

Q.F.



Industria y Comercio

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

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-98062

54. TÍTULO

NUEVA FORMA CRISTALINA DEL ACIDO 8-CIANO-1-CICLOPROPILO-

7-(1S,6S-2,8-DIAZABICICLO(4.3.0)NONAN-8-IL)-6-FLUORO-

1,4-DIHI-DRO-4-OXO-3-QUINOLINCARBOXILICO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/4709; A61P 31/04.

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO

LEVERKUSEN 51368, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-098062- -00000-0000

Fee: 2006-09-28 17:38:18 Dep. 2020 NUECREACIONES acción

Tra. 11 PATENTE/II

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Act 411 PRESENTACION

Folios: 37

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL**

01-11-06

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG**
sociedad constituida y existente bajo las leyes
de República Federal de AlemaniaDirección: 51368 Leverkusen,
República Federal de AlemaniaDomicilio: 51368 Leverkusen,
República Federal de Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
AP DERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 88 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. **Hubert RAST**
Auf dem Bruch 77a,
51381 Leverkusen,
República Federal de Alemania3. **Alfons GRUNENBERG**
Gneisenaustasse 15,
41539 Dormagen,
República Federal de Alemania5. **Jordi BENET-BUCHHOLZ**
Plaça Romani 3a,
43893 Altafulla,
España2. **Iris HEEP**
Grüner Weg 7a,
50859 Köln,
República Federal de Alemania4. **Werner HALLENBACH**
Lichtenbergerstrasse 68,
40789 Monheim,
República Federal de Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/002953Fecha: 19 de marzo de 2005Publicación Internacional No. WO 2005/097789 A1Fecha: 20 de octubre de 2005

6

TÍTULO (54)**NUEVA FORMA CRISTALINA DEL ACIDO 8-CIANO-1-CICLOPROPIL-7-(1S,6S-2,8-DIAZABICICLO[4.3.0]NONAN-8-IL)-6-FLUORO-1,4-DIHIDRO-4-OXO-3-QUINOLINCARBOXILICO**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/004AG1K 31/4709; AG1P 31/04.

8

PrioridadSI ☒ NO ☐**(33) País de Origen**DE**(32) Fecha**1 de abril de 2004**(31) Número de Solicitud**10 2004 015 981.5

9

Comprobante de pago No.: 06-71,900Fecha: 18 de septiembre de 2006

2

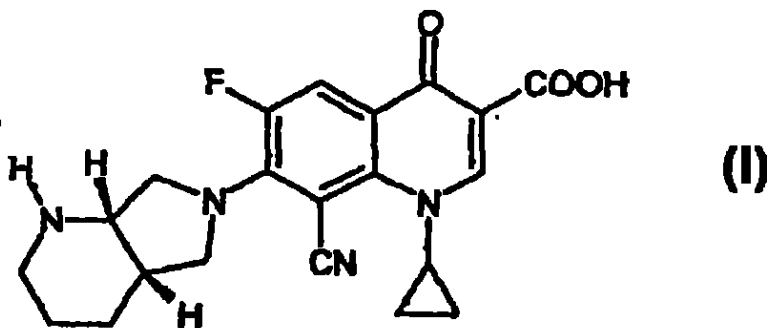
10

An x s:

- ☒ 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

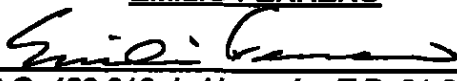
11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/097789 A1**

Descripción:

Páginas 8 en el idioma original

Páginas 10 en español

Reivindicaciones: Número (s) 4

Figuras: Número (s) 2

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

3. ☒ **Extracto de publicación.**

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

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, 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 F
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 párrafo 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 Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, 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 can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise 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 against the unfair competition, for which purpose we authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons with or without jurisdiction, specially in the administrative, administrative contentious and judicial as well as before Arbitration Court, in all

© CAVELIER ABOGADOS

WPPDE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

PABLO PERDOMO
NOTARIO

606 2005-00

cerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el e. marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, comerciales, nombres comerciales, ensachas, nombres de x. variedades vegetales y denominaciones de origen; su ción, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación taria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las ones de competencia desleal, protección del consumidor, siciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, lidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la rotección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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.

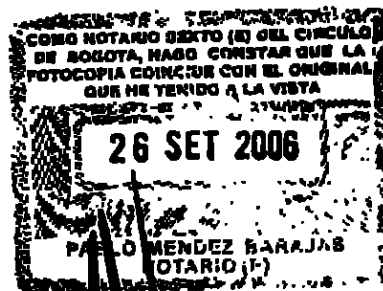
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature _____

[Handwritten signature]



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 49894.

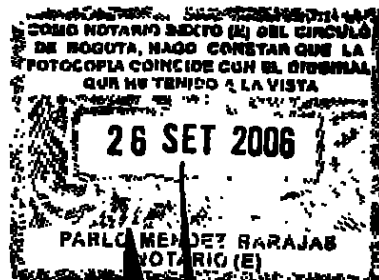
The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

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

On (Date) 6. July 2005



A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to the notary.



URNr. 1085/2005

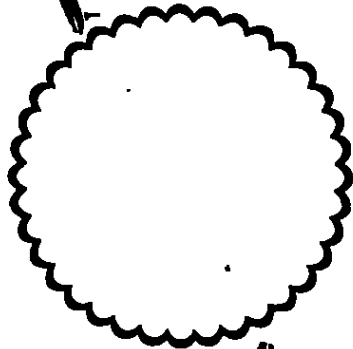
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

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

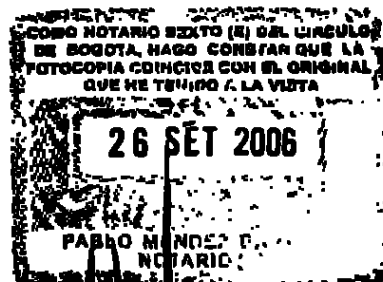
- bekannt -.

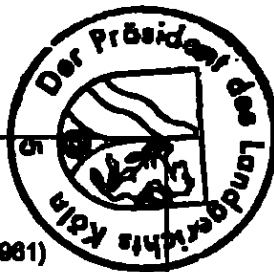
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Klaus Striewski

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. Sie ist versehen mit dem Siegel^{v. Notar} 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
§§ 151, 154 KOrd.

Wert: EUR 1.000,-

Geb. §§ 32, 40 (1)	EUR	10,-
Geb. §§ 58	EUR	10,-
Geb. § 150	EUR	10,-
Umsatzsteuer	EUR	3,78
§ 151a, 16	% EUR	5,72
Zus. EUR		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, 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, 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
MIN - EXTERIORES
Res. 541. Febrero de 1976

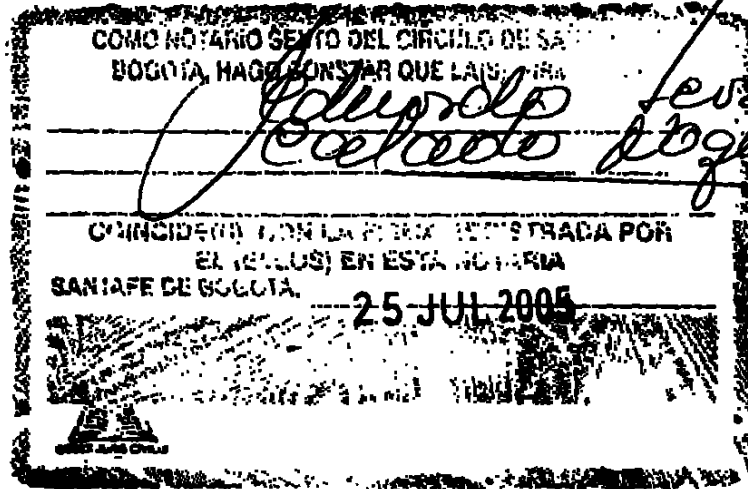
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

13717666
Eduardo C. Calado
CUIA FICHA APARECE EN EL
LIBRO DE REGISTRO DE EMPLEA
DAS PERSONAS IDENTIFICADAS



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 oblea 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.

COMO NOTARIO SEXTO (M) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 SET 2006
PABLO JIMENEZ PARAJAS
LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION 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

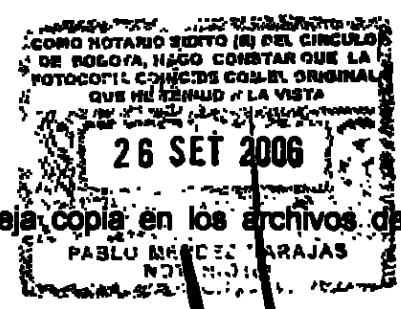
Certificado

5. en Colonia
6. el 12.07.2005
- 7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia
8. bajo el No 2507/05
9. Sello
10. Firma
- El Presidente del Tribunal Regional de Colonia
- 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 Arraga de Herser
Luz ARRAGA DE HERSER
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

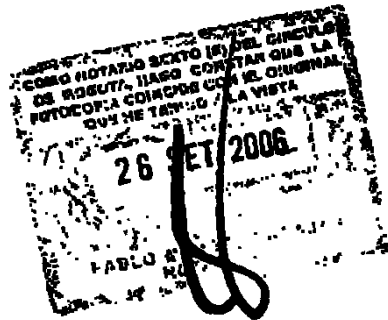
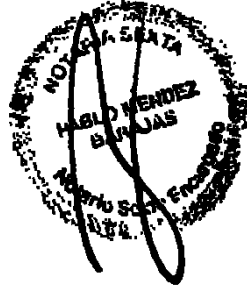
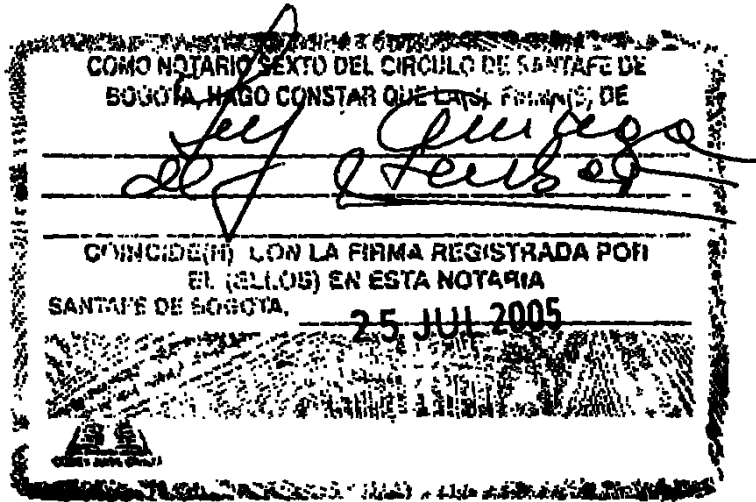
2005 JUL 25 P 12:13

2005
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137175

Loz Amaga
COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SENPENIA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(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
20. Oktober 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/097789 A1

not. JS

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 471/04,
A61K 31/4709, A61P 31/04 // (C07D 471/04, 221:00,
209:00)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/002953

(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, 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, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. März 2005 (19.03.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 015 981.5 1. April 2004 (01.04.2004) DE

(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), eurasisches (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).

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RAST, Hubert
[DE/DE]; Auf dem Bruch 77a, 51381 Leverkusen (DE).
HEEP, Iris [DE/DE]; Grüner Weg 7a, 50859 Köln
(DE). GRUNENBERG, Alfons [DE/DE]; Gneisenaustr.
15, 41539 Dormagen (DE). HALLENBACH, Werner
[DE/DE]; Lichtenbergerstr. 68, 40789 Monheim (DE).
BENET-BUCHHOLZ, Jordi [ES/ES]; Carrer Angel
Cuimera 1-5, E-08397 Pineda de Mar (ES).

Veröffentlicht:

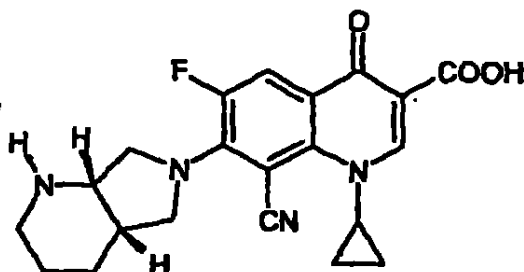
— mit internationalem Recherchenbericht

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.

BHC 031064

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE FORM OF 8-CYANO-1-CYCLOPROPYL-7-(1S,6S-2,8-DIAZABICY-
CLO[4.3.0]NONAN-8-YL)-6-FLUORO-1,4-DIHYDRO-4-OXO-3-QUINOLINE CARBOXYLIC ACID

(54) Bezeichnung: NEUE KRISTALLINE FORM VON 8-CYAN-1-CYCLOPROPYL-7-(1S,6S-2,8-DIAZABICYCLO[4.3.0]NO-
NAN-8-YL)-6-FLUOR-1,4-DIHYDRO-4-OXO-3-CHINOLINCARBONSÄURE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the
trihydrate of pradofloxacin, to a method for its
production and to anti-bacterial agents containing
acid substance.

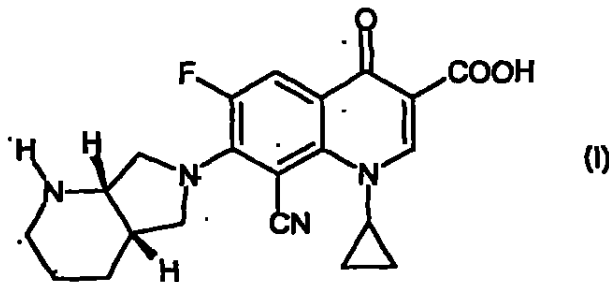
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfin-
dung betrifft das Trihydrat von Pradofloxacin, Ver-
fahren zu seiner Herstellung sowie dieses enthal-
tende antibakterielle Mittel.

WO 2005/097789 A1

Neue kristalline Form von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Die vorliegende Erfindung betrifft das Trihydrat von Pradofloxacin, Verfahren zu seiner Herstellung sowie dieses enthaltende antibakterielle Mittel.

- 5 Die 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (I) soll im Folgenden mit ihrem INN (International Non-proprietary Name) als Pradofloxacin bezeichnet werden.



- Pradofloxacin ist bekannt aus WO 97/31001. Es wird danach hergestellt durch Umsetzung von 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure mit (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan in einem Gemisch aus Dimethylformamid und Acetonitril in Gegenwart einer Hilfsbase. Nach Versetzen mit Wasser wird Pradofloxacin mit Dichlormethan aus Wasser extrahiert und durch Entfernen des Extraktionsmittels isoliert. Man erhält dabei ein Pulver, das keine eindeutige Kristallmodifikation aufweist. Für die Herstellung von Arzneimitteln ist jedoch Voraussetzung, dass für einen Wirkstoff, der in verschiedenen Kristallmodifikationen vorliegen kann, eindeutig angegeben wird, in welcher Kristallmodifikation er zur Herstellung des Mittels eingesetzt wird.

- Das z.T. amorphe Pulver, das nach dem oben skizzierten Herstellverfahren erhalten wird, ist zudem hygroskopisch. Amorphe Feststoffe, und erst recht hygroskopische Feststoffe, sind in der galenischen Verarbeitung jedoch schlecht handzuhaben, da sie beispielsweise geringe Schüttdichten und mangelhafte Fließeigenschaften aufweisen. Außerdem sind zur Handhabung hygroskopischer Feststoffe spezielle Arbeitstechniken und Einrichtungen erforderlich, um reproduzierbare Ergebnisse, z.B. bezüglich des Wirkstoffgehaltes oder der Stabilität in den produzierten Festformulierungen zu erhalten.

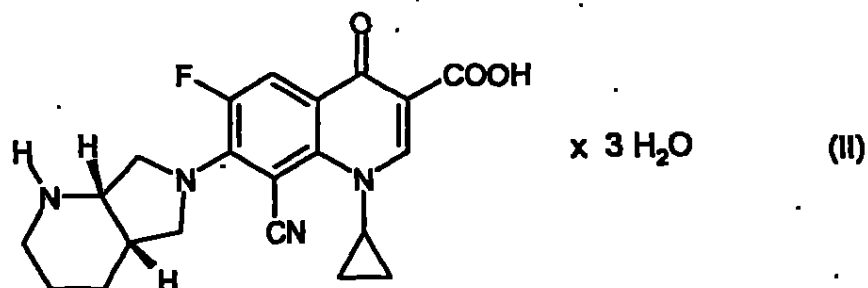
- Definierte kristalline Formen von Pradofloxacin sind bereits bekannt: Modifikation A (WO 00/31075), Modifikation B (WO 00/31076), Modifikation C (WO 00/52009) und Modifikation D (WO 00/52010) sowie das Semi-Hydrochlorid (WO 00/31077).

Wirkstoffe für Arzneimittel sollten in Formen vorliegen, die auch unter ungünstigen Lagerbedingungen, wie erhöhte Temperatur und Luftfeuchtigkeit stabil sind. Veränderungen z.B. der Kristallstruktur sind unerwünscht, da sich damit oft auch wichtige Eigenschaften wie z.B. die Wasserlöslichkeit verändern. Grundsätzlich sucht man daher nach thermodynamisch stabilen kristallinen Formen eines Wirkstoffs.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine thermodynamisch stabile, definierte kristalline Form von Pradofloxacin herzustellen, die aufgrund ihrer Eigenschaften für galenische Formulierungen geeignet ist.

Überraschenderweise wurde nun das thermodynamisch sehr stabile bislang nicht bekannte Pradofloxacin-Trihydrat gefunden.

Gegenstand der Erfindung ist daher Pradofloxacin-Trihydrat, es kann mit der folgenden Formel (II) dargestellt werden:



Das Pradofloxacin-Trihydrat weist ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm mit den in der folgenden Tabelle 1 angegebenen Reflexlagen (2 Theta) hoher und mittlerer Intensität (> 30% relative Intensität) auf.

Tabelle 1:

Reflexlagen mittlerer und hoher Intensität ($I_{rel} > 30\%$) von Pradofloxacin-Trihydrat:

2 θ (2 Theta)
10.6230
14.1386
18.4032
20.9422
22.5604
22.8420
24.5165
25.8426
26.4972
26.8759
27.1231

5 Das Pulver-Röntgendiffraktogramm von Pradofloxacin-Trihydrat ist in der Abbildung 1 wiedergegeben.

Weiterhin konnte das Pradofloxacin-Trihydrat durch Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls charakterisiert werden. Charakteristische Daten sind:

Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P2_1$
10 Abmessungen der Elementarzelle	$a = 12.4790(18) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$. $b = 12.1275(18) \text{ \AA}$ $\beta = 111.009(6)^\circ$. $c = 15.010(2) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$2120.6(5) \text{ \AA}^3$

Die Struktur im Kristallgitter ist in Abb. 2 dargestellt.

15 Pradofloxacin-Trihydrat kann nach den folgenden Verfahren hergestellt werden:

Eine Lösung von Pradofloxacin in einem polar aprotischen Lösungsmittel wird auf eine Temperatur von 50°C oder mehr erwärmt und dann mit Wasser versetzt, das Impfkristalle von Pradofloxacin-Trihydrat enthält.

Die Lösung in dem polar aprotischen Lösungsmittel wird vorzugsweise mindestens in das gleiche Volumen Wasser gegeben, besonders bevorzugt in das 2- bis 4fache Volumen. Es kann vorteilhaft sein das erhaltene Gemisch weiter zu erwärmen auf eine Temperatur im Bereich von 50°C bis zum Siedepunkt.

- 5 Das verwendete polar aprotische Lösungsmittel sollte in ausreichendem Maße mit Wasser mischbar sein, bevorzugte Beispiele sind Dimethylformamid (DMF), Acetonitril, Propionitril und insbesondere N-Methylpyrrolidon (NMP). Auch Gemische dieser Lösungsmittel sind einsetzbar.

Alternativ kann man Pradofloxacin zusammen mit einer geringen Menge Pradofloxacin-Trihydrat in Wasser erwärmen, und zwar vorzugsweise auf eine Temperatur im Bereich 50 bis 100°C.

- 10 Weiterhin kann das Pradofloxacin-Trihydrat auch durch Umfällung über die Salze erhalten werden, wobei man zweckmäßigerweise beim Neutralisieren Pradofloxacin-Trihydrat-Impfkristalle zugebt.

- Vorzugsweise wird das Pradofloxacin beim Umfällen in einer geeigneten Säure in Gegenwart von Wasser gelöst. Dann wird die Lösung mit einer Base auf pH 7 neutralisiert und die Impfkristalle
15 werden zugegeben.

Bei allen Verfahren fällt das Pradofloxacin-Trihydrat – gegebenenfalls nach Abkühlen (z.B. auf Raumtemperatur) - als Feststoff aus.

- Impfkristalle lassen sich falls erforderlich herstellen, indem man eine Probe von Pradofloxacin der Modifikation B längere Zeit bei einer Luftfeuchtigkeit von mindestens 97 % aufbewahrt, und zwar
20 üblicherweise bei Raumtemperatur.

- Pradofloxacin-Trihydrat ist überraschend stabil und wandelt sich auch bei längerer Lagerung nicht in andere Kristallformen um. Darüber hinaus zeigt das Pradofloxacin-Trihydrat keine Tendenz zur Aufnahme von weiterem Wasser aus der Luft. Schließlich lässt es sich durch Kristallisation auf einfachem Wege reinigen. Es ist aus diesen Gründen hervorragend zur Herstellung von Arznei-
25 mittelformulierungen geeignet, insbesondere solchen, in denen der Wirkstoff als Feststoff vorliegt. Durch seine Stabilität verleiht es diesen Formulierungen die gewünschte lang andauernde Lagerstabilität. Mit dem Pradofloxacin-Trihydrat können damit definiert und gezielt stabile Zubereitungen von Pradofloxacin hergestellt werden.

- Pradofloxacin-Trihydrat ist hervorragend gegen pathogene Bakterien auf dem Gebiet der Human-
30 oder Tiermedizin wirksam. Die Wirkung des Pradofloxacin-Trihydrats und damit auch sein breites Einsatzgebiet entspricht derjenigen von Pradofloxacin.

Das Röntgen-Pulverdiffraktogramm zur Charakterisierung des Pradofloxacin-Trihydrats wurde mit einem Transmissions-Diffraktometer STADI-P (CuK_α-Strahlung) mit ortsempfindlichen Detektor (PSD2) der Firma Stoe erhalten.

5 Die Röntgenstrukturanalyse des Einkristalls wurde mit einem Siemens P4 Diffraktometer, ausgerüstet mit einem SMART-CCD-1000 Flächendetektor, einer rotierenden Anode (MACScience Co.) mit MoK-Strahlung, einem Graphitmonochromator und einer Siemens Tieftemperaturvorrichtung LT2 (T = -120°C) erhalten.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung ohne sie einzuschränken. Die in den folgenden Beispielen verwendeten Bedingungen sind besonders bevorzugt.

BeispieleBeispiel AUmkristallisation aus NMP/Wasser

- 5 A.1 120 g Pradofloxacin werden in 960 ml peroxidfreiem N-Methylpyrrolidon (NMP) auf 75°C erwärmt. Diese Lösung wird, über einen Faltenfilter, in 2880 ml Wasser gegossen, welches mit Pradofloxacin-Trihydrat angeimpft wurde. Man lässt ohne Rühren auf Raumtemperatur kommen und einen Tag bei Raumtemperatur stehen. Der Feststoff wird abgesaugt, zweimal mit je 100ml Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 115,73 g 84,9 % d.Th.

- 10 A.2 20 g Pradofloxacin werden in 90 ml peroxidfreiem NMP auf 75°C erwärmt. Danach werden 270 ml Wasser zugegeben und weiter bis auf 100°C erhitzt. Die entstandene Lösung wird noch 15 Minuten bei dieser Temperatur gehalten, dann etwas abgekühlt und mit Pradofloxacin-Trihydrat angeimpft. Zur Kristallisation wird über Nacht stehen gelassen. Der Feststoff wird abgesaugt, zweimal mit etwas Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.
- 15 Ausbeute: 20,44 g 89,9 % d.Th.

In allen Fällen wurde nach den Röntgen Pulveraufnahmen das Pradofloxacin-Trihydrat erhalten.

Beispiel B

Erhitzen in reinem Wasser

5 g Pradofloxacin und 100 mg Pradofloxacin-Trihydrat werden zur angegebenen Menge Wasser gegeben und 3 Stunden auf die angegebene Temperatur erhitzt.

5 **Tabelle 2:** Modifikationsumwandlung durch Erhitzen in Wasser

Versuch	Ansbeute	Wassermenge	Bedingungen
B.1	91 %	25 ml	85 °C
B.2	93 %	50 ml	85 °C
B.3	92 %	100 ml	85 °C

In allen Fällen wurde nach Röntgenpulveraufnahmen Pradofloxacin-Trihydrat erhalten.

Beispiel C:

Umfällung über Salz

Tabelle 3: Umfällung von Pradofloxacin

Versuch	Säure	Menge (mmol)	Ausbeute %	Bemerkung
C.1	Schwefelsäure	6	93,5	Niederschlag im Säuren
C.2	Essigsäure	6	92	
C.3	Ameisensäure	6	81,7	
C.4	Schwefelsäure	3	94,2	Niederschlag im Säuren
C.5	Essigsäure	6	89,8	bei 60 °C gefällt und 2 h getempert.

5

Es wird jeweils die angegebene Menge an Säure in 12 ml Wasser gelöst, 2,4 g (6 mmol) Pradofloxacin zugegeben, 15 Minuten gerührt und anschließend mit konz. Ammoniak-Lösung auf pH 7,0 neutralisiert. Sobald die Lösung sich eintrübt werden Impfkristalle von Pradofloxacin-Trihydrat zugegeben. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt, dann abgesaugt und an der Luft getrocknet.

10

In allen Fällen wurde nach Röntgenpulveraufnahmen Pradofloxacin-Trihydrat erhalten.

Patentansprüche

1. Pradofloxacin-Trihydrat.
2. Arzneimittel, enthaltend Pradofloxacin-Trihydrat gemäß Anspruch 1.
3. Verwendung von Pradofloxacin-Trihydrat gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arznei-
5 mitteln.
4. Verfahren zur Behandlung bakterieller Erkrankungen, beim dem man eine geeignete Menge Pradofloxacin-Trihydrat verabreicht.

Abb.1

STOE Powder Diffraction System

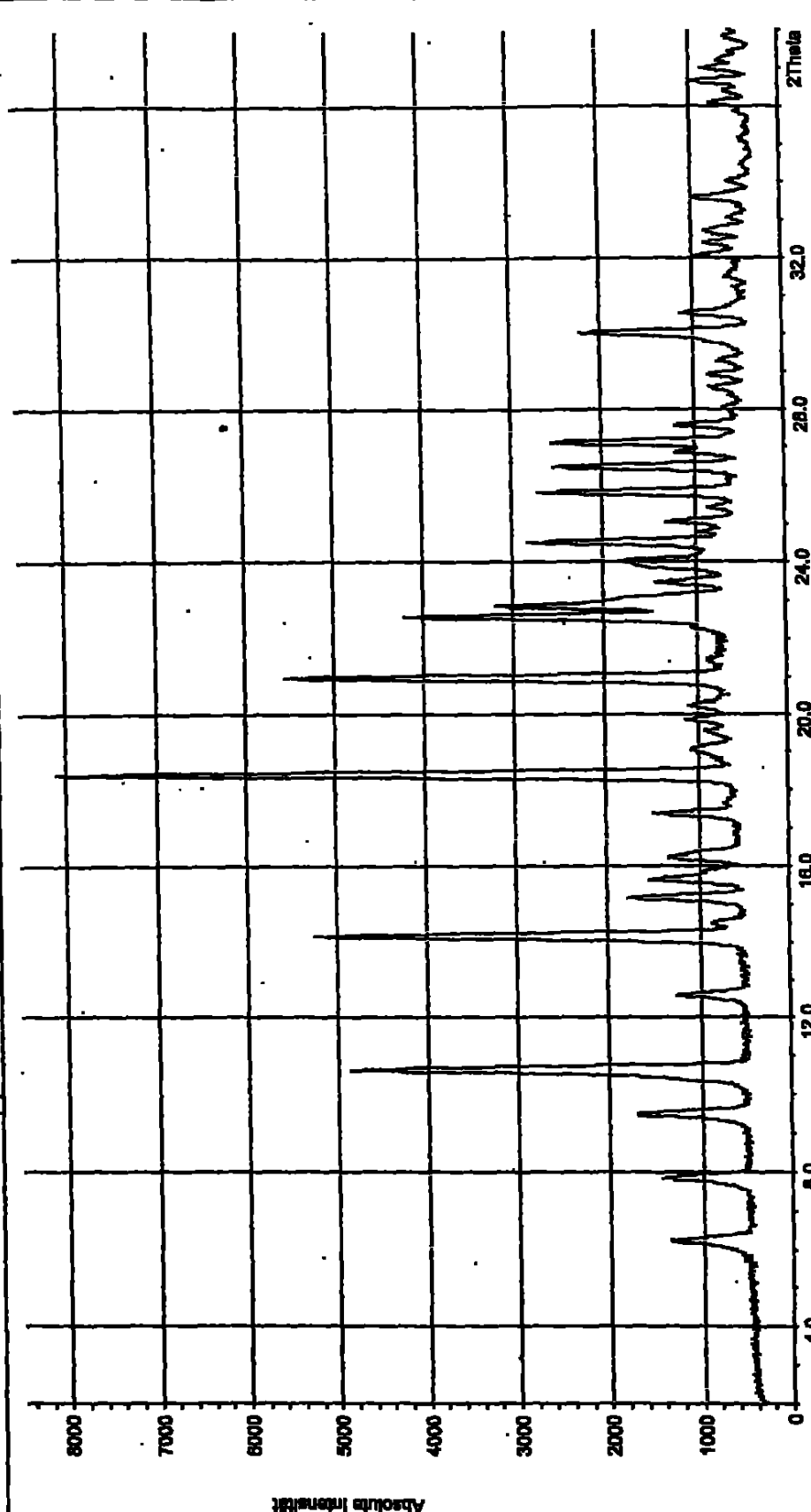
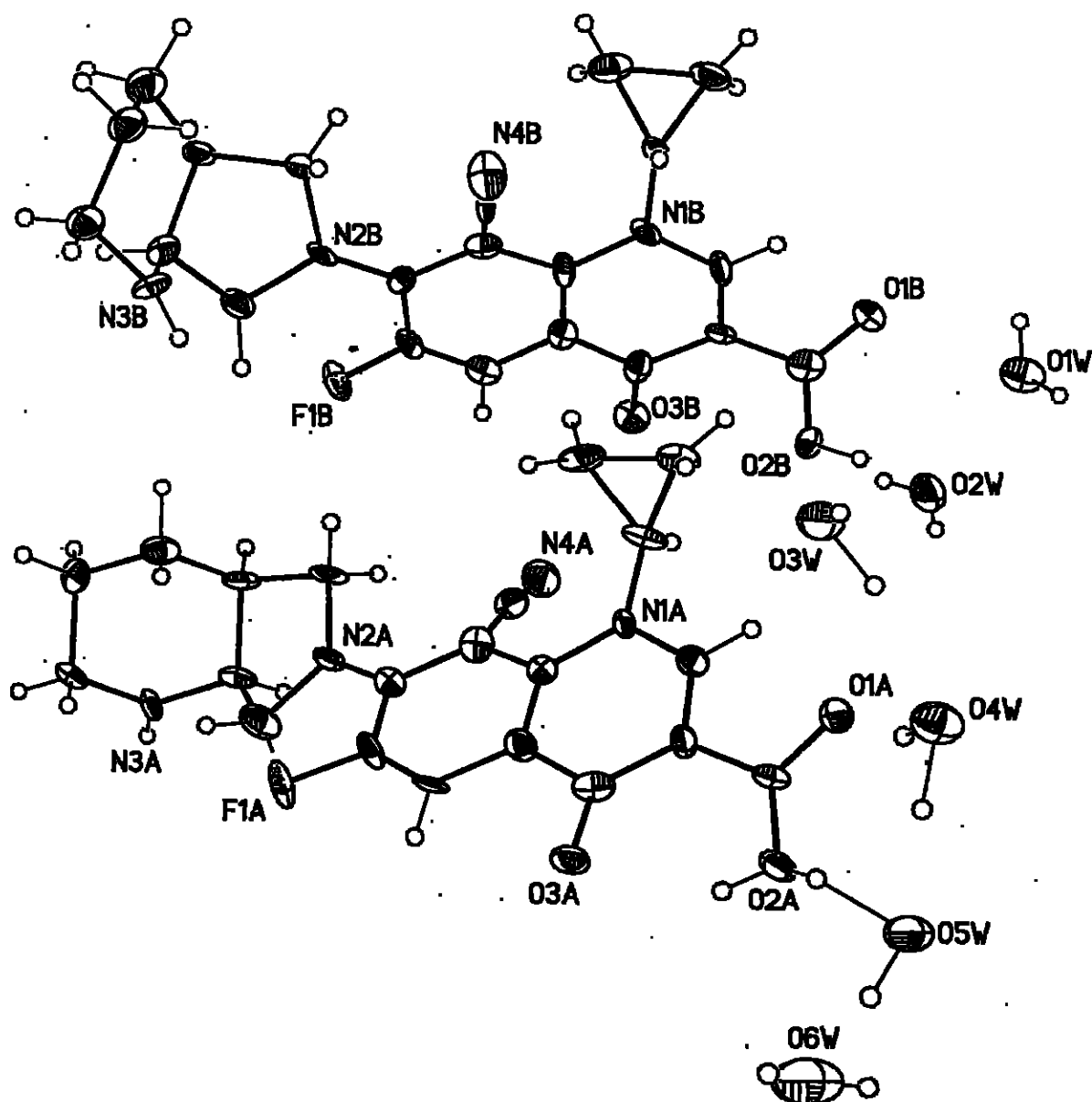


Abb.2



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CON ARREGLO AL CONVENIO DE COLABORACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización mundial de la Propiedad Intelectual

Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
20 de octubre de 2005 (20/10/2005)

(51) Clasificación internacional de patentes: C07D 471/04, A61K 31/4709, A61P 31/04 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/EP2005/002953

(22) Fecha de presentación internacional:
19 de marzo de 2005 (19/03/2005)

(23) Idioma de presentación:
Alemán

(28) Idioma de publicación:
Alemán

(30) Indicaciones de prioridad:
10 2004 015 981.5 1 de abril de 2004 (01/04/2004) DE

(71) Solicitante (para todos los estados designados salvo los Estados Unidos de América): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Inventor, y

(75) Inventor/solicitante (sólo para los Estados Unidos de América): RAST, Hubert [DE/DE]; Auf dem Bruch 77a, 51361 Leverkusen (DE). HEEP, Iris [DE/DE]; Grüner Weg 7a, 50859 Colonia (DE). GRÜNNENBERG, Alfons [DE/DE]; Gneisenaustr. 15, 41539 Dormagen (DE). HALLENBACH, Werner [DE/DE]; Lichtenbergerstr. 68, 40789 Monheim (DE). BENET-BUCHHOLZ, Jordi [ES/ES]; Carrer Angel Culméra 1-5, E-08397 Pineda de Mar (ES).

(10) Número de publicación internacional
WO 2005/097789 A1

(74) Representante común: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE)

(81) Estados designados (mientras que no se indique lo contrario, para cualquier tipo de derecho de protección nacional disponible): 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (mientras que no se indique lo contrario, para cualquier tipo de derecho de protección nacional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurásico (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europeo (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).

Publicado:
- Con informe de búsqueda de tipo internacional
Para la aclaración de los códigos de dos letras y las otras abreviaturas se remite a las declaraciones ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") al comienzo de cada edición regular de la gaceta PCT.

(54) Título: NUEVA FORMA CRISTALINA DEL ÁCIDO 8-CIANO-1-CICLOPROPILO-7-(15,15,2,8-DIAZABICICLO[4.3.0]NONAN-8-IL)-8-FLUORO-1,4-DIHIDRO-4-OXO-3-QUINOLINCARBOXÍLICO

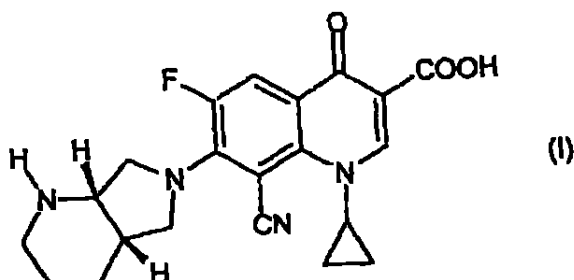
(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere al trihidrato de pradofloxacin, a un procedimiento para su preparación, así como a agentes antibacterianos que lo contienen.

NUEVA FORMA CRISTALINA DEL ÁCIDO 8-CIANO-1-CICLOPROPIL-7-
(1S,6S-2,8-DIAZABICICLO[4.3.0]NONAN-8-IL)-6-FLUORO-1,4-DIHIDRO-4-
OXO-3-QUINOLINCARBOXÍLICO

5 La presente invención se refiere al trihidrato de pradofloxacin, a un procedimiento para su preparación, así como a agentes antibacterianos que lo contienen.

 El ácido 8-ciano-1-ciclopropil-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico de fórmula (I) debe designarse
10 a continuación con su DCI (denominación común internacional) como pradofloxacin.



 La pradofloxacin se conoce del documento WO97/31001. Según este se prepara mediante reacción del ácido 7-cloro-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-
15 1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico con (1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano en una mezcla de dimetilformamida y acetonitrilo en presencia de una base adyuvante. Después de la mezcla con agua, la pradofloxacin se extrae con diclorometano del agua y se aísla mediante eliminación del agente de extracción. En esto se obtiene un polvo que no
20 presente ninguna modificación cristalina clara. Sin embargo, para la preparación de fármacos es un requisito que para un principio activo, que

puede estar presente en distintas modificaciones cristalinas, se indique claramente en qué modificación cristalina se utiliza para la preparación del agente.

Además, el polvo en parte amorfo que se obtiene según el
5 procedimiento de preparación anteriormente esbozado es higroscópico. Sin embargo, los sólidos amorfos, y sólo los sólidos verdaderamente higroscópicos, son difíciles de manipular en el tratamiento galénico ya que presentan, por ejemplo, pequeñas densidades aparentes e insuficientes propiedades de fluidez. Además, para la manipulación de sólidos
10 higroscópicos son necesarias técnicas de trabajo y unidades especiales para obtener resultados reproducibles, por ejemplo, en lo referente al contenido de principio activo o a la estabilidad en las formulaciones sólidas producidas.

Ya se conocen formas cristalinas definidas de pradofloxacina: modificación A (documento WO00/31075), modificación B (documento
15 WO00/31076), modificación C (documento WO00/52009) y modificación D (documento WO00/52010), así como el semiclórhidrato (documento WO00/31077).

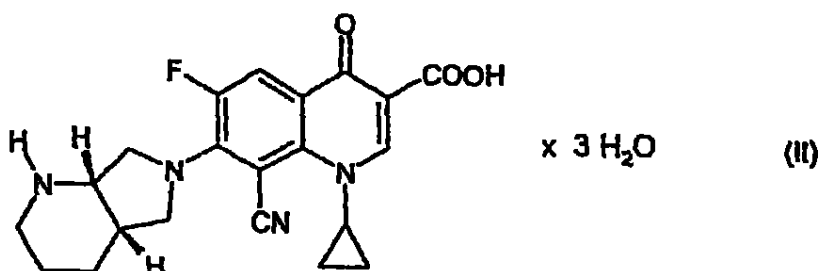
Los principios activos para fármacos deberían estar presentes en formas que también fueran estables en condiciones de almacenamiento
20 desfavorables, como alta temperatura y humedad del aire. No se desean cambios, por ejemplo de la estructura cristalina, ya que con ellos frecuentemente también se cambian propiedades importantes, como por ejemplo la solubilidad en agua. Por tanto, principalmente se buscan formas cristalinas termodinámicamente estables de un principio activo.

25 Por tanto, la invención se basa en el objetivo de preparar una forma cristalina definida termodinámicamente estable de pradofloxacina que sea

adecuada para formulaciones galénicas debido a sus propiedades.

De manera sorprendente se descubrió ahora el trihidrato de pradofloxacin termodinámicamente muy estable no conocido hasta la fecha.

Por tanto, es objeto de la invención el trihidrato de pradofloxacin, puede representarse con la siguiente fórmula (II):



El trihidrato de pradofloxacin presenta un difractograma de polvo de rayos X con las posiciones de reflexión (2 theta) de intensidad alta y media (> 30% de intensidad relativa) indicadas en la siguiente tabla 1.

Tabla 1:

Posiciones de reflexión de intensidad media y alta ($I_{\text{rel}} > 30\%$) del trihidrato de pradofloxacin:

2 θ (2 theta)
10,6230
14,1386
18,4032
20,9422
22,5604
22,8420
24,5165
25,8426
26,4972
26,8759
27,1231

En la figura 1 se reproduce el difractograma de rayos X de polvo del trihidrato de pradofloxacin.

Además, el trihidrato de pradofloxacin pudo caracterizarse mediante análisis estructural por rayos X de un monocristal. Los datos característicos son:

Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$
Dimensiones de la celda elemental	$a = 12,4790(18) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$
	$b = 12,1275(18) \text{ \AA}$ $\beta = 111,009(6)^\circ$
	$c = 15,010(2) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2120,6(5) \text{ \AA}^3$

En la figura 2 se representa la estructura en la red cristalina.

El trihidrato de pradofloxacin puede prepararse según los siguientes

procedimientos:

Una disolución de pradofloxacin en un disolvente aprótico polar se calienta hasta una temperatura de 50°C o más y luego se mezcla con agua que contiene cristales germen de trihidrato de pradofloxacin.

5 La disolución en el disolvente aprótico polar se añade preferiblemente al menos en el mismo volumen de agua, con especial preferencia en un volumen de doble a cuádruple. Puede ser ventajoso calentar adicionalmente la mezcla obtenida hasta una temperatura en el intervalo de 50°C hasta el punto de ebullición.

10 El disolvente aprótico polar usado debería ser miscible en medida suficiente con agua, ejemplos preferidos son dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, propionitrilo y especialmente N-metilpirrolidona (NMP). También pueden utilizarse mezclas de estos disolventes.

Alternativamente, la pradofloxacin se puede calentar junto con una
15 pequeña cantidad de trihidrato de pradofloxacin en agua, y concretamente preferiblemente hasta una temperatura en el intervalo de 50 a 100°C.

Además, el trihidrato de pradofloxacin también puede obtenerse mediante reprecipitación de las sales, añadiéndose de manera apropiada en la neutralización cristales germen de trihidrato de pradofloxacin.

20 Preferiblemente, la pradofloxacin se disuelve en la reprecipitación en un ácido adecuado en presencia de agua. La disolución se neutraliza luego con una base hasta pH 7 y se añaden los cristales germen.

En todos los procedimientos, el trihidrato de pradofloxacin precipita como sólido - dado el caso después de enfriamiento (por ejemplo hasta
25 temperatura ambiente).

Los cristales germen pueden prepararse, en caso de que sea necesario,

conservando una muestra de pradofloxacin de la modificación B durante un tiempo más prolongado a una humedad del aire de al menos el 97%, y concretamente normalmente a temperatura ambiente.

El trihidrato de pradofloxacin es sorprendentemente estable y tampoco se transforma en otras formas cristalinas en caso de almacenamiento más prolongado. Además, el trihidrato de pradofloxacin no muestra ninguna tendencia a la absorción de agua adicional del aire. Finalmente, puede purificarse de manera sencilla mediante cristalización. Debido a estos motivos es excelentemente adecuado para la preparación de formulaciones de fármacos, especialmente aquellas en las que el principio activo está presente como sólido. Su estabilidad confiere a estas formulaciones la deseada estabilidad a largo plazo durante el almacenamiento. Así, con el trihidrato de pradofloxacin pueden prepararse preparaciones de pradofloxacin estables de manera definida y específica.

El trihidrato de pradofloxacin es excelentemente eficaz contra bacterias patógenas en el campo de la medicina humana o animal. La acción del trihidrato de pradofloxacin y por tanto también de su amplio campo de utilización corresponde al de la pradofloxacin.

El difractograma de polvo de rayos X para la caracterización del trihidrato de pradofloxacin se obtuvo con un difractómetro de transmisión STADI-P (radiación de CuK_α) con detector sensible a la posición (PSD2) de la empresa Stoe.

El análisis estructural por rayos X del monocristal se obtuvo con un difractómetro Siemens P4, equipado con un detector de área SMART-CCD-1000, un ánodo giratorio (MACScience Co.) con radiación de MoK , un monocromador de grafito y un dispositivo de baja temperatura de Siemens

LT2 (T = -120°C).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla. Se prefieren especialmente las condiciones usadas en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

5 Ejemplo A

Recristalización en NMP/agua

A.1 120 g de pradofloxacin se calientan hasta 75°C en 960 ml de N-metilpirrolidona (NMP) sin peróxidos. Esta disolución se vierte mediante un filtro de pliegues en 2880 ml de agua que se sembró con trihidrato de pradofloxacin. Sin agitar se deja que llegue hasta temperatura ambiente y se deja reposar un día a temperatura ambiente. El sólido se aspira, se lava dos veces, cada vez con 100 ml de agua, y se seca al aire.

Rendimiento: 115,73 g, 84,9% d. t.

A.2 20 g de pradofloxacin se calientan hasta 75°C en 90 ml de NMP sin peróxidos. Después se añaden 270 ml de agua y se calienta adicionalmente hasta 100°C. La disolución formada se mantiene todavía 15 minutos a esta temperatura, luego se enfría algo y se siembra con trihidrato de pradofloxacin. Para la cristalización se deja reposar durante la noche. El sólido se aspira, se lava dos veces con algo de agua y se seca al aire.

20 Rendimiento: 20,44 g, 89,9% d. t.

En todos los casos se obtuvo, según las absorciones de polvo por rayos X, el trihidrato de pradofloxacin.

Ejemplo B

Calentamiento en agua pura

25 5 g de pradofloxacin y 100 mg de trihidrato de pradofloxacin se añaden a la cantidad indicada de agua y se calientan 3 horas hasta la

temperatura indicada.

Tabla 2: Transformación de la modificación mediante calentamiento en agua

Experimento	Rendimiento	Cantidad de agua	Condiciones
B.1	91%	25 ml	85°C
B.2	93%	50 ml	85°C
B.3	92%	100 ml	85°C

En todos los casos se obtuvo, según las absorciones de polvo por rayos

5 X, el trihidrato de pradofloxacin.

Ejemplo C:

Reprecipitación de sal

Tabla 3: Reprecipitación de pradofloxacin

Experimento	Ácido	Cantidad (mmol)	Rendimiento %	Observación
C.1	Ácido sulfúrico	6	93,5	Precipitado en el ácido
C.2	Ácido acético	6	92	
C.3	Ácido fórmico	6	81,7	
C.4	Ácido sulfúrico	3	94,2	Precipitado en el ácido
C.5	Ácido acético	6	89,8	Precipita a 60°C y se acondiciona térmicamente 2 h

Se disuelve respectivamente la cantidad indicada de ácido en 12 ml de agua, se añaden 2,4 g (6 mmol) de pradofloxacin, se agita 15 minutos y a continuación se neutraliza con disolución de amoníaco concentrado hasta pH 7,0. Tan pronto como se enturbia la disolución se añaden cristales germen de trihidrato de pradofloxacin. Se agita posteriormente durante la noche a temperatura ambiente, luego se aspira y se seca al aire.

En todos los casos se obtuvo, según las absorciones de polvo por rayos X, el trihidrato de pradofloxacin.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

- 5 1. Trihidrato de pradofloxacin.

2. Fármaco que contiene trihidrato de pradofloxacin según la reivindicación 1.

- 10 3. Uso de trihidrato de pradofloxacin según la reivindicación 1 para la preparación de fármacos.

4. Procedimiento para el tratamiento de enfermedades bacterianas, en el que se administra una cantidad adecuada de trihidrato de pradofloxacin.

29

30

Abb.1

STOR Sistema de Difracción de Poder

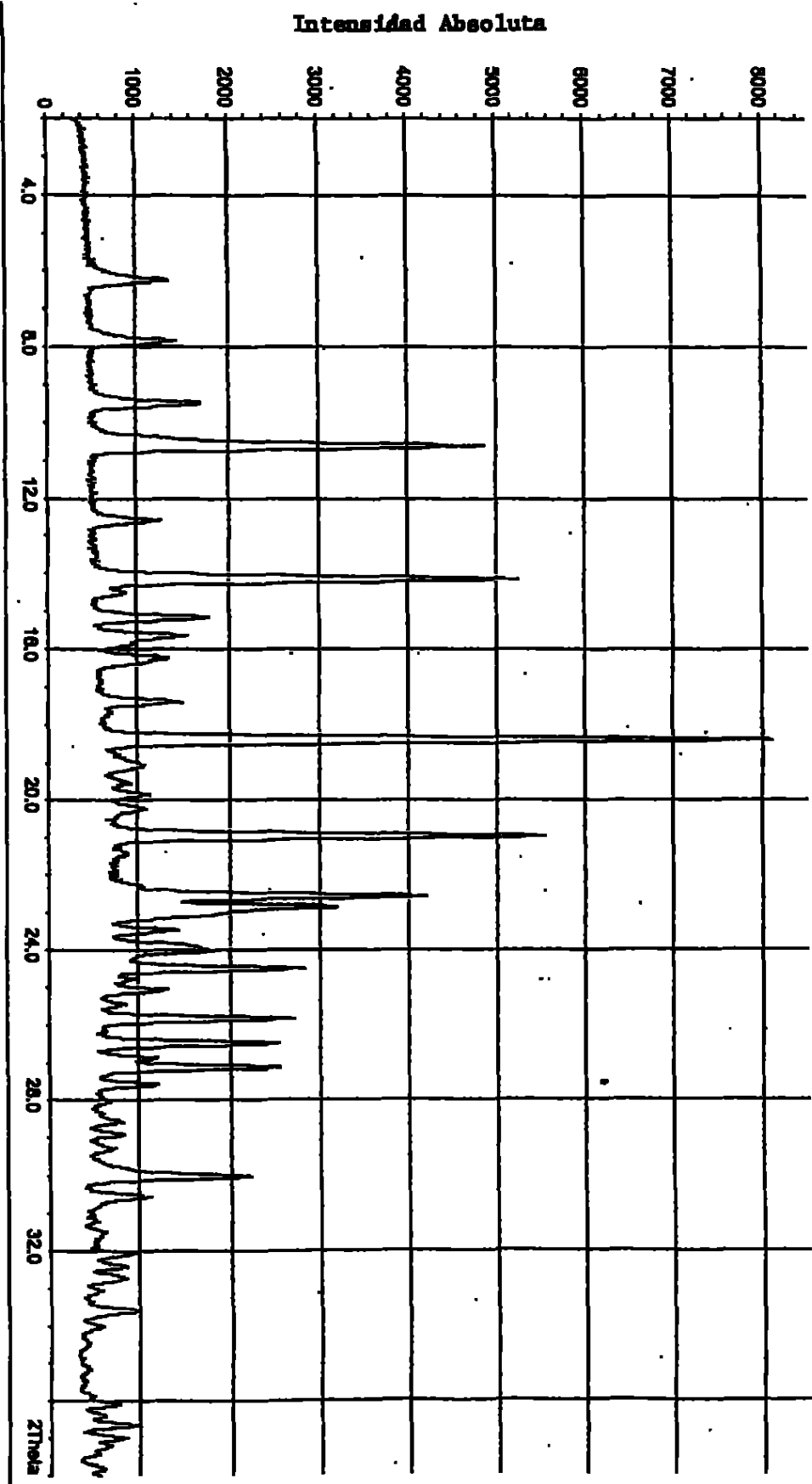
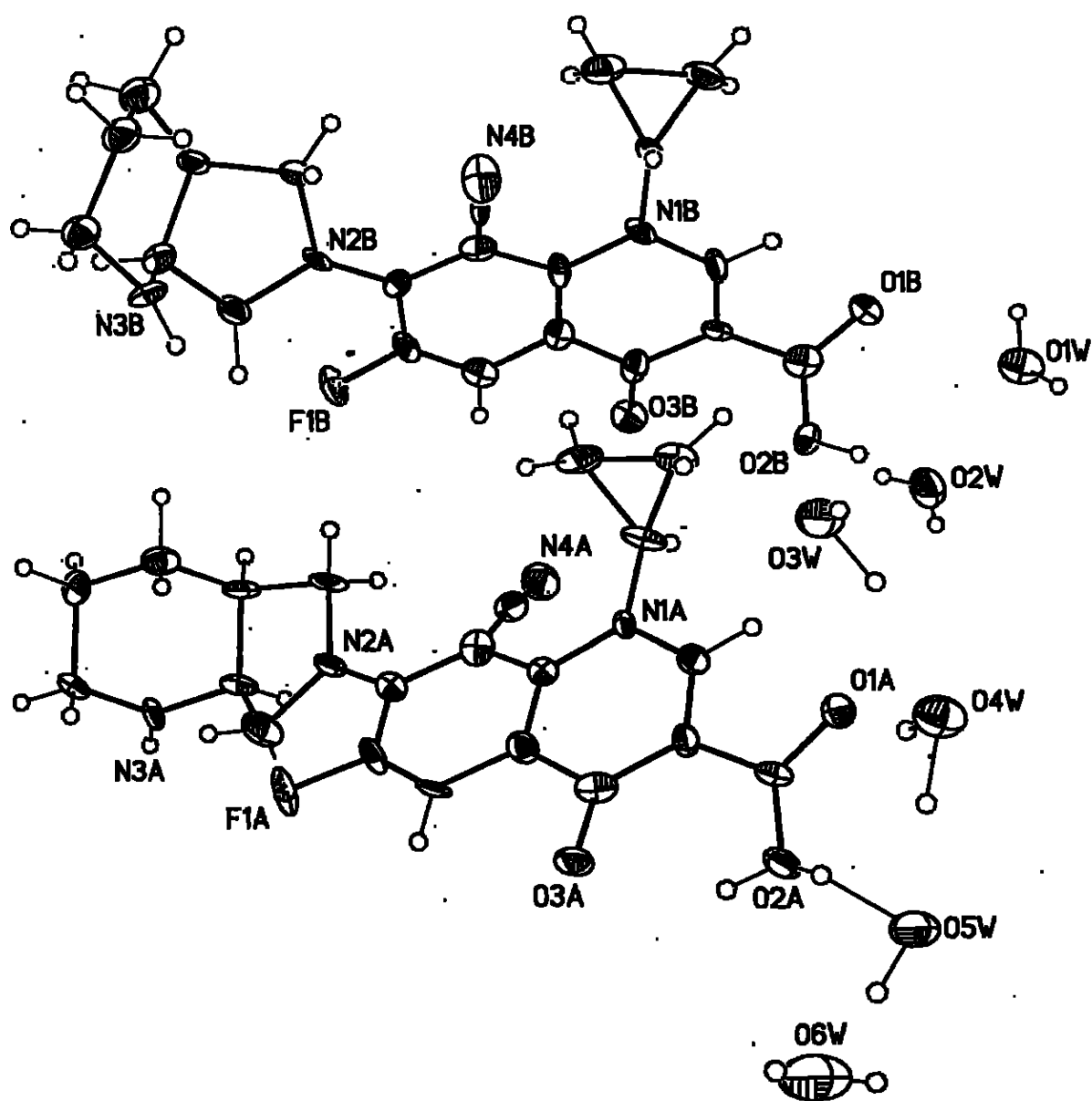


Abb.2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/002953

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/4709 A61P31/04
//(C07D471/04,221:00,209:00)

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 A61K

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, BEILSTEIN Data, 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 00/52010 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; HIMMLER, THOMAS; RAST, HUBERT) 8 September 2000 (2000-09-08) cited in the application claim 1	1-4
A	WO 97/31001 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; BARTEL, STEFAN; JAETSCH, THOMAS; HIMMLER, TH) 28 August 1997 (1997-08-28) cited in the application examples 2-5,19	1-4
A	WO 00/52009 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; RAST, HUBERT; HIMMLER, THOMAS) 8 September 2000 (2000-09-08) cited in the application claim 1	1-4
-/-		



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 claims or which is cited to establish the publication date of another claim 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, 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

20 July 2005

Date of mailing of the international search report

02/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5816 Patentweg 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-6040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002953

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/31077 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; HIMMLER, THOMAS; RAST, HUBERT) 2 June 2000 (2000-06-02) cited in the application claim 1	1-4
A	WO 00/31076 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; HIMMLER, THOMAS; HALLENBACH, WERNER; RAST, H) 2 June 2000 (2000-06-02) cited in the application claim 1	1-4
A	WO 00/31075 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; HIMMLER, THOMAS; HALLENBACH, WERNER; RAST, H) 2 June 2000 (2000-06-02) cited in the application claim 1	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP05/02953

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 4 relates to a method for the treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/002953

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0052010	A	08-09-2000	DE 19908448 A1	31-08-2000
			AU 760710 B2	22-05-2003
			AU 3154400 A	21-09-2000
			BR 0008520 A	18-12-2001
			CA 2362804 A1	08-09-2000
			CN 1341116 A	20-03-2002
			CZ 20013065 A3	16-01-2002
			WO 0052010 A1	08-09-2000
			EP 1159277 A1	05-12-2001
			HU 0200053 A2	29-05-2002
			JP 2002538159 A	12-11-2002
			NO 20014059 A	21-08-2001
			NZ 513749 A	31-10-2003
			PL 349394 A1	15-07-2002
			SK 11942001 A3	03-12-2001
			TR 200102435 T2	21-01-2002
			UA 71606 C2	17-12-2001
			US 6492391 B1	10-12-2002
			ZA 200106050 A	24-07-2002
WO 9731001	A	28-08-1997	DE 19633805 A1	28-08-1997
			AT 228130 T	15-12-2002
			AU 715341 B2	20-01-2000
			AU 1768997 A	10-09-1997
			BR 9707606 A	27-07-1999
			CA 2247020 A1	28-08-1997
			CN 1335301 A	13-02-2002
			CN 1211984 A ,C	24-03-1999
			CZ 9802684 A3	17-02-1999
			DE 59708771 D1	02-01-2003
			DK 882049 T3	03-03-2003
			WO 9731001 A1	28-08-1997
			EP 1215202 A1	19-06-2002
			EP 0882049 A1	09-12-1998
			ES 2184060 T3	01-04-2003
			HK 1018903 A1	10-05-2002
			HU 9900502 A2	28-06-1999
			IL 125444 A	19-03-2001
			JP 2000504734 T	18-04-2000
			NO 983819 A	20-08-1998
			NZ 331468 A	28-02-2000
			PL 328577 A1	01-02-1999
			PT 882049 T	30-04-2003
			SK 114698 A3	11-01-1999
			TR 9801493 T2	21-10-1998
			US 6323213 B1	27-11-2001
			US 6278013 B1	21-08-2001
			ZA 9701507 A	16-09-1997
WO 0052009	A	08-09-2000	DE 19908449 A1	31-08-2000
			AT 226952 T	15-11-2002
			AU 763003 B2	10-07-2003
			AU 3154300 A	21-09-2000
			BR 0008493 A	05-02-2002
			CA 2362801 A1	08-09-2000
			CN 1342160 A ,C	27-03-2002
			CZ 20013064 A3	16-01-2002
			DE 50000700 D1	05-12-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002953

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0052009 A		DK 1155018 T3	17-02-2003
		WO 0052009 A1	08-09-2000
		EP 1155018 A1	21-11-2001
		ES 2181644 T3	01-03-2003
		HU 0200006 A2	29-06-2002
		JP 2002538158 A	12-11-2002
		NO 20014061 A	21-08-2001
		NZ 513750 A	28-09-2001
		PL 349368 A1	15-07-2002
		PT 1155018 T	28-02-2003
		SK 11952001 A3	03-12-2001
		TR 200102434 T2	21-03-2002
		UA 70356 C2	17-12-2001
		US 6649762 B1	18-11-2003
		ZA 200106289 A	31-07-2002
WO 0031077 A	02-06-2000	DE 19854357 A1	31-05-2000
		AT 225790 T	15-10-2002
		AU 759769 B2	01-05-2003
		AU 1271600 A	13-06-2000
		BR 9915684 A	14-08-2001
		CA 2351714 A1	02-06-2000
		CN 1328557 A ,C	26-12-2001
		CZ 20011753 A3	12-09-2001
		DE 59903063 D1	14-11-2002
		DK 1133495 T3	10-02-2003
		WO 0031077 A1	02-06-2000
		EP 1133495 A1	19-09-2001
		ES 2181488 T3	16-02-2003
		HU 0104367 A2	28-02-2002
		JP 2002530408 T	17-09-2002
		NO 20012532 A	02-07-2001
		NZ 511863 A	30-05-2003
		PL 347799 A1	22-04-2002
		PT 1133495 T	28-02-2003
		RU 2242475 C2	20-12-2004
		SK 6842001 A3	03-12-2001
		TR 200101443 T2	21-09-2001
		UA 67875 C2	15-10-2001
WO 0031076 A	02-06-2000	DE 19854355 A1	31-05-2000
		AT 289606 T	15-03-2005
		AU 767890 B2	27-11-2003
		AU 1651700 A	13-06-2000
		BR 9915682 A	14-08-2001
		CA 2351707 A1	02-06-2000
		CN 1328556 A ,C	26-12-2001
		CZ 20011857 A3	12-09-2001
		DE 59911666 D1	31-03-2005
		WO 0031076 A1	02-06-2000
		EP 1133497 A1	19-09-2001
		HK 1042705 A1	11-03-2005
		HU 0104713 A2	29-04-2002
		JP 2002530407 T	17-09-2002
		NO 20012461 A	18-05-2001
		NZ 511862 A	29-08-2003
		PL 347785 A1	22-04-2002
		SK 6832001 A3	03-12-2001

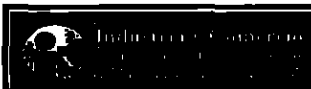
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002953

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0031076	A	TR 200101444 T2	21-01-2002
		UA 67873 C2	15-10-2001
		US 6664268 B1	16-12-2003
WO 0031075	A	02-06-2000	
		DE 19854356 A1	31-05-2000
		AT 264858 T	15-05-2004
		AU 763883 B2	31-07-2003
		AU 1553300 A	13-06-2000
		BR 9915669 A	14-08-2001
		CA 2351712 A1	02-06-2000
		CN 1328558 A ,C	26-12-2001
		CZ 20011858 A3	12-09-2001
		DE 59909262 D1	27-05-2004
		DK 1133496 T3	09-08-2004
		WO 0031075 A1	02-06-2000
		EP 1133496 A1	19-09-2001
		ES 2217843 T3	01-11-2004
		HK 1042703 A1	03-12-2004
		HU 0104465 A2	29-04-2002
		JP 2002530406 T	17-09-2002
		NO 20012460 A	18-05-2001
		NZ 511861 A	20-12-2002
		PL 347786 A1	22-04-2002
		PT 1133496 T	31-08-2004
		SK 6822001 A3	03-12-2001
		TR 200101438 T2	22-10-2001
		TW 576835 B	21-02-2004
		UA 67874 C2	17-09-2001
		US 6436955 B1	20-08-2002



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Incorporated in Mexico

36.

Expediente No		06098062	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS: ☒	1	✓
Observaciones: un sobre q1 contiene arte final.			

38
37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RBD: 06-090052- -00000-0000
Fec: 2008-09-28 17:38:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/IN
Eve: 378 FASE NACIONAL
Acr 411 PRESENTACION

pagos: 07

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 71,900
FECHA : SEPTIEMBRE 18 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-06110-6	48872310	18/09/2006	49,351,180.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ob 14033-841-029-7

38
38



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-098062- -00000-0000
Fee: 2008-09-28 17:38:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE(YI)
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 37

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Sept 28/06

Fecha:

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.	06 98062
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/002953
	Fecha inicio fase nacional	01/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

13582

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 CARRERAS DE VERGEL
 Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 NOV. 2006 salvado