

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPII

**Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
CIUDAD**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034004- -00010-0000

Fecha: 2012-09-06 15:42:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 14

REFERENCIA: Expediente No. 08 034.004

**TÍTULO: "NUEVA FORMA POLIMÓRFICA Y LA FORMA AMORFA DE 5-
CLORO-N-({(5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORFOLINIL)-
FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-IL}-METIL)-2-
TIOFENOCARBOXAMIDA"**

SOLICITANTE: BAYER HEALTHCARE AG.

**TRÁMITE: RECURSO DE REPOSICION RESOLUCION 47286 DEL 31 DE
JULIO DE 2012.**

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la sociedad **BAYER HEALTHCARE AG.**, dentro del término legal, presento **RECURSO DE REPOSICIÓN** ante el Superintendente de Industria y Comercio contra el acto administrativo No. 47286 del 31 de julio de 2012.

MOTIVOS DE DISENSO:

Los principales motivos de disenso frente a la Resolución impugnada están basados en el raciocinio efectuado por el Despacho en el estudio de patentabilidad de la invención titulada **"NUEVA FORMA POLIMÓRFICA Y LA FORMA AMORFA DE 5-CLORO-N-({(5S)-2-**



Abogados Consultores – Marcas y Patentes

OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORFOLINIL)-FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-IL}-METIL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA”que conllevo a la negación de la solicitud por las siguientes razones:

En primer lugar, el criterio esbozado por el Despacho, respecto a “que las reivindicaciones 1 a 4 contenidas en los folios 231 a 232, no cumplen con el requisito de nivel inventivo”, según las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486.

El Examinador de Patentes basa su estudio en los documentos técnicos o antecedentes denominados **D1 (WO/0147919, US2003153610) y D2 (Farmacia Remington: Estructura molecular, propiedades y estados de la materia, pre formulación, 1998)** donde expresa:

*“El documento **D1** se considera el estado de la técnica más cercano a la invención, definida en la reivindicación 1, porque divulga el compuesto 5-Cloro-N-((5S)-2-Oxo-3-[4-(3-Oxo-4-Morfolinil)Fenil]-1,3-Oxazolin-5-IL)-Metil)-2-Tiofenocarboxamida, sus sales, hidratos, profármacos y tautómeros del se pueden obtener formas cristalinas, que es utilizado en la profilaxis y el tratamiento de desórdenes tromboembólicos (págs..1 y 2, párrafos 10 y 11), además de las composiciones que los contienen (reivindicación 9, Pág. 74)”.*

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la forma cristalina que se puede obtener en D1 consiste en que el polimorfo cristalino reivindicado muestra máximos de pico en el espectro NIR a 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 y 6582 cm⁻¹, mientras que en la anterioridad no se especifica dicho espectro”

“El efecto que logra el incluir esta diferencia, según lo expuesto en la descripción de la presente solicitud (Pág.10, Fl.209), es que la forma cristalina de la reivindicación 1 tiene mayor solubilidad en comparación con la modificación I conocida”.



Abogados Consultores – Marcas y Patentes

"Asimismo, la reivindicación 4 que reclama un medicamento (composición farmacéutica) que comprende dicho compuesto de la reivindicación 1, y un excipiente farmacéuticamente adecuado tampoco tiene nivel inventivo".

"Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, porque D1 divulga un proceso para la obtención del compuesto 5-Cloro-N-({(5S)-2-Oxo-3-[4-(3-Oxo-4-Morfolinil)-Fenil]-1,3-Oxazolin-5-IL}-Metil)-2-Tiofenocarboxamida, del cual se conoce que se pueden obtener formas cristalinas y en donde se utilizan solventes orgánicos tales como alcoholes inferiores, tetrahidrofurano, acetonitrilo, ciclohexano, tolueno (párrafo 342, pág.14)".

"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 2 y el proceso enseñado en D1 consiste en que usa específicamente la modificación I del compuesto de fórmula (I), (caracterizada por los máximos de pico de la reivindicación 2)".

"Sin embargo, D3 presenta la utilización del proceso de recristalización para la formación de cristales a partir de una disolución (en este caso de la modificación I) y además divulga que una vez determinado que puede existir mas de una forma cristalina para un compuesto, es necesario establecer las condiciones de cristalización en las cuales puede producirse cada una de estas formas, por ejemplo el disolvente, la velocidad de cristalización y otros factores, ya que estos pueden determinar que que predomine una forma de cristal (págs.. 2227 y 2229, Fls 301 y 302)".

"De tal manera que la persona del oficio normalmente versada en la materia tomando en cuenta el estado de la técnica en general (D3), aplicaría los conocimientos básicos sobre técnicas de cristalización y recristalización, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio, por lo cual resulta obvio para una persona versada en la materia, diseñar una recristalización utilizando diferentes solventes, con el ánimo de obtener una forma cristalina diferente a la divulgada en D1".

Nuestro poderdante no está de acuerdo con los argumentos del Examinador Técnico, por las siguientes razones:



Abogados Consultores – Marcas y Patentes

El documento **D3** divulga enseñanzas generales relativas al estudio de polimorfismos. Así, el documento **D3** describe que el polimorfismo es la existencia de una o más formas cristalinas, amorfas o ambas, lo cual es una característica de la mayoría de las sustancias sólidas y que dichas formas difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como, entre otras, la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad. Sin embargo, esta divulgación es general y no indica que una sustancia sólida en particular presente polimorfismo y que, de hacerlo, alguna de sus formas cristalinas muestre unas propiedades fisicoquímicas determinadas.

En la presente invención de nuestro poderdante, queda claramente demostrado que la **"modificación cristalina II"** (también referida como **"modificación II"**) definida en la Reivindicación 1 es diferente de la modificación cristalina obtenida según el procedimiento descrito en el ejemplo 44 del documento **D1 (WO 01/47919)**. En la descripción de la presente solicitud se menciona en la página 1, líneas 25 a 28 y ejemplos, la diferencia de las modificaciones cristalinas que se muestra mediante el difractograma de rayos X, el espectro IR, el espectro Raman, el espectro FIR y el espectro NIR característicos.

Sin embargo, el hecho de que dos formas polimórficas sean distintas no significa que una propiedad fisicoquímica en particular tenga que ser distinta, y aún cuando sea distinta, no significa que tenga que ser mayor, como sería el caso de la solubilidad de la **"modificación II"** definida en la presente invención.

La **solubilidad en agua de la "modificación cristalina I"** es de 0,0006 g / 100 ml. Sin embargo, y sorprendentemente, la "modificación I" tiene una solubilidad inferior en un factor 4 en comparación con la "modificación II" (página 2, líneas 1 y 2). Es decir, la **"modificación cristalina II" definida en la presente solicitud muestra una solubilidad mejorada** sobre la "modificación cristalina I" descrita en el documento **D1**.



Además, aunque una persona experta en la materia se viese motivada a utilizar los métodos como los revelados en el documento **D3** para identificar otras posibles formas polimórficas del compuesto de fórmula (I), en el documento **D3** sólo se divulgan afirmaciones generales, por lo que a partir de las enseñanzas del documento **D3** no es predecible que se pueda obtener a partir del compuesto de fórmula (I) más modificaciones cristalinas, y menos predecible aún es que esas otras modificaciones cristalinas tengan mejor solubilidad que la "modificación I" ya conocida. Por lo tanto, consideramos **que no era evidente que existiese una "modificación II" como la definida en la presente invención, que además es más soluble en agua que la "modificación I"**. Por otra parte, en el desarrollo de **nuevos polimorfos no es previsible** saber qué solubilidad tendrá una modificación cristalina particular. Por lo tanto, **NO es predecible que la "modificación cristalina II" mostrará una solubilidad mejorada sobre la "modificación cristalina I"**.

Con respecto a las reivindicaciones 2 y 3 relacionadas con el proceso de producción de la modificación II del compuesto 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolin-5-il}metil)-2-tiofeno-carboxamida de la invención en estudio, no estamos de acuerdo con el Examinador Técnico de la Oficina de Patentes, en la carencia del nivel inventivo puesto que cualquier experto en la materia requiere aplicar los principios fundamentales y conocimientos básicos de los diversos métodos y técnicas de cristalización y recristalización para determinar las condiciones estándares de un proceso que se adapten a las expectativas de obtención de un producto, que en el presente caso es una nueva forma amorfa de un compuesto conocido como lo es la modificación I. Además, en dichas reivindicaciones se están definiendo parámetros específicos como los máximos de pico en el espectro NIR y la utilización de disolventes adecuados para ser agregados en las etapas de proceso que emplea como son la disolución, suspensión y agitación. Por lo tanto, las reivindicaciones 2 y 3 **SI CUMPLEN CON EL REQUISITO DE NIVEL INVENTIVO**.



Por último, tal y como lo indica el examinador en las páginas 3 y 4 de la Resolución N° 47286, **el análisis del nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos según las bases de la Oficina Europea de Patentes (Patenting Polymorphs at the European Patent Office)**. Sin embargo, la Reivindicación 1 que el Examinador considera no inventiva sí que ha sido considerada inventiva por la Oficina Europea de Patentes, tal y como demuestra la concesión de la patente europea **EP 1934208 B1 (ANEXO 1, reivindicación 1)**. Asimismo, la patentabilidad de la reivindicación 1 también ha sido reconocida por la Oficina de Patentes de Estado Unidos que ha concedido la patente **US 8188270 B2 (ANEXO 2, reivindicación 1)**.

Por lo mencionado anteriormente, queda claramente demostrado que existen diferencias técnicas sustanciales entre el compuesto denominado **modificación I** del documento **D1**, lo mencionado en el documento **D3** con respecto al **compuesto modificación II** definido en las Reivindicaciones 1 a 4 de la **presente solicitud de patente de invención de nuestro mandatario, NO** se derivan de manera evidente del estado de la técnica, por lo tanto la invención tiene **NIVEL INVENTIVO** y cumple con los requisitos de **PATENTABILIDAD** exigidos por la legislación vigente, Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para ser concedida una solicitud.

En conclusión, los argumentos expuestos por el Examinador Técnico de Patentes carecen de fundamento por las razones expuestas anteriormente; por lo tanto, **solicito revocar el artículo primero** de la Resolución No. 47286 del 31 de julio de 2012 y se proceda a **CONCEDER** el privilegio solicitado para la presente invención titulada **"NUEVA FORMA POLIMÓRFICA Y LA FORMA AMORFA DE 5-CLORO-N-({(5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORFOLINIL)-FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-IL}-METIL)**

-2-

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIP – AIPPI

TIOFENOCARBOXAMIDA” a nombre de la sociedad **BAYER HEALTHCARE AG.**, para las reivindicaciones 1 a 4 (folios 231 a 232).

Por último manifiesto mi inconformidad sobre el hecho de que la resolución proferida por su Despacho según consta en la misma, solo se cuente con un término de cinco (5) días para presentar el recurso de REPOSICIÓN, cuando es de conocimiento por parte de su Despacho que por **Resolución Nro. 42.847 del 18 de julio de 2012**, los términos contra los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, en sus diferentes dependencias, **se aumentaron al plazo de 10 días** y lo cual lo enuncia la citada resolución, cuando en su parte pertinente expresa:

“Resuelve

Artículo 1-Adicionar el numeral 5.3 al Capítulo Quinto del Título I de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, el cual quedara así:

“5.3. oportunidad y presentación de recursos de la vía gubernativa contra los actos expedidos por la Dirección de Nuevas Creaciones, Dirección de Signos Distintivos y de la Delegatura para la Propiedad Industrial de la Superintendencia de Industria y Comercio.

“Los recursos de reposición o apelación, según corresponda, que procedan contra los actos expedidos por la dirección de nuevas creaciones, de signos distintivos y la Delegatura para la propiedad industrial de la

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda: Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

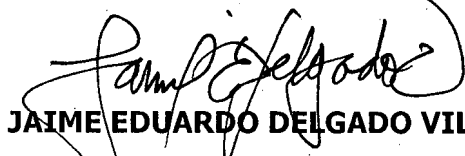
Miembros ACPI – ASiPI - AIPPI

superintendencia de industria y comercio deberán interponerse dentro de los (10) días siguientes a la notificación efectuada en la forma dispuesta en esta resolución”.

Según lo expuesto, solicito a su digno Despacho dar aplicación de forma inmediata a la normatividad contenida en el citado artículo, debido a que a nivel especialmente internacional, **no** se entiende porque los términos son tan cortos en Colombia, lo que genera muchos malentendidos, y debo recordarle a su Despacho que según la jurisprudencia, **las normas que establecen términos son carácter procesal y por lo tanto son de aplicación inmediata.**

Por lo expuesto, solicitó a su Despacho se expida la resolución materia del presente recurso con los términos dispuestos en la Resolución No. 42847 del 18 de Julio de 2012.

Atentamente,



JAIME EDUARDO DELGADO VILLÉGAS
C.C. No. 19.270.955 de Bogotá
T.P. No. 43.308 del C.S. de la J.

Anexos:
Anexo 1 (EP 1934208 en 24 folios).
Anexo 2 (US 8,188,270 B2 en 20 folios).

(19)



(11)

EP 1 934 208 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
23.03.2011 Patentblatt 2011/12

(51) Int Cl.:
C07D 413/14^(2006.01) A61K 31/5377^(2006.01)
A61P 7/02^(2006.01)

(21) Anmeldenummer: 06792210.4

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2006/009202

(22) Anmeldetag: 22.09.2006

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2007/039132 (12.04.2007 Gazette 2007/15)

(54) **NEUE POLYMORPHE FORM VON 5-CHLOR-N-((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-YL)-METHYL-2-THIOPHENECARBOXAMID**

NOVEL POLYMORPHOUS FORM OF 5-CHLORO-N-((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXAZOLIDINE-5-YL)-METHYL-2-THIOPHENE CARBOXAMIDE

NOUVELLE FORME POLYMORPHE DE 5-CHLORO-N-((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-YL)-METHYL-2-THIOPHENECARBOXAMIDE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR

(30) Priorität: 04.10.2005 DE 102005047564
04.10.2005 DE 102005047563

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.06.2008 Patentblatt 2008/26

(60) Teilanmeldung:
10177691.2 / 2 292 616

(73) Patentinhaber: Bayer Schering Pharma
Aktiengesellschaft
13353 Berlin (DE)

(72) Erfinder:
• GRUNENBERG, Alfons
41539 Dormagen (DE)
• LENZ, Jana
70771 Leinfelden-Echterdingen (DE)
• BRAUN, Gerhard, Arnold
50733 Köln (DE)
• KEIL, Birgit
40231 Düsseldorf (DE)
• THOMAS, Christian, R.
42113 Wuppertal (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-2004/060887 WO-A-2005/068456
WO-A1-01/47919 WO-A1-01/47949

DE-A1- 10 129 725

- ROEHRIG, S. ET AL.: "Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor" J. MED. CHEM., Bd. 48, 22. September 2005 (2005-09-22), Seiten 5900-5908, XP002418821
- CAIRAMR: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 198, 1998, Seiten 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022
- HANCOCK B C ET AL: "CHARACTERISTICS AND SIGNIFICANCE OF THE AMORPHOUS STATE IN PHARMACEUTICAL SYSTEMS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION: WASHINGTON, US, Bd. 86, Nr. 1, Januar 1997 (1997-01), Seiten 1-12, XP000929450 ISSN: 0022-3549
- BERNSTEIN J.: 'Polymorphism in Molecular Crystals', 2002, CLARENDON PRESS, OXFORD * Zitiert als allgemeines Fachwissen.; page 104 - page 107 *
- BYRN S.R. ET AL: 'Solid-State Chemistry of Drugs, 2nd edition', 1999, SSCI, INC., WEST LAFAYETTE * Zitiert als allgemeines Fachwissen.; page 83 - page 85 *

EP 1 934 208 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

- BRITTAİN H.G. (ED.): 'Polymorphism in Pharmaceutical Solids', 1999, MARCELDEKKER, NEW YORK * Zitiert als allgemeines Fachwissen.; page 208 - page 217 *
- STOE & CIE GMBH: 'Broschüre STOE STADI MP', STOE & CIE GMBH, DARMSTADT pages 1 - 4 * Ohne Publikationsdatum. *
- Moore: "Physikalische Chemie, 3. Auflage" 1983, Walter de Gruyter, Berlin, page 1049
- Moore: "Physikalische Chemie, 3. Auflage" 1983, Walter de Gruyter, page 238
- Smith; Dent: "Modern Raman Spectroscopy - A Practical Approach" 2005, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, pages 31-32
- "Europäisches Arzneibuch, 5. Ausgabe Grundwerk 2005" 2005, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart vol. 1, , pages 99-101
- "Chapter 851" In: "The United States Pharmacopeia USP 32 NF 27" 1 May 2009 (2009-05-01), The United States Pharmacopeial Convention, Rockville vol. 1, * 10 Seiten. *
- "Fourierspektrometer IFS 28 - Benutzerhandbuch für Bedienung und Wartung (Vorläufige Version)" 1993, Bruker Analytische Messtechnik GmbH, page 14
- "Europäisches Arzneibuch, 5. Ausgabe Grundwerk 2005" 2005, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart vol. 1, , pages 73-76
- STOE & CIE GMBH, DARMSTADT: 'STOE Stadi MP', [Online] pages 1 - 2 Retrieved from the Internet: <URL:www.stoe.com/pages/products/stadimp.html> [retrieved on 2010-08-09] & STOE & CIE GMBH, DARMSTADT: 'STOE Stadi P combi', [Online] pages 1 - 2 Retrieved from the Internet: <URL:www.stoe.com/pages/products/stadipcombi.html> [retrieved on 2010-08-09] & STOE & Cie GmbH, Darmsatdt: "STOE Stadi P" pages 1-2, Retrieved from the Internet: URL: www.stoe.com/pages/products/stadip.html [retrieved on 2010-08-09]
- STOE & Cie GmbH, Darmstadt: "Broschüre: STOE STADI P POWDER DIFFRACTOMETER SYSTEM" pages 1-4, Retrieved from the Internet: URL:http://www.stoe.com/pages/brochure/stadi_p_brochure.pdf [retrieved on 2010-08-09]
- Brittain, H. G. (ed.): "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" 1999, Marcel Dekker, New York, pages 235-236 * Zitiert als allgemeines Fachwissen. *

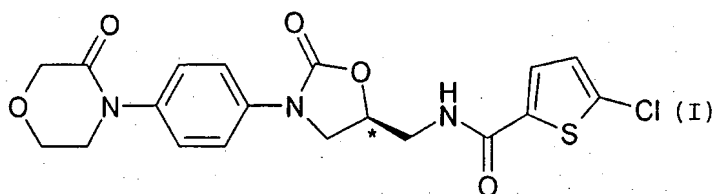
Bemerkungen:

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

- Spektrogramm Peakmaxima bei 4082, 4142, 4170, 4228, 4299, 4376, 4429, 4479, 4633, 4791, 4877, 4907, 5081, 5760, 5885, 6002, 6441, 6564, 8473 und 8833 aufweist, in Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, sec-Butanol, iso-Butanol, 1-Pentanol, oder Aceton, oder n-Pentan, Cyclopentan, n-Hexan oder Tetrahydrofuran, oder Acetonitril, oder Ethylacetat, oder 1,4-Dioxan, oder einem Gemisch der genannten Lösungsmittel, oder einem Gemisch der genannten Lösungsmittel mit Wasser gelöst und die Verbindung durch Zugabe von n-Heptan, Cyclohexan oder Toluol gefällt wird.
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in der Modifikation II, die im NIR-Spektrogramm Peakmaxima bei 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 und 6582 aufweist, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in der amorphen Form in n-Heptan, Cyclohexan oder Toluol suspendiert und die Suspension bis zur quantitativen Umwandlung in die Modifikation II gerührt oder geschüttelt wird.
 4. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in der Modifikation II, die im NIR-Spektrogramm Peakmaxima bei 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 und 6582 aufweist, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
 5. Verwendung der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in der Modifikation II, die im NIR-Spektrogramm Peakmaxima bei 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 und 6582 aufweist, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
 6. Verwendung der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in der Modifikation II, die im NIR-Spektrogramm Peakmaxima bei 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 und 6582 aufweist, zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro.
 7. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in der Modifikation II, die im NIR-Spektrogramm Peakmaxima bei 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 und 6582 aufweist, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
 8. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in der Modifikation II, die im NIR-Spektrogramm Peakmaxima bei 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 und 6582 aufweist, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
 9. Arzneimittel nach Anspruch 7 oder 8 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
 10. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine antikoagulatorisch wirksame Menge der Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in der Modifikation II, die im NIR-Spektrogramm Peakmaxima bei 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 und 6582 aufweist, zugegeben wird.

Claims

1. Compound of the formula (I)



in the modification II which in the NIR spectrogram has peak maxima at 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 and 6582.

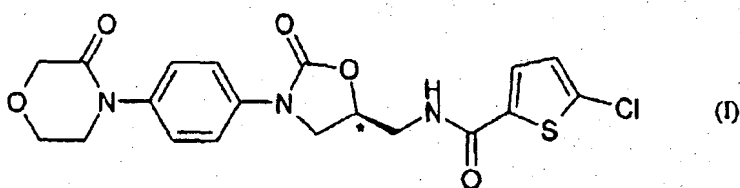
2. Process for the preparation of the compound of the formula (I) according to Claim 1 in the modification II which in

the NIR spectrogram has peak maxima at 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 and 6582, **characterized in that** the compound of the formula (I) according to Claim 1 in the modification I which in the NIR spectrogram has peak maxima at 4082, 4142, 4170, 4228, 4299, 4376, 4429, 4479, 4633, 4791, 4877, 4907, 5081, 5760, 5885, 6002, 6441, 6564, 8473 and 8833, is dissolved in methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, 1-pentanol, or acetone, or n-pentane, cyclopentane, n-hexane or tetrahydrofuran, or acetonitrile, or ethyl acetate, or 1,4-dioxane, or a mixture thereof, or a mixture thereof with water and the compound is precipitated by addition of n-heptane, cyclohexane or toluene.

3. Process for the preparation of the compound of the formula (I) according to Claim 1 in the modification II which in the NIR spectrogram has peak maxima at 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 and 6582, **characterized in that** the compound of the formula (I) according to Claim 1 in the amorphous form is suspended in n-heptane, cyclohexane or toluene and the suspension is stirred or shaken until quantitative conversion to the modification II.
4. Compound of the formula (I) according to Claim 1 in the modification II which in the NIR spectrogram has peak maxima at 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 and 6582 for the treatment and/or prophylaxis of diseases.
5. Use of the compound of the formula (I) according to Claim 1 in the modification II which in the NIR spectrogram has peak maxima at 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 and 6582 for the production of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of thromboembolic diseases.
6. Use of the compound of the formula (I) according to Claim 1 in the modification II which in the NIR spectrogram has peak maxima at 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 and 6582 for the prevention of blood coagulation in vitro.
7. Medicament comprising the compound of the formula (I) according to Claim 1 in the modification II which in the NIR spectrogram has peak maxima at 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 and 6582 in combination with an inert, nontoxic, pharmaceutically suitable excipient.
8. Medicament comprising the compound of the formula (I) according to Claim 1 in the modification II which in the NIR spectrogram has peak maxima at 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 and 6582 in combination with a further active substance.
9. Medicament according to Claim 7 or 8 for the treatment and/or prophylaxis of thromboembolic diseases.
10. Process for the prevention of blood coagulation in vitro, **characterized in that** an amount of the compound of the formula (I) according to Claim 1 having anticoagulatory activity in the modification II which in the NIR spectrogram has peak maxima at 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 and 6582 is added.

Revendications

1. Composé de formule (I)



sous la forme II, qui présente sur le spectrogramme NIR des maximums de pic à 4 086, 4 228, 4 418, 4 457, 4 634, 4 905, 5 846, 5 911, 6 026, 6 081 et 6 582.



(12) **United States Patent**
Grunenberg et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,188,270 B2**
(45) **Date of Patent:** **May 29, 2012**

(54) **POLYMORPHOUS FORM OF
5-CHLORO-N-({(5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-
4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-
OXAZOLIDINE-5-YL}-METHYL)-2-
THIOPHENE CARBOXAMIDE**

(75) **Inventors:** **Alfons Grunenberg**, Dormagen (DE);
Jana Lenz, Wuppertal (DE); **Gerhard
Arnold Braun**, Köln (DE); **Birgit Kell**,
Düsseldorf (DE); **Christian R. Thomas**,
Wuppertal (DE)

(73) **Assignee:** **Bayer Schering Pharma
Aktiengesellschaft**, Berlin (DE)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 971 days.

(21) **Appl. No.:** **12/089,095**

(22) **PCT Filed:** **Sep. 22, 2006**

(86) **PCT No.:** **PCT/EP2006/009202**

§ 371 (c)(1),
(2), (4) **Date:** **Jun. 20, 2008**

(87) **PCT Pub. No.:** **WO2007/039132**

PCT Pub. Date: **Apr. 12, 2007**

(65) **Prior Publication Data**

US 2010/0152189 A1 Jun. 17, 2010

(30) **Foreign Application Priority Data**

Oct. 4, 2005 (DE) 10 2005 047 563
Oct. 4, 2005 (DE) 10 2005 047 564

(51) **Int. Cl.**
C07D 413/10 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **544/137; 514/230.8**

(58) **Field of Classification Search** **544/137;**
514/230.8

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,811,555 A 10/1957 Larive et al.
3,279,880 A 10/1966 Straley et al.
4,128,654 A 12/1978 Fugitt et al.
4,250,318 A 2/1981 Dostert et al.
4,327,725 A 5/1982 Cortese et al.
4,500,519 A 2/1985 Lormeau et al.
4,705,779 A 11/1987 Madi-Szabo et al.
4,765,989 A 8/1988 Wong et al.
4,948,801 A 8/1990 Carlson et al.
4,977,173 A 12/1990 Brittelli et al.
5,002,937 A 3/1991 Bosies et al.
5,254,577 A 10/1993 Carlson et al.
5,349,045 A 9/1994 Jiang
5,532,255 A 7/1996 Raddatz et al.
5,561,148 A 10/1996 Gante et al.
5,565,571 A 10/1996 Barbachyn et al.

5,654,428 A 8/1997 Barbachyn et al.
5,654,435 A 8/1997 Barbachyn et al.
5,688,792 A 11/1997 Barbachyn et al.
5,756,732 A 5/1998 Barbachyn et al.
5,792,765 A 8/1998 Riedl et al.
5,801,246 A 9/1998 Barbachyn et al.
5,827,857 A 10/1998 Riedl et al.
5,910,504 A 6/1999 Hutchinson et al.
5,922,708 A 7/1999 Riedl et al.
5,929,248 A 7/1999 Barbachyn et al.
5,935,724 A 8/1999 Spillman et al.
5,972,947 A 10/1999 Tsaklakidis et al.
5,977,373 A 11/1999 Gadwood et al.
5,998,406 A 12/1999 Hester et al.
6,069,160 A 5/2000 Stolle et al.
6,218,413 B1 4/2001 Hester et al.
6,239,152 B1 5/2001 Gordeev et al.
6,251,869 B1 6/2001 Bohanon
6,265,178 B1 7/2001 Martin, Jr.
6,281,210 B1 8/2001 Hester, Jr.
6,294,201 B1 9/2001 Kettelhoit et al.
6,413,981 B1 7/2002 Paget et al.
6,458,793 B1 10/2002 Warner et al.
6,805,881 B1 10/2004 Kanikanti et al.
6,818,243 B2 11/2004 Nagashima et al.
7,034,017 B2 4/2006 Straub et al.
7,045,631 B2 5/2006 Rosentreter et al.
7,078,417 B2 7/2006 Rosentreter et al.
7,109,218 B2 9/2006 Rosentreter et al.
7,129,255 B2 10/2006 Rosentreter et al.
7,157,456 B2 1/2007 Straub et al.
7,351,823 B2 4/2008 Berwe et al.

(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

AU 744002 B2 7/1999

(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

Roehrig, S. et al. Discovery of the Novel Antithrombotic Agent
5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-
oxazolidin-5-yl)methyl}thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939):
An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. J. Med. Chem. 48, Sep. 22, 2005,
pp. 5900-5908.
Caira, M. Crystalline Polymorphism of Organic Compounds.
Springer Verlag Berlin Heidelberg 198, 1998, pp. 163-208.
Hancock, B. et al. Characteristics and Significance of the Amorphous
State in Pharmaceutical Systems. Journal of Pharmaceutical Science.
86, 1 (Jan. 1997), pp. 1-12.
Bono, F., et al., "Human Umbilical Vein Endothelial Cells Express
High Affinity Receptors for Factor Xa", Journal of Cellular Physiol-
ogy, 1997, vol. 172, pp. 36-43.
Cocks, T. M., et al., "Protease-Activated Receptors: Sentinels for
Inflammation", TIPS, 2000, vol. 21, pp. 103-108.
Ross, R., "Atherosclerosis—An Inflammatory Disease", New
England J. of Medicine, 1999, vol. 340, No. 2, pp. 115-126.

(Continued)

Primary Examiner — Timothy Thomas

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Connolly Bove Lodge &
Hutz, LLP

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to a novel polymorphic form
and the amorphous form of 5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-
(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-me-
thyl)-2-thiophene-carboxamide, processes for their prepara-
tion, medicaments comprising these forms, and their use in
the control of diseases.

5 Claims, 9 Drawing Sheets

14

13
Example 7.2

About 3 g of 5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl)-2-thiophenecarboxamide in the modification I were fused in a drying oven at about 250° C. and subsequently brought to room temperature by shock cooling. The active compound was investigated by X-ray diffractometry and was present in the amorphous form.

TABLE 7

Differential scanning calorimetry and thermogravimetry (amorphous form)	
Glass transition temperature:	about 83° C.

TABLE 8

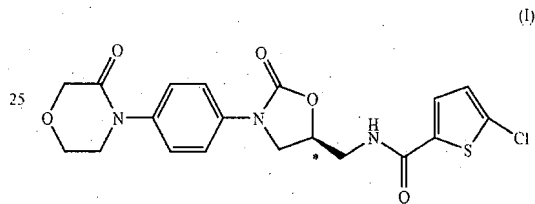
Spectroscopy (amorphous form) Peak maxima			
IR [cm ⁻¹]	Raman [cm ⁻¹]	FIR [cm ⁻¹]	NIR [cm ⁻¹]
467	486	91	4006
512	642	97	4081
550	673	137	4224
595	711	169	4307
613	742	246	4403
643	781	272	4634
689	923	297	4875
709	965	248	5193
725	1016	393	5865
750	1078	416	6017
810	1126	438	6073
834	1224	456	6696
864	1243	474	7028
921	1290	474	8452
995	1326		8873
1015	1428		
1026	1479		
1058	1548		
1083	1607		
1126	1642		
1161	2158		
1222	2975		
1288	3090		
1312			
1325			
1380			
1407			
1428			
1480			

14

TABLE 8-continued

Spectroscopy (amorphous form) Peak maxima			
IR [cm ⁻¹]	Raman [cm ⁻¹]	FIR [cm ⁻¹]	NIR [cm ⁻¹]
1516			
1549			
1607			
1647			
1753			
2126			
2869			
2933			
2967			
3084			
3317			

The invention claimed is:
1. A compound of the formula (I)



- in the modification II, wherein the compound of the formula (I) in the modification II shows peak maxima in the NIR spectra at 4086, 4228, 4418, 4457, 4634, 4905, 5846, 5911, 6026, 6081 and 6582 cm⁻¹.
2. A process for preparing a medicament comprising combining the compound of claim 1 with an inert, nontoxic, pharmaceutically suitable excipient.
3. A medicament comprising the compound of claim 1 and an inert, nontoxic, pharmaceutically suitable excipient.
4. A medicament comprising the compound of claim 1 in combination with a further active substance.
5. The medicament of claim 4, wherein the further active substance is a lipid-lowering agent, a coronary therapeutics/vasodilator, a plasminogen activator, an anticoagulant, a substance that inhibits platelet aggregation, or a fibrinogen receptor antagonist.

* * * * *