en ((S)-3-bromo-2-hidroxipropil)amida del ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (X), que después se hace reaccionar con 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III) hasta {(R)-2-hidroxi-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilamino]propil}amida del ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (XI). Finalmente, se hace reaccionar (XI) con fosgeno o un equivalente de fosgeno hasta 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofeno-carboxamida (I).

10 Esta síntesis alternativa permite una realización a escala industrial, sin embargo se usan disolventes o reactivos parcialmente tóxicos. Esto es desventajoso *per se*, además estas sustancias tóxicas deben separarse del producto final (I) hasta por debajo de los límites superiores permitidos respectivamente por razones reglamentarias en el producto, lo que significa un
15 gasto adicional.

Así surge el objetivo de la presente invención, proporcionar un procedimiento simplificado para la preparación del compuesto (I) a escala industrial evitando disolventes o reactivos tóxicos, especialmente en las últimas etapas del procedimiento.

20 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que mediante la modificación de parámetros de reacción determinados en la síntesis conocida por el documento WO-A 01/47919, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse también en mayores cantidades con buen rendimiento y pureza.

Es objeto por tanto de la presente invención un procedimiento para la
25 preparación de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-

oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida de fórmula (I) mediante reacción de clorhidrato de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (VII) con cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo (IV), caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo de éter, alcohol, cetona o agua o en una mezcla de los mismos usando una base inorgánica.

Como disolventes adecuados se citan, por ejemplo y preferiblemente: éteres como tetrahidrofurano, dioxano, diisopropiléter o metil-*terc*-butiléter; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, *sec*-butanol o *terc*-butanol; cetonas como metiletilcetona, metilisobutylcetona o acetona, o agua o mezclas de dos o más de los disolventes citados.

Son especialmente preferidas como disolvente cetonas o mezclas de cetonas con agua, especialmente acetona o preferiblemente mezclas de acetona con agua.

Como bases inorgánicas adecuadas se citan, por ejemplo y preferiblemente, hidróxidos alcalinos (por ejemplo de sodio y potasio) y alcalinotérreos (por ejemplo de calcio y magnesio), carbonatos alcalinos y alcalinotérreos o hidrogenocarbonatos alcalinos y alcalinotérreos.

Son especialmente preferidos como bases inorgánicas hidróxido de sodio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, especialmente carbonato de sodio.

La reacción de clorhidrato de aminometiloxazolidinona (VII) con cloruro del ácido clorotiofenocarboxílico (IV) se lleva a cabo preferiblemente en una mezcla de acetona/agua como disolvente, usando carbonato de sodio como base.

A este respecto, la relación de acetona/agua es variable en un amplio intervalo, preferiblemente asciende a 0,5 a 1,5 (v/v), especialmente 0,9 a 1,1 (v/v).

De este modo, puede evitarse por un lado la piridina cancerogénica, que se usa en el procedimiento descrito en el documento WO-A 01/47919 como disolvente y base. Además, puede evitarse según la invención la purificación cromatográfica técnicamente costosa del producto (I).

En la realización del procedimiento según la invención, se dispone preferiblemente una disolución acuosa de carbonato de sodio, a la que se incorpora en primer lugar acetona, después clorhidrato de aminometiloxazolidinona (VII) y a continuación cloruro del ácido clorotiofenocarboxílico (IV). La adición de los reactivos se realiza preferiblemente a una temperatura entre 0 y 20°C, especialmente entre 10 y 15°C. Después de realizada la adición, se sigue agitando después la mezcla de reacción a una temperatura entre 40 y 55°C, preferiblemente a aproximadamente 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, puede aislarse entonces el producto de modo sencillo mediante filtración.

En una forma de realización preferida de la presente invención, se recristaliza con ácido acético el producto bruto obtenido mediante la filtración anteriormente descrita del compuesto de fórmula (I) en una etapa posterior para purificación adicional.

La preparación de aminometiloxazolidinona (VII) se realiza, como ya se ha dado a conocer también en el documento WO-A 01/47919, mediante escisión del grupo protector ftalimida de la oxadolidinonmetilftalimida (VI) con metilamina en etanol como disolvente. Después de realizada la reacción, de

forma distinta sin embargo a como se describe en el documento WO-A 01/47919, se añade ácido clorhídrico acuoso a temperatura elevada a la mezcla de reacción hasta un valor de pH entre 1 y 4, preferiblemente entre 2 y 3. La adición se realiza a temperatura elevada, preferiblemente a una temperatura entre 50 y 60°C. De este modo, se aísla aminometiloxazolidinona (VII) pura de modo sencillo en forma de su clorhidrato, que así precipita cristalino y bien filtrable.

El procedimiento según el documento WO-A 01/47919, en el que el producto bruto aminometiloxazolidinona (VII), obtenido después de la concentración de la mezcla de reacción, se utiliza directamente en la reacción posterior con cloruro del ácido clorotiofenocarboxílico (IV), tiene en contra la desventaja de que los componentes secundarios de esta reacción, que están contenidos en el producto bruto de aminometiloxazolidinona (VII), dificultan la preparación posterior del producto final (I) e impurifican adicionalmente el producto (I). En contraposición a esto, el uso según la invención de aminometiloxazolidinona (VII) como clorhidrato en forma pura aislada como sustancia en la siguiente reacción con cloruro del ácido clorotiofenocarboxílico (IV), posibilita una mejor realización de la reacción, evitándose reacciones secundarias indeseadas y obteniendo un producto más puro, de modo que puede evitarse la costosa purificación cromatográfica.

La preparación de oxazolidinonmetilftalimida (VI) se realiza, como ya se ha dado a conocer en el documento WO-A 01/47919, mediante ciclación del compuesto de hidroxiamino (V) con un equivalente de fosgeno, por ejemplo y preferiblemente, con *N,N*-carbonildiimidazol. A diferencia de las condiciones de reacción dadas a conocer en el documento WO-A 01/47919, la reacción se

lleva a cabo según la invención sin catalizador en *N*-metilpirrolidona o tolueno, preferiblemente en tolueno como disolvente, en lugar de en presencia de dimetilaminopiridina como catalizador y tetrahidrofurano como disolvente. Así es también posible aislar la oxazolidinonmetiltalimida (VI) formada mediante
5 una filtración sencilla, en lugar de mediante purificación cromatográfica costosa.

La preparación de la hidroxiamina (V) se realiza, como ya se ha dado a conocer en el documento WO-A 01/47919, mediante reacción de (S)-epoxitalimida (II) con anilinomorfolinona (III) en etanol acuoso como disolvente
10 a una temperatura de reacción de 60°C. De forma distinta a como se da a conocer en el documento WO-A 01/47919, la relación de etanol/agua (v/v) asciende sin embargo según la invención a 1:1 a 1:3, preferiblemente a 1:2 (v/v), en lugar de 9:1, y ya no es necesario dosificar posteriormente el reactante (II). En lugar de ello, se agita la mezcla de reacción entre 24 y 48 horas,
15 preferiblemente aproximadamente 36 horas, a una temperatura entre 55 y 65°C.

En una forma de realización preferida de la presente invención, se mezcla la mezcla de reacción después de una a dos horas de duración de reacción con cristales de siembra del producto de reacción (V), de modo que
20 empiece la cristalización del producto de reacción.

En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención, se calienta a reflujo la mezcla de reacción hacia el final del tiempo de reacción, con lo que permanece la suspensión obtenida, y a continuación se enfría de nuevo la temperatura de reacción a entre 55 y 65°C.

25 Este calentamiento a reflujo se repite dado el caso, preferiblemente se

calienta dos veces en total.

La síntesis del compuesto de partida (S)-epoxifalimida (II) se describe, por ejemplo, en [A. Gutcait y col., Tetrahedron Asym. 1996, 7, 1641]. Además, la sustancia es comercialmente obtenible, por ejemplo en la compañía Daiso Ltd., Japón.

La síntesis del compuesto de partida anilinomorfolinona (III) se describe detalladamente, por ejemplo, en el documento WO-A 01/47919, páginas 55 a 57, o en el documento DE 10342570.5.

Las etapas individuales del procedimiento según la invención pueden llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). A menos que se indique otra cosa, se trabaja generalmente a presión normal.

La invención se ilustra detalladamente a continuación mediante un ejemplo de realización preferido, al que sin embargo no está limitada. A menos que se indique otra cosa, los datos de cantidades se refieren a porcentajes en peso.

Síntesis de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida (I)

a) 2-((2R)-2-Hidroxi-3-[[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (V)

Se mezclan 1.173 g de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (III) a 20°C con 6,7 l de agua y 14,4 l de etanol. Se calienta a 58 a 60°C la suspensión y se sigue agitando la disolución formada durante 36 horas. Después de 2 horas, se mezcla la mezcla de reacción con 5 g de 2-((2R)-2-hidroxi-3-[[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]-

propil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (V), tras de lo cual empieza la cristalización del producto. Después de enfriar a 26°C, se separa por filtración con succión el producto de reacción precipitado, se lava con etanol y después se seca.

Rendimiento: 1.522 g, corresponde a 81,4% del teórico.

5 Punto de fusión: 215°C.

b) 2-(((5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (VI)

Se suspenden 2.641 g de 2-((2*R*)-2-hidroxi-3-[[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino]propil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (V) en 22 l de tolueno y se mezclan a 19°C con 1.300 g de *N,N*-carbonildimidazol. Se calienta a reflujo a continuación la mezcla de reacción y después se mezcla a 60°C con 4,5 l de etanol. Después de enfriar a 25 a 30°C, se separa por filtración con succión el producto de reacción precipitado, se lava con etanol y después se seca.

Rendimiento: 2.756 g, corresponde a 97,9% del teórico.

15 Punto de fusión: 220,5°C.

c) 4-{4-[(5*S*)-(Aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (VII)

Se suspenden 1.360 g de 2-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (VI) a 22°C en 10,2 l de etanol, y se mezclan con 1.103 g de disolución de metilamina (al 40% en agua). Se calienta a 60 a 63°C a continuación la mezcla de reacción, y se agita la disolución formada durante 2 horas a esta temperatura. Después de enfriar a 55 a 60°C, se mezcla con 2.348 g de disolución de ácido clorhídrico (al 20% en agua) en total hasta un valor de pH de 2,7, con lo cual empieza la cristalización del producto. Después de enfriar a 20°C, se separa por filtración con succión el

producto de reacción precipitado, se lava con metanol y después se seca.

Rendimiento: 875 g, corresponde a 82,7% del teórico.

Punto de fusión: Descomposición por encima de 280°C.

RMN-¹H (300 MHz, d₆-DMSO): 3,25 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,98 (m, 3H),
 5 4,42 (m, 3H), 4,97 (m, 1H), 7,42 (d, 2H, J= 9,0 Hz), 7,57 (d, 2H, J= 9,0 Hz),
 8,44 (s a, 3H) ppm.

d) 5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida (I)

1ª etapa: Cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo (IV)

10 Se suspenden 3,00 kg de ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (obtenible comercialmente) en 8,48 kg de tolueno y se calienta a 75 a 80°C. Se añaden gota a gota a esta temperatura 2,63 kg de cloruro de tionilo durante un intervalo de tiempo de 85 minutos, a continuación se sigue agitando durante 30 minutos a 75 a 80°C y después a temperatura de reflujo hasta la terminación del
 15 desprendimiento de gases. Después de enfriar, se libera por destilación la mezcla de reacción de cloruro de tienilo y tolueno en exceso a presión reducida y temperatura interna sucesivamente creciente (hasta 60°C como máximo), hasta formar una disolución de aprox. 30% del cloruro de ácido en tolueno.

2ª etapa: 5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida (I), producto bruto
 20

Se añaden sucesivamente a 10°C 1.160 g de clorhidrato de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (VII), 350 ml de agua y 2,7 l de acetona a una disolución de 464 g de carbonato de sodio en 5,95 l de agua. Se añaden a 8 a 12°C 2.535 g de cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo
 25 (IV) (disolución al 30% en tolueno) y otros 517 ml de tolueno. Se calienta

después a 50°C la mezcla de reacción, se mezcla con 2.700 ml de acetona y se sigue agitando durante otros 30 minutos a 50 a 53°C. Después de enfriar a 26°C, se separa por filtración con succión el producto de reacción precipitado y se lava con agua y acetona.

5 Rendimiento: 1.998 g de producto bruto que contiene disolvente.

La humedad residual determinada asciende a 24,3%, que corresponde a un peso seco calculado de 1.505 g o 98,7% d.t.

3ª etapa: 5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida (I), recristalización

10 Se suspenden 2.120 g de producto bruto que contiene disolvente (humedad residual 9,4%) en 12 kg de ácido acético, y se calienta a 110 a 115°C. Se sigue agitando la disolución formada durante 10 minutos a esta temperatura y, después de clarificar, se enfría a 20°C. Se separa por filtración con succión el producto precipitado, se lava con ácido acético y agua y después se seca.

15 Rendimiento: 1.818 g, corresponde a 94,7% del teórico (referido al peso seco del producto bruto).

Punto de fusión: 230°C.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida de fórmula (I)
5 mediante reacción de clorhidrato de 4-{4-[(5*S*)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (VII) con cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo (IV), caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo de éter, alcohol, cetona y agua o en una mezcla de los mismos usando una base inorgánica.
10
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en una cetona o una mezcla de cetona y agua como disolvente.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con hidróxido de sodio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio como base inorgánica.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado
20 porque la reacción se lleva a cabo en una mezcla de acetona/agua como disolvente usando carbonato de sodio como base.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado
25 porque se dispone una disolución acuosa de carbonato de sodio y se realiza la adición de los reactantes a una temperatura entre 10 y 15°C, y la mezcla de

reacción se sigue agitando después a 50°C.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el producto bruto así obtenido del compuesto de fórmula (I) se
5 recristaliza con ácido acético en una etapa posterior.

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se prepara clorhidrato de aminometiloxazolidinona (VII) mediante escisión del grupo protector ftalimida de oxazolidinonmetilftalimida (VI) con metilamina en
10 etanol como disolvente, caracterizado porque la aminometiloxazolidinona (VII) se aísla como sustancia en forma de clorhidrato.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque después de realizada la reacción de oxazolidinonmetilftalimida (VI) con metilamina, se
15 añade ácido clorhídrico acuoso a una temperatura entre 50 y 60°C a la mezcla de reacción hasta un valor de pH entre 2 y 3.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 u 8, en el que se prepara oxazolidinonmetilftalimida (VI) mediante ciclación del compuesto de
20 hidroxiamino (V) con un equivalente de fosgeno, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en tolueno como disolvente.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque la oxazolidinonmetilftalimida (VI) se aísla mediante filtración.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 ó 10, en el que se prepara la hidroxiamina (V) mediante reacción de (S)-epoxiftalmida (II) con anilinomorfolinona (III) en etanol acuoso como disolvente, caracterizado porque la relación etanol/agua asciende a 1:2.

5

12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque la mezcla de reacción se mezcla después de una a dos horas de duración de reacción con cristales de siembra del producto de reacción (V).

10 13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la mezcla de reacción se calienta a reflujo hacia el final del tiempo de reacción dos veces, y a continuación se enfría de nuevo la temperatura de reacción a entre 55 y 65°C respectivamente.

15 14. 5-Cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida de fórmula (I), obtenible mediante el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13.

20 15. Uso de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida de fórmula (I), obtenible mediante el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida a partir de 2-[(2*S*)-2-oxiranilmetil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona, 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona y cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/014870

40

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D409/14

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/47919 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; STRAUB, ALEXANDER; LAMPE, THOMAS; POHLMANN,) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application	1-13
X	example 44	14, 15
P,A	WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG; THOMAS, CHRISTIAN, R) 22 July 2004 (2004-07-22) cited in the application	1-13
P,X	the whole document & DE 103 00 111 A1 (BAYER HEALTHCARE AG) 15 July 2004 (2004-07-15)	14, 15

☐ 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
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *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 cannot be considered novel 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, each combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 2005

Date of mailing of the international search report

26/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Palatinen 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/014870

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A	05-07-2001	DE	19962924 A1	05-07-2001
			AT	289605 T	15-03-2005
			AU	775126 B2	15-07-2004
			AU	2841401 A	09-07-2001
			AU	2004218729 A1	04-11-2004
			BG	106825 A	28-02-2003
			BR	0017050 A	05-11-2002
			CA	2396561 A1	05-07-2001
			CN	1434822 A	06-08-2003
			CZ	20022202 A3	13-11-2002
			DE	50009607 D1	31-03-2005
			EE	200200341 A	15-10-2003
			WO	0147919 A1	05-07-2001
			EP	1261606 A1	04-12-2002
			HR	20020617 A2	31-12-2004
			HU	0203902 A2	28-03-2003
			JP	2003519141 T	17-06-2003
			MA	25646 A1	31-12-2002
			MX	PA02006241 A	28-01-2003
			NO	20023043 A	14-08-2002
			NZ	519730 A	25-02-2005
			PL	355665 A1	04-05-2004
			SK	9082002 A3	01-04-2003
			TR	200201636 T2	21-10-2002
			TR	200401314 T2	23-08-2004
			US	2003153610 A1	14-08-2003
			ZA	200204188 A	27-05-2003
WO 2004060887	A	22-07-2004	DE	10300111 A1	15-07-2004
			AU	2003296728 A1	29-07-2004
			WO	2004060887 A1	22-07-2004
DE 10300111	A1	15-07-2004	AU	2003296728 A1	29-07-2004
			WO	2004060887 A1	22-07-2004

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 102004002044.2 15/01/04 DE		(51) Int Cl: C07D 408/14 (71) Solicitante(s) BAYER HEALTHCARE AG (72) Inventor(es) MATHIAS BERWE Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14 de julio de 2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 31/12/2004 No. de solicitud PCT/EP2004/014870		(87) Publicación internacional Fecha: 28/07/2005 N° publicación: WO 2005/068456 A1	
(54) Título: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION			

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil)-2-tiofenocarboxamida de fórmula (I) mediante reacción de clorhidrato de 4-{4-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}morfolin-3-ona (VII) con cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo (IV), caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo de éter, alcohol, cetona y agua o en una mezcla de los mismos usando una base inorgánica.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en una cetona o una mezcla de cetona y agua como disolvente.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con hidróxido de sodio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio como base inorgánica.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en una mezcla de

acetona/agua como disolvente usando carbonato de sodio como base.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se dispone una disolución acuosa de carbonato de sodio y se realiza la adición de los reactivos a una temperatura entre 10 y 15°C, y la mezcla de reacción se sigue agitando después a 50°C.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el producto bruto así obtenido del compuesto de fórmula (I) se recristaliza con ácido acético en una etapa posterior.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se prepara clorhidrato de aminometiloxazolidinona (VII) mediante escisión del grupo protector ftalimida de oxazolidinonmetilftalimida (VI) con metilamina en etanol como disolvente, caracterizado porque la aminometiloxazolidinona (VII) se aísla como sustancia en forma de clorhidrato.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-066497- -00000-0000

Fec: 2006-07-10 17:56:57 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tim. 11 PATENTEIYII

Exo: 378 FASCINACIONALI

LEB. 370 PASADENA
 AN 411 PRESENTACION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 48,628

FECHA : JUNIO 27 DE 2006

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55274904	27/06/2006	26,939,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL :
			\$ 463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Colo 14033.841.027-1

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ 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 ser estos 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 y fotografica 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 se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha Julio 10/06

Carrera 13 No 27 00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

45

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG.

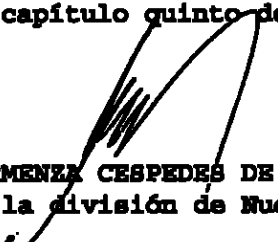
REFERENCIA	Radicación No.	6 66497
	Solicitud internacional	EP2004/014870
	Fecha inicio fase nacional	15/08/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10191

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 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. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 08 SET. 2006
adpa1