

PETITOR		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
			
		No. 08-034004- -00000-0000	
		Fecha: 2008-04-04 15:50:51 Dep. 2020 NUECREACIONE	
		Tra. 11 PATENTE/YII Eva: 378 FASENACIONALI	
		Act. 411 PRESENTACION Fojos: 162	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE			
PCT			
ENTRADA EN FASE NACIONAL			
1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2	SOLICITANTE (71)		IDENTIFICACIÓN
Nombre: BAYER HEALTHCARE AG		C.C. ☐ NIT ☐	
Dirección: 51388 LEVERKUSEN, ALEMANIA		C.E. ☐ Otro ☐	
Nacionalidad o domicilio: LEVERKUSEN, ALEMANIA		Cuál: _____	
Lugar de Constitución:		Número: _____	
Teléfono: _____ Fax: _____			
E-mail: _____			
3	REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN
Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS		C.C. ☒ NIT ☐	
Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37-31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA		C.E. ☐ Otro ☐	
Teléfono: 2444096 Fax: 2442496		Cuál: _____	
E-mail: _____		Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J. BOGOTA	
4	INVENTOR (ES) (72)		
Nombre: VER HOJA ANEXA			
Dirección: _____			
Nacionalidad o Domicilio: _____			
5	PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/009202		Fecha 22-09-06	
Publicación Internacional No. WO2007/039132 A1		Fecha: 12-04-07	
6	Título (54)		
NUEVA FORMA POLIMÓRFICA Y LA FORMA AMORFA DE 5-CLORO-N-((6S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORFOLINIL)-FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-IL)-METIL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA			
7	Clasificación internacional (51) _____		
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		DE DE	04/10/2005 04/10/2005
			102005047564.7 102005047563.9
9	Comprobante de pago No.		Fecha:
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

INVENTORES

- 1) **GRUNENBERG, Alfons**
Gneisenaustrasse 15,
41539 Dormagen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemán
- 2) **LENZ, Jana**
Benzstr. 7,
42117 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemán
- 3) **BRAUN, Gerhard, Arnold**
Erzbergerplatz 8,
50733 Köln, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemán
- 4) **KEIL, Birgit**
Sudetenstrasse 36,
40231 Düsseldorf, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemán
- 5) **THOMAS, Christian**
Llexueg 13,
42111 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemán

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐

Poderes, si 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12X12 cm.

☐

De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones

☒

Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción

☒

Publicación Internacional No. WO2007/039132 A1

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 Bogotá T.P. 43.308 C.S.J.

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP2006/009202

International filing date: 22 September 2006 (22.09.2006)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2005 047 564.7
Filing date: 04 October 2005 (04.10.2005)

Date of receipt at the International Bureau: 14 February 2007 (14.02.2007)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



PCT/EP06/009202

Prioritätsbescheinigung DE 10 2005 047 564.7 über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 10 2005 047 564.7

Anmeldetag: 04. Oktober 2005

Anmelder/Inhaber: Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen/DE

Bezeichnung: Amorphe Form von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

IPC: C 07 D 413/14; A 61 K 31/5377; A 61 P 7/02

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der Teile der am 04. Oktober 2005 eingereichten Unterlagen dieser Patentanmeldung unabhängig von gegebenenfalls durch das Kopierverfahren bedingten Farbabweichungen.

München, den 8. Februar 2007
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

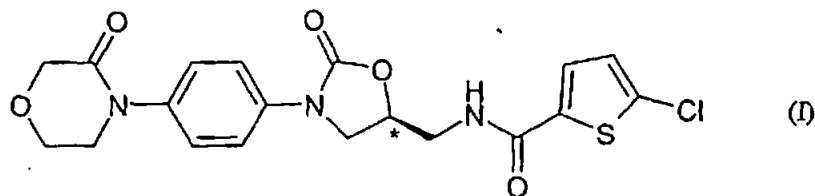

Stark



Amorphe Form von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

Die vorliegende Erfindung betrifft die amorphe Form von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid, Verfahren zu deren
5 Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

Die Verbindung 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid ist aus WO 01/47949 und WO 2004/060887 bekannt und entspricht der Formel (I):



10

Die Verbindung der Formel (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe und/oder Behandlung von verschiedenen thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist), insbesondere von Herzinfarkt, Angina
15 Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

Die Verbindung der Formel (I) lässt sich wie in WO 01/47949 und WO 2004/060887 beschrieben herstellen. Dabei wird die Verbindung der Formel (I) in einer Kristallmodifikation erhalten, die
20 im Folgenden als Modifikation I bezeichnet wird. Modifikation I hat einen Schmelzpunkt von 230°C. Daneben existieren zwei weitere polymorphe Formen II und III, ein Hydrat, ein NMP-Solvat und eine Einschlussverbindung mit THF. Es ist allgemein bekannt, dass kristalline polymorphe Formen eine schlechtere Wasserlöslichkeit aufweisen als die amorphe Form. Dies führt zu einer geringeren Bioverfügbarkeit im Vergleich zur amorphen Form.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) in amorpher Form. Durch den erfindungsgemäßen Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form wird sichergestellt, dass eine maximale Bioverfügbarkeit erreicht wird.

Die amorphe Form der Verbindung der Formel (I) hat ein charakteristisches Röntgondiffraktogramm, NIR-Spektrum, FIR-Spektrum und Raman-Spektrum (Abb. 2-6). Die

Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form hat eine Glasumwandlungstemperatur von etwa 83°C (DSC, Abb. 1).

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form wird in pharmazeutischen Formulierungen in hoher Reinheit eingesetzt. Aus Stabilitätsgründen enthält eine pharmazeutische Formulierung hauptsächlich die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form und keine größeren Anteile einer anderen Form wie beispielsweise einer anderen Modifikation oder eines Solvates der Verbindung der Formel (I). Bevorzugt enthält das Arzneimittel mehr als 90 Gewichtsprozent, besonders bevorzugt mehr als 95 Gewichtsprozent der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form bezogen auf die Gesamtmenge der enthaltenen Verbindung der Formel (I).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronariinterventionen wie Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

Die erfindungsgemäße Verbindung eignet sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen. Darüber hinaus ist die erfindungsgemäße Verbindung zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

Außerdem kommt die erfindungsgemäße Verbindung auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem kann die erfindungsgemäße Verbindung zur

Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, bei Mikroangiopathien, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und anderen mikrovaskulären Erkrankungen sowie zur Prävention und Behandlung thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser Thromboembolien, bei Tumorpatienten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie unterziehen, eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten, zur Beschichtung künstlicher Oberflächen von *in vivo* oder *ex vivo* eingesetzten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation *in vitro*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- Lipidsenker, insbesondere HMG-CoA-(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren;
- Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten; β -Adrenozeptor-Antagonisten; α -1-

Adrenozeptor-Antagonisten; Diuretika; Calciumkanal-Blocker; Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken, wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase;

- Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) und die Thrombolyse/Fibrinolyse steigernde Verbindungen wie Inhibitoren des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-Inhibitoren) oder Inhibitoren des Thrombin-aktivierten Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI-Inhibitoren);
- antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien);
- plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozyten-aggregationshemmer);
- sowie Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

- Die erfindungsgemäße Verbindung kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege kann die erfindungsgemäße Verbindung in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

- Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäß Verbindung schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Suspensionen oder Aerosole.

- Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Suspensionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanolat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form, in dem die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form durchgeschmolzen und anschließend schnell abgekühlt wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form.

Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form bei einer Temperatur von mindestens 230°C,

insbesondere bei einer Temperatur von 240 bis 250°C, durchgeschmolzen und anschließend schnell abgekühlt wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form.

Von den kristallinen Formen Modifikation I, II und III werden dabei vorzugsweise Modifikation I oder II eingesetzt, insbesondere Modifikation I.

- 5 Durch das schnelle Abkühlen wird die Temperatur der Verbindung (I) vorzugsweise auf oder in die Nähe der Raumtemperatur gebracht, beispielsweise auf eine Temperatur von etwa 15 bis 30°C, insbesondere von etwa 20 bis 25°C. Das schnelle Abkühlen erfolgt vorzugsweise innerhalb weniger Sekunden, beispielsweise innerhalb von etwa 5 Sekunden. Zum schnellen Abkühlen wird vorzugsweise Schockkühlung eingesetzt.

Ausführungsbeispiele

Das Thermogramm wurde unter Verwendung eines Differential Scanning Calorimeters Pyris-1 der Fa. Perkin-Elmer erhalten. Das Röntgendiffraktogramm wurde in einem Stoe-Transmissionsdiffraktometer registriert. Die IR-, FIR-, NIR- und Raman-Spektren wurden mit Fourier-IR-Spektrometern IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) und RFS 100 (Raman) der Fa. Bruker aufgenommen.

Beispiel 1: Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid in amorpher Form

Beispiel 1.1

Ca. 50 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden auf der Kofler-Heizbank bei ca. 240°C durchgeschmolzen und anschließend durch Schockkühlung auf Raumtemperatur gebracht. Der Wirkstoff wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und lag in der amorphen Form vor.

Beispiel 1.2

Ca. 3 g 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden im Trockenschrank bei ca. 250°C durchgeschmolzen und anschließend durch Schockkühlung auf Raumtemperatur gebracht. Der Wirkstoff wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und lag in der amorphen Form vor.

Tab. 1: Differential Scanning Calorimetry und Thermogravimetrie

Glasumwandlungstemperatur: ca. 83°C

Tab. 2: Spektroskopie

Peakmaxima			
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

BHC 05 1 117

03.03.07

- 8 -

Peak maxima			
IR [cm ⁻¹]	Raman [cm ⁻¹]	FIR [cm ⁻¹]	NIR [cm ⁻¹]
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			
1516			
1549			
1607			
1647			
1753			
2126			
2869			
2933			
2967			
3084			

Peakmaxima			
IR	Raman	EIR	NIR
[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
3317			

Beispiel 2: Herstellung von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation II

Beispiel 2.1

- 5 208 g Chlorthiophencarbonsäure wurden in 1100 ml Toluol suspendiert und auf 75 bis 80°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wurden innerhalb von 2 h 112 ml Thionylchlorid zugetropft. Die entstandene Reaktionslösung wurde bis zum Ende der Gasentwicklung weitere 2 h nachgerührt. Dabei wurde die Innentemperatur in 5°-Schritten auf 100-110°C erhöht. Das Gemisch wurde abgekühlt und die Lösung des Säurechlorids am Rotationsverdampfer eingeeengt.
- 10 350 g Oxamin-Hydrochlorid wurden in 2450 ml NMP suspendiert, mit 385 ml Triethylamin versetzt und 15 min gerührt. Das Gemisch wurde auf 10°C gekühlt, mit der Lösung aus dem Säurechlorid und 70 ml Toluol versetzt und gerührt. Zu der Suspension wurden 350 ml Leitungswasser gegeben und auf 82°C erhitzt. Nach Filtration wurde der Wirkstoff mit 3,5 l Wasser gefällt und 2 h nachgerührt. Trocknung bei 70°C im Vakuum.

Beispiel 2.2

- Ca. 200 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 80 ml Tetrahydrofuran heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde bei Raumtemperatur mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur
- 20 getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.3

- Ca. 200 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 40 ml 1-Pentanol heiß gelöst.
- 25 Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.4

Ca. 200 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 40 ml 1,4-Dioxan heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde bei 50°C im Trockenschrank gelagert, bis das Lösungsmittel verdampft war. Der Rückstand wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.5

Ca. 50 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der amorphen Form, hergestellt gemäß Beispiel 1.1, wurden in ca. 2 ml Ethanol suspendiert und 0,5 h bei 25°C gerührt. Das Kristallisat wurde isoliert und getrocknet. Der Rückstand wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.6

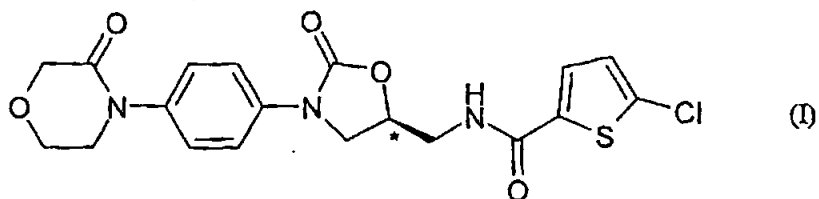
Ca. 100 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Aceton heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und im Eisbad mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 3: Herstellung von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation III

Ca. 120 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Aceton heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert, mit ca. 50 ml Wasser versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen, bis das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation III.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in der amorphen Form.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form vollständig durchschmilzt und anschließend schnell abkühlt.
3. Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form erhältlich, indem man die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form vollständig durchschmilzt und schnell abkühlt.
4. Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
5. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
6. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro.
7. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
8. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
9. Arzneimittel nach Anspruch 7 oder 8 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
10. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 7 bis 9 definiert.

11. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form zugegeben wird.

Amorphe Form von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die amorphe Form von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

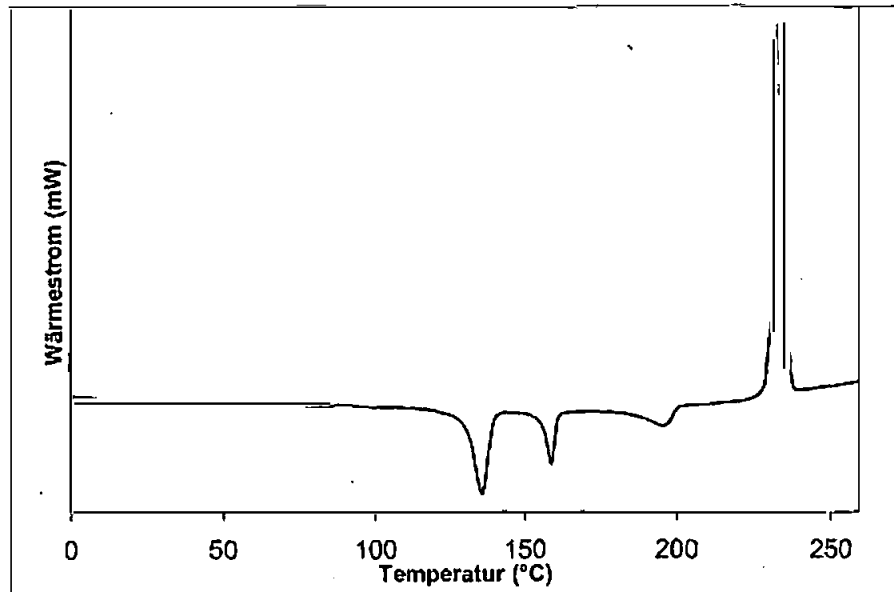
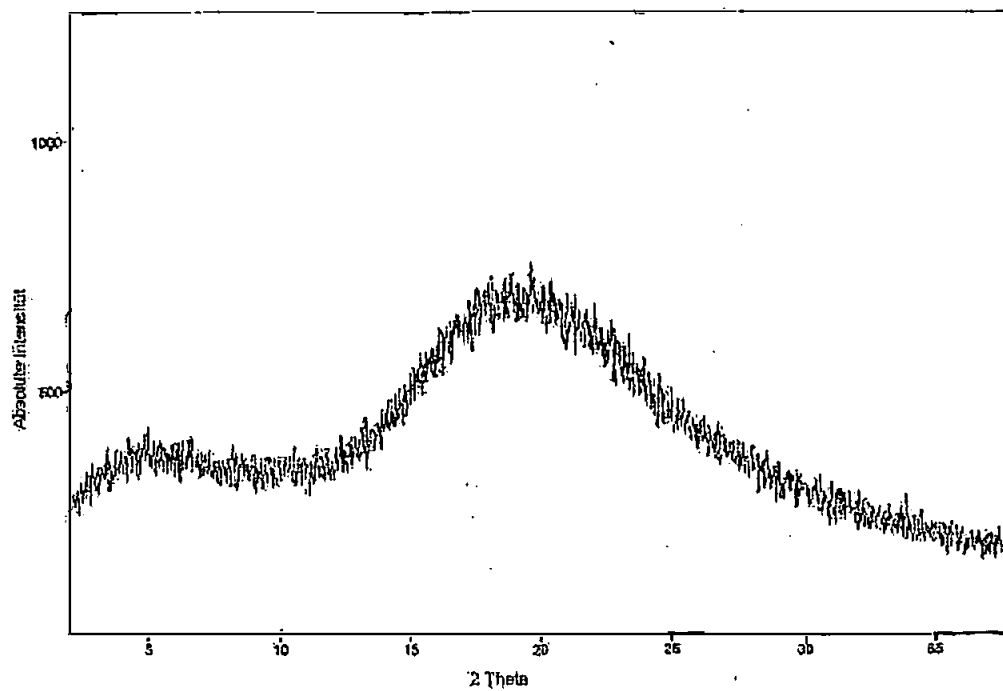
Abb. 1: DSC-ThermogrammAbb. 2: Röntgendiffraktogramm

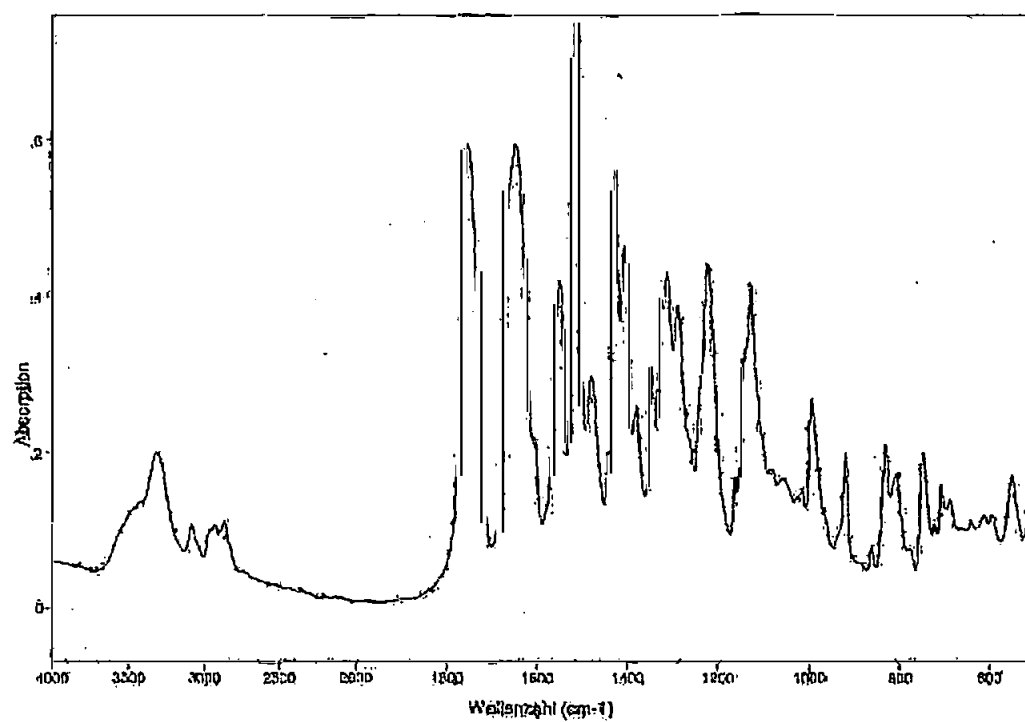
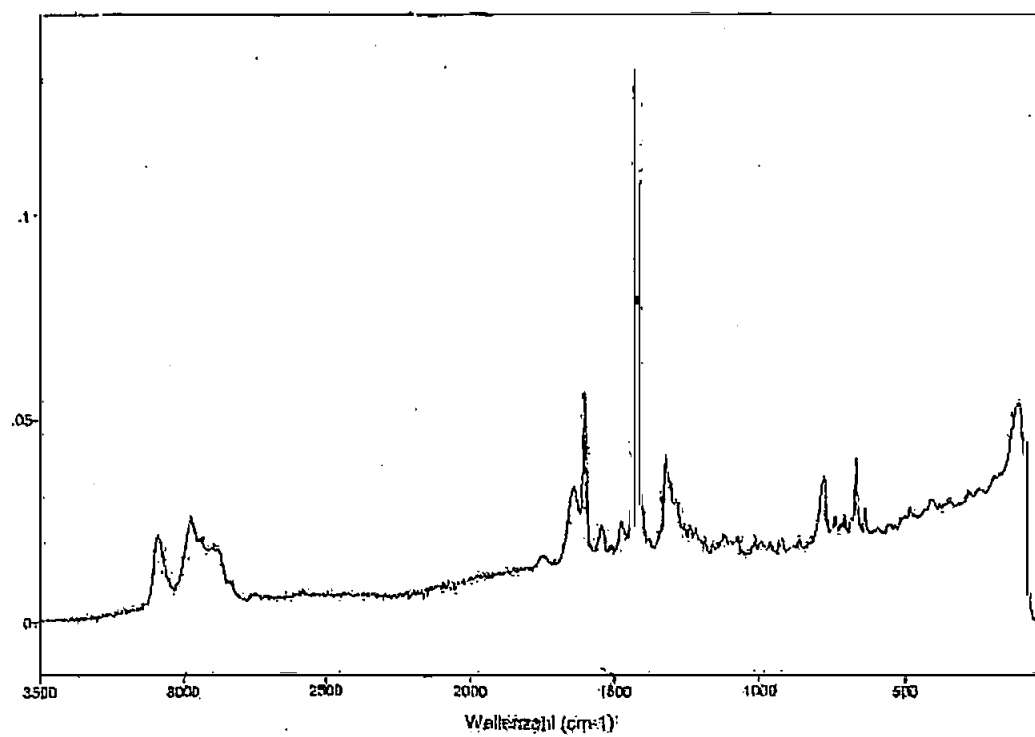
Abb. 3: IR-Spektrum**Abb. 4: Raman-Spektrum**

Abb. 5: FIR-Spektrum

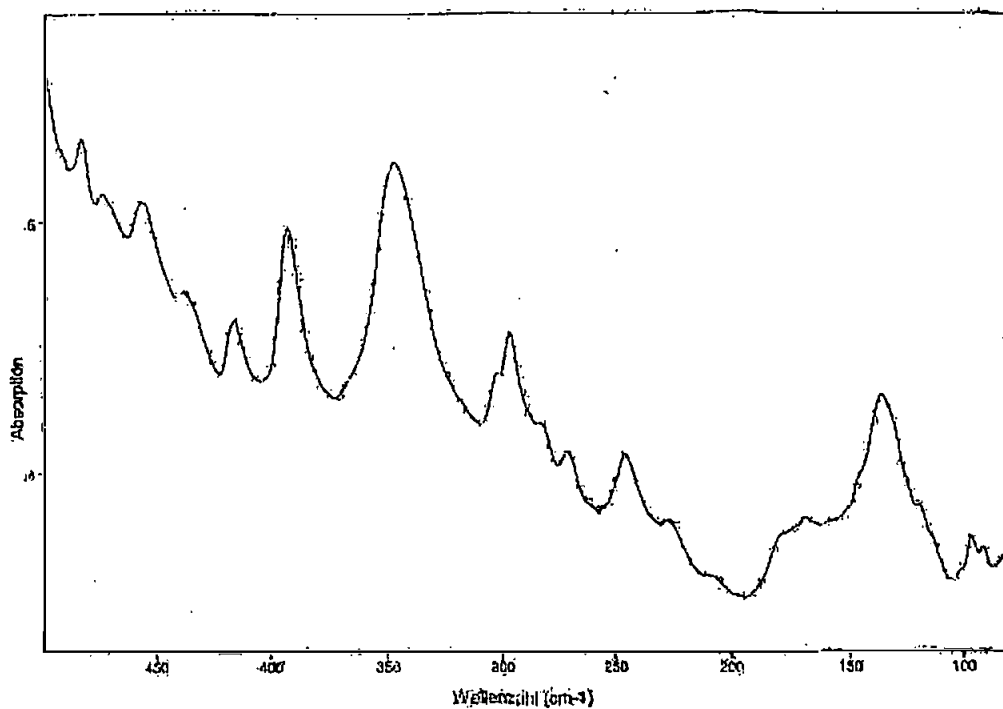
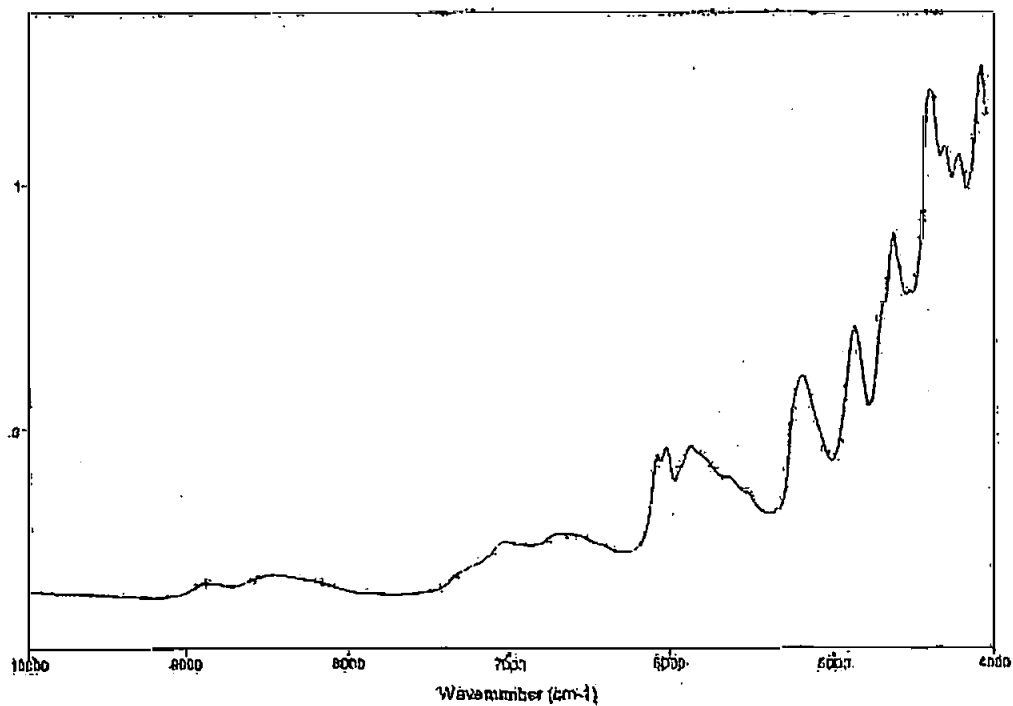


Abb. 6: NIR-Spektrum



Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP2006/009202

International filing date: 22 September 2006 (22.09.2006)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2005 047 563.9
Filing date: 04 October 2005 (04.10.2005)

Date of receipt at the International Bureau: 14 February 2007 (14.02.2007)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PCT/EP06/009202



**Prioritätsbescheinigung
DE 10 2005 047 563.9
über die Einreichung einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 10 2005 047 563.9

Anmeldetag: 04. Oktober 2005

Anmelder/Inhaber: Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen/DE

Bezeichnung: Neue polymorphe Form von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

IPC: C 07 D 413/14; A 61 K 31/5377; A 61 P 7/02

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der Teile der am 04. Oktober 2005 eingereichten Unterlagen dieser Patentanmeldung unabhängig von gegebenenfalls durch das Kopierverfahren bedingten Farbabweichungen.

München, den 8. Februar 2007
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

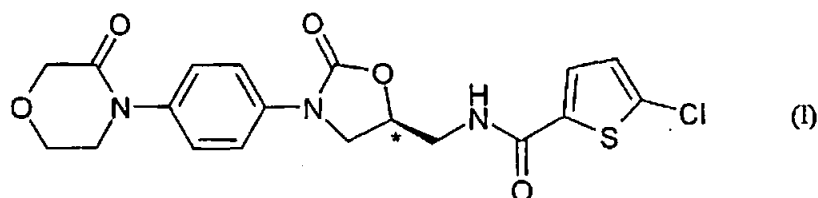
Stark



Neue polymorphe Form von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue polymorphe Form von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

Die Verbindung 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid ist aus WO 01/47949 und WO 2004/060887 bekannt und entspricht der Formel (I):



Die Verbindung der Formel (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von verschiedenen thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist), insbesondere von Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

Die Verbindung der Formel (I) lässt sich wie in WO 01/47949 und WO 2004/060887 beschrieben herstellen. Dabei wird die Verbindung der Formel (I) in einer Kristallmodifikation erhalten, die im Folgenden als Modifikation I bezeichnet wird. Modifikation I hat einen Schmelzpunkt von 230°C und ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, Raman-Spektrum, FIR-Spektrum und NIR-Spektrum (Tab. 1-6, Abb. 1-6). Es wurde nun gefunden, dass Modifikation I im Vergleich zur Modifikation II eine um den Faktor 4 geringere Löslichkeit aufweist.

Überraschenderweise wurden zwei weitere Modifikationen, ein Hydrat, ein NMP-Solvat und eine Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) gefunden. Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II schmilzt bei etwa 203°C bzw. hat einen Umwandlungspunkt von etwa 195°C, die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III hat einen Umwandlungspunkt

03.02.07

25

von etwa 127°C. Das Hydrat enthält etwa 4 % Wasser, das NMP-Solvat enthält 18,5 % N-Methylpyrrolidon und die Einschlussverbindung mit THF etwa 5-7 % Tetrahydrofuran.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II. Durch den erfindungsgemäßen Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II wird
5 sichergestellt, dass eine im Vergleich zur bekannten Modifikation höhere Löslichkeit erreicht wird.

Modifikation II der Verbindung der Formel (I) hat im Vergleich zu Modifikation I, Modifikation III, der Hydratform, dem NMP-Solvat und der Einschlussverbindung mit THF ein klar unterscheidbares Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, NIR-Spektrum, FIR-Spektrum und Raman-Spektrum (Abb. 2-6). Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II schmilzt bei
10 203°C bzw. wandelt sich bei etwa 195°C um und ist damit klar unterscheidbar von Modifikation I (Schmelzpunkt 230°C) und Modifikation III (Umwandlungspunkt etwa 127°C). Im Gegensatz zu diesen lösungsmittelfreien Formen weisen das Hydrat der Verbindung der Formel (I), das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) und die Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) Masseverluste bei der thermogravimetrischen Analyse (TGA) von 4 %, 18,5 % bzw. 5-7
15 % auf (Abb. 1).

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II wird in pharmazeutischen Formulierungen in hoher Reinheit eingesetzt. Aus Stabilitätsgründen enthält eine pharmazeutische Formulierung hauptsächlich die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II und keine größeren Anteile einer anderen Form wie beispielsweise einer anderen Modifikation oder eines
20 Solvates der Verbindung der Formel (I). Bevorzugt enthält das Arzneimittel mehr als 90 Gewichtsprozent, besonders bevorzugt mehr als 95 Gewichtsprozent der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II bezogen auf die Gesamtmenge der enthaltenen Verbindung der Formel (I).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der
25 Modifikation II zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und
30 Restenosen nach Koronarinterventionen wie Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und Nierenvenen-

03.03.07

thrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirschlag.

Die erfindungsgemäße Verbindung eignet sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzrhythymien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen. Darüber hinaus ist die erfindungsgemäße Verbindung zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

- 10 Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

- Außerdem kommt die erfindungsgemäße Verbindung auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem kann die erfindungsgemäße Verbindung zur Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, bei Mikroangiopathien, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und anderen mikrovaskulären Erkrankungen sowie zur Prävention und Behandlung thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser Thromboembolien, bei Tumorpunkten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie unterziehen, eingesetzt werden.

- Die erfindungsgemäße Verbindung kann darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten, zur Beschichtung künstlicher Oberflächen von *in vivo* oder *ex vivo* eingesetzten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

- 5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

- 10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation *in vitro*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- 15 • Lipidsenker, insbesondere HMG-CoA-(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren;
- Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten; β -Adrenozeptor-Antagonisten; α -1-Adrenozeptor-Antagonisten; Diuretika; Calciumkanal-Blocker; Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken, wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase;
- 20 • Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) und die Thrombolyse/Fibrinolyse steigernde Verbindungen wie Inhibitoren des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-Inhibitoren) oder Inhibitoren des Thrombin-aktivierten Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI-Inhibitoren);
- 25 • antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien);
- plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer);
- sowie Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege kann die erfindungsgemäße Verbindung in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäß Verbindung schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Suspensionen oder Aerosole.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Suspensionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch

geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxy-sorbitan-oleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure),
5 Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg,
10 vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So
15 kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel
20 (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und der Wirkstoff durch Zugabe eines Fällungsmittels bei einer Temperatur zwischen 0°C und 80°C, bevorzugt von 20 bis 25°C, gefällt wird. Der Niederschlag wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel
25 (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und, bevorzugt bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei einer Temperatur von 30°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, bis zum vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels und Auskristallisieren des Wirkstoffs gelagert wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel
30 (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem wasserfreien inerten Lösungsmittel suspendiert und bis zum Erreichen des gewünschten

Umwandlungsgrads, insbesondere bis zur quantitativen Umwandlung, in die Modifikation II gerührt oder geschüttelt wird. Das erhaltene Kristallinat wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich niedrigere Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, sec-Butanol, iso-Butanol, 1-Pentanol, oder Ketone wie Aceton, oder Alkane wie n-Pentan, Cyclopentan, n-Hexan, Cyclohexan, oder Tetrahydrofuran, oder Acetonitril, oder Toluol, oder Ethylacetat, oder 1,4-Dioxan, oder Gemische der genannten Lösungsmittel, oder Gemische der genannten Lösungsmittel mit Wasser. Bevorzugt sind Aceton, Tetrahydrofuran, 1-Pentanol oder Gemische der genannten Lösungsmittel. Als Fällungsmittel eignen sich inerte, wasserfreie Lösungsmittel, in denen der Wirkstoff schwer löslich ist, wie z. B. n-Heptan, Cyclohexan oder Toluol. Bevorzugt ist n-Heptan.

Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Aceton oder Tetrahydrofuran gelöst und der Wirkstoff durch Zugabe von n-Heptan bei einer Temperatur zwischen 0 und 80°C, bevorzugt bei einer Temperatur von 20 bis 25°C, gefällt wird. Der Niederschlag wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in 1,4-Dioxan gelöst wird und bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei einer Temperatur von 30°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, beispielsweise 50°C, bis zum vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels und Auskristallisieren des Wirkstoffs gelagert wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem inerten wasserfreien Lösungsmittel suspendiert und bis zum Erreichen des gewünschten Umwandlungsgrads in die Modifikation II bei einer Temperatur von 20 bis 25°C gerührt oder geschüttelt wird. Das erhaltene Kristallinat wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form durchgeschmolzen und anschließend schnell abgekühlt wird. Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form bei einer Temperatur von mindestens 230°C, insbesondere bei einer Temperatur von 240 bis 250°C, durchgeschmolzen und anschließend schnell abgekühlt wird. Von den kristallinen Formen Modifikation I, II und III werden dabei vorzugsweise Modifikation I oder II eingesetzt, insbesondere Modifikation I. Durch

das schnelle Abkühlen wird die Temperatur der Verbindung (I) vorzugsweise auf oder in die Nähe der Raumtemperatur gebracht, beispielsweise auf eine Temperatur von etwa 15 bis 30°C, insbesondere von etwa 20 bis 25°C. Das schnelle Abkühlen erfolgt vorzugsweise innerhalb weniger Sekunden, beispielsweise innerhalb von etwa 5 Sekunden. Zum schnellen Abkühlen wird

5 vorzugsweise Schockkühlung eingesetzt.

Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, gelöst wird. Die Lösung wird mit Wasser versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen, bis das Lösungsmittel vollständig verdunstet ist. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in

10 der Modifikation III.

Das Hydrat der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Ethanol:Wasser (1:1) gelöst wird. Die Lösung wird bei einer Temperatur von etwa -20°C gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Man erhält so das Hydrat der Verbindung der Formel (I).

15 Das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in 1-Methyl-2-Pyrrolidon suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach 2 Tagen wird filtriert und das Produkt getrocknet. Man erhält so das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) mit einem NMP-Anteil von 18,5 Gewichtsprozenten.

Die Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem

20 die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Tetrahydrofuran gelöst wird. Die Lösung wird bei Raumtemperatur gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Man erhält so die Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I).

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprocente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse

25 und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Ausführungsbeispiele

Die Thermogramme wurden unter Verwendung eines Differential Scanning Calorimeters DSC 7 bzw. Pyris-1 und Thermogravimetric Analyser TGA 7 der Fa. Perkin-Elmer erhalten. Die Röntgendiffraktogramme wurden in einem Stoe-Transmissionsdiffraktometer registriert. Die IR-, FIR-,
5 NIR- und Raman-Spektren wurden mit Fourier-IR-Spektrometern IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) und RFS 100 (Raman) der Fa. Bruker aufgenommen.

Beispiel 1: 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I

Die Herstellung der Modifikation I der Titelverbindung ist in WO 01/47949 und WO 2004/060887
10 beschrieben.

Beispiel 2: Herstellung von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation II

Beispiel 2.1

208 g Chlorthiophencarbonsäure wurden in 1100 ml Toluol suspendiert und auf 75 bis 80°C
15 erhitzt. Bei dieser Temperatur wurden innerhalb von 2 h 112 ml Thionylchlorid zugetropft. Die entstandene Reaktionslösung wurde bis zum Ende der Gasentwicklung weitere 2 h nachgerührt. Dabei wurde die Innentemperatur in 5°-Schritten auf 100-110°C erhöht. Das Gemisch wurde abgekühlt und die Lösung des Säurechlorids am Rotationsverdampfer eingengt.

350 g Oxamin-Hydrochlorid wurden in 2450 ml NMP suspendiert, mit 385 ml Triethylamin
20 versetzt und 15 min gerührt. Das Gemisch wurde auf 10°C gekühlt, mit der Lösung aus dem Säurechlorid und 70 ml Toluol versetzt und gerührt. Zu der Suspension wurden 350 ml Leitungswasser gegeben und auf 82°C erhitzt. Nach Filtration wurde der Wirkstoff mit 3,5 l Wasser gefällt und 2 h nachgerührt. Trocknung bei 70°C im Vakuum.

Beispiel 2.2

25 Ca. 200 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 80 ml Tetrahydrofuran heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde bei Raumtemperatur mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der
30 Modifikation II.

Beispiel 2.3

Ca. 200 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 40 ml 1-Pentanol heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.4

Ca. 200 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 40 ml 1,4-Dioxan heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde bei 50°C im Trockenschrank gelagert, bis das Lösungsmittel verdampft war. Der Rückstand wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.5

Ca. 50 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der amorphen Form, hergestellt durch Durchschmelzen auf der Kofler-Heizbank bei ca. 240°C und anschließende Schockkühlung auf Raumtemperatur, wurden in ca. 2 ml Ethanol suspendiert und 0,5 h bei 25°C gerührt. Das Kristallinat wurde isoliert und getrocknet. Der Rückstand wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.6

Ca. 100 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Aceton heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und im Eisbad mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 3: Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation III

Ca. 120 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Aceton heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert, mit ca. 50 ml Wasser versetzt und bei Raumtemperatur stengelassen, bis

05.02.07

das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation III.

Beispiel 4: Herstellung des Hydrats von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

5 Ca. 400 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 60 ml Ethanol:Wasser (1:1) heiß gelöst und filtriert. Ein Teil der Lösung wurde im Gefrierschrank bei einer Temperatur von etwa -20°C gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand entsprach dem Hydrat der Titelverbindung.

10 **Beispiel 5: Herstellung des NMP-Solvates von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**

Ca. 3,5 g von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt. Nach einigen Stunden wurden noch ca. 20 ml NMP
15 zugegeben. Nach zwei Tagen wurde die Suspension abgesaugt und der Rückstand bei Raumtemperatur getrocknet. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach dem NMP-Solvat der Titelverbindung mit einem NMP-Anteil von 18,5 Gewichtsprozenten.

Beispiel 6: Herstellung der Einschlussverbindung mit THF von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

20 Ca. 400 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Tetrahydrofuran heiß gelöst und filtriert. Ein Teil der Lösung wurde bei Raumtemperatur gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach der Einschlussverbindung mit THF der Titelverbindung.

25 **Tab. 1: Differential Scanning Calorimetry und Thermogravimetrie**

	Modif. I Kation III	Modif. II Kation III	Modif. III Kation III	Hydrat	NMP-Solvat	PSV-Toluol
Schmelzpunkt [°C]	230	203	-	-	-	-
Umwandlungspunkt [°C]	-	ca. 192	ca. 127	-	-	-
Masseverlust [Gew. %]	0,1	0,1	<0,5	ca. 4	18,5	5-7

Tab. 2: Röntgendiffraktometrie

Reflexe					
Modifi- kation I [2 Theta]	Modifi- kation II [2 Theta]	Modifi- kation III [2 Theta]	Hydrat [2 Theta]	NMP- Solvat. [2 Theta]	ESV mit THF [2 Theta]
8,9	12,8	11,7	3,6	4,8	9,0
12,0	17,7	16,5	14,3	5,8	12,0
14,3	18,1	17,5	16,4	7,3	14,3
16,5	18,4	19,1	16,6	10,9	14,7
17,4	19,0	19,6	17,5	14,5	16,5
18,1	19,9	19,8	19,3	15,2	16,8
19,5	20,8	23,1	19,6	15,7	17,5
19,9	21,6	23,2	19,9	16,0	19,6
21,7	22,1	23,8	20,2	17,6	19,9
22,5	22,9	24,3	21,7	17,9	21,7
23,4	24,1	28,1	22,5	20,0	22,5
24,1	26,1	28,2	24,2	20,6	23,4
24,5	26,4	31,2	25,6	21,3	24,5
24,7	26,6		25,8	21,8	24,7
25,6	27,2		28,8	22,3	25,2
26,4	27,5		29,5	22,7	25,6
26,7	28,8		31,8	23,1	26,4
30,0	29,8		32,7	23,3	26,7
30,1	31,0			23,5	28,7
31,8	31,6			24,0	30,1
	32,9			24,7	31,0
				24,9	31,8
				25,2	
				26,0	
				26,5	
				26,9	
				28,0	
				28,8	
				29,2	
				29,5	
				29,8	

Tab. 3: IR-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modifikation II [cm ⁻¹]	Modifikation II [cm ⁻¹]	Modifikation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP-Solvat [cm ⁻¹]
564	552	515	708	497
686	598	546	755	547
708	692	596	776	562
746	713	611	820	708
757	725	644	920	749
830	756	688	992	819
846	809	709	1054	838
920	825	748	1089	921
991	833	755	1120	987
1011	924	776	1146	1065
1056	994	812	1221	1088
1077	1067	816	1289	1123
1120	1085	842	1312	1143
1146	1097	864	1324	1162
1163	1121	921	1340	1225
1219	1146	992	1349	1242
1286	1232	1016	1413	1260
1307	1285	1054	1429	1292
1323	1310	1089	1469	1302
1341	1328	1121	1485	1315
1374	1345	1148	1518	1330
1411	1415	1161	1555	1354
1429	1431	1224	1630	1387
1470	1473	1261	1668	1414
1486	1523	1288	1738	1421
1517	1554	1313	2873	1430
1546	1631	1325	3341	1471
1605	1648	1348		1517
1646	1663	1380		1566
1669	1723	1412		1636

03.02.07

Peakmaxima				
Modif. Kation I [cm ⁻¹]	Modif. Kation II [cm ⁻¹]	Modif. Kation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP-Solvent [cm ⁻¹]
1737	1745	1429		1665
2867	3341	1473		1755
2895		1518		2887
2936		1553		2928
2976		1629		2948
3354		1668		2983
		1741		3045
		2878		3085
		3080		3247
		3340		

Tah. 4: Raman-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modif. Kation I [cm ⁻¹]	Modif. Kation II [cm ⁻¹]	Modif. Kation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP-Solvent [cm ⁻¹]
84	86	85	85	85
111	184	112	111	105
642	276	165	132	119
672	345	671	642	485
687	485	712	672	671
745	643	743	711	710
779	672	778	744	743
792	716	793	778	776
1083	742	996	793	800
1099	778	1093	922	1193
1232	800	1288	1073	1229
1280	864	1322	1083	1233
1307	925	1428	1097	1242

03.02.07

38

Peak maxima

Modifi- cation I [cm ⁻¹]	Modifi- cation I [cm ⁻¹]	Modifi- cation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP Solvent [cm ⁻¹]
1325	995	1442	1231	1259
1343	1086	1475	1301	1282
1428	1119	1555	1325	1313
1473	1149	1610	1428	1319
1485	1196	1626	1473	1328
1548	1227	1663	1485	1412
1605	1248	1669	1548	1433
1638	1282	1723	1605	1473
1664	1310	2881	1638	1608
1722	1330	2992	1722	1629
2899	1432	3020	2885	1660
2944	1474	3098	2898	1763
2983	1556		2944	2844
3074	1608		2983	2889
	1631		3074	2931
	1648			2946
	1722			2984
	2885			3075
	2938			3096
	2989			
	3077			
	3091			

00007
-16-

Tab. 5: FIR-Spektroskopie

Peakmaxima			
Modell I [kation] [cm ⁻¹]	Modell II [kation] [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP-Solva [cm ⁻¹]
82	83	83	84
97	96	96	126
138	126	126	137
169	146	134	169
179	159	138	190
210	190	156	209
226	213	168	237
247	244	179	282
272	279	226	297
283	293	247	308
298	304	271	317
303	344	298	344
350	363	304	353
394	401	349	400
417	416	394	413
438	437	408	417
458	456	417	432
475	484	438	459
484		455	471
		472	485
		484	498

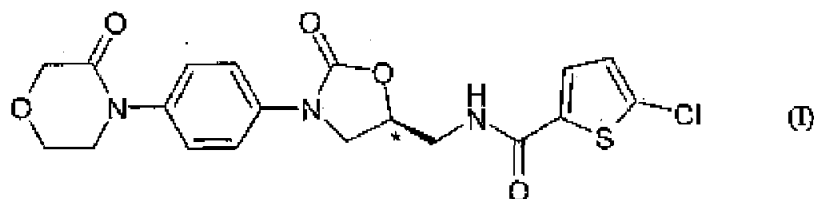
03.02.07

Tab. 6: NIR-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modifikation I [nm]	Modifikation I [nm]	Modifikation I [nm]	Hydrat [nm]	NMP Solvat [nm]
4082	4086	4080	4083	4040
4142	4228	4218	4228	4084
4170	4418	4329	4305	4213
4228	4457	4398	4384	4382
4299	4634	4606	4631	4552
4376	4905	4891	4905	4638
4429	5846	5066	5145	4830
4479	5911	6022	5760	5815
4633	6026	6072	5833	6091
4791	6081		5889	7213
4877	6582		6023	8527
4907			6076	
5081			6555	
5760			6868	
5885				
6002				
6441				
6564				
8473				
8833				

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in der Modifikation II

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und die Verbindung durch Zugabe eines Fällungsmittels gefällt wird.
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und die Lösung bei erhöhter Temperatur bis zum vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels gelagert wird.
4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem wasserfreien inerten Lösungsmittel suspendiert und die Suspension bis zur quantitativen Umwandlung in die Modifikation II gerührt oder geschüttelt wird.
5. Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
7. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro.
8. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
9. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff

03.02.07

42

10. Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 8 bis 10 definiert.
12. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II zugegeben wird.

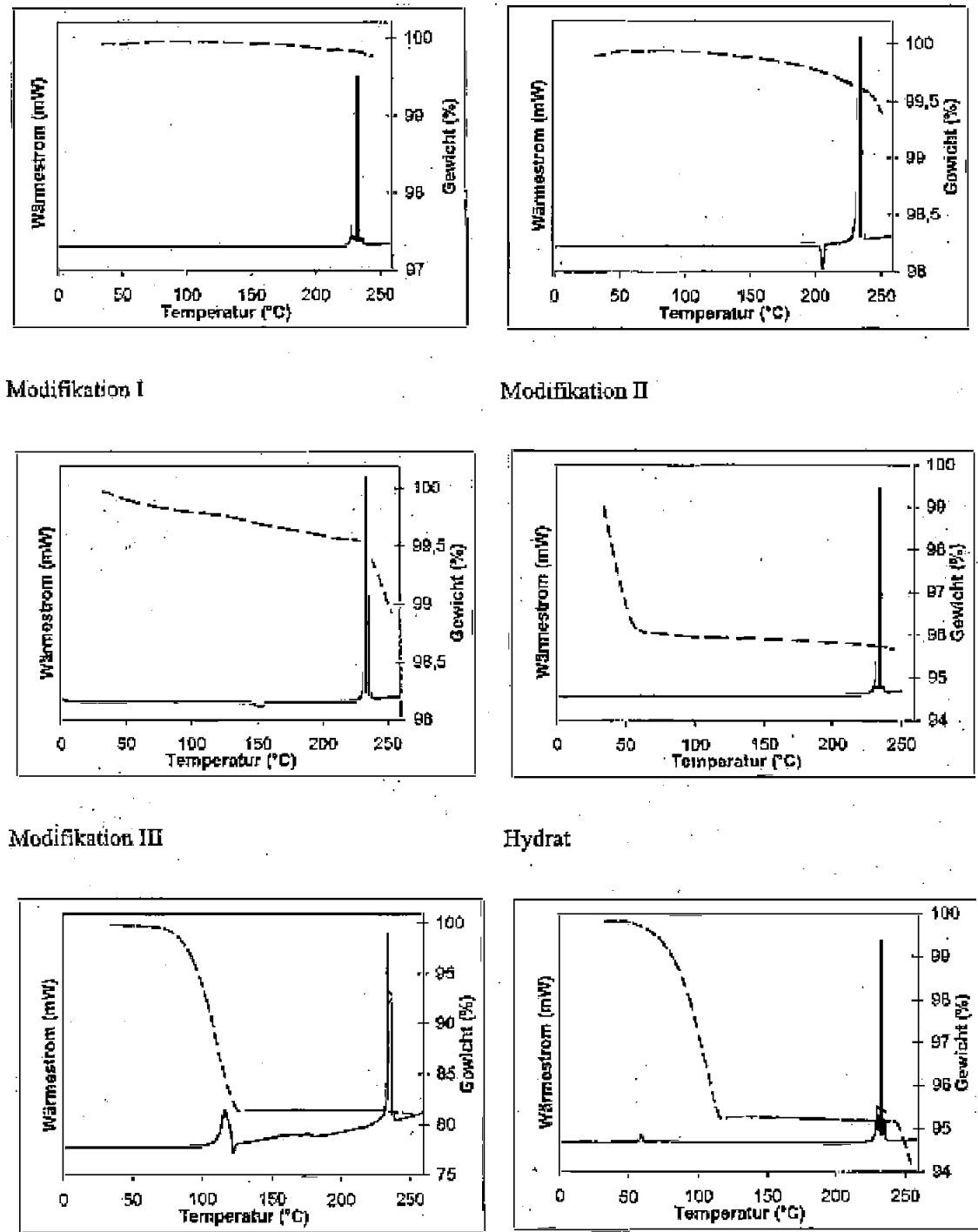
Neue polymorphe Form von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue polymorphe Form von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

Abb. 1

DSC- (durchgezogene Linie) und TGA-Thermogramme (gestrichelte Linie)

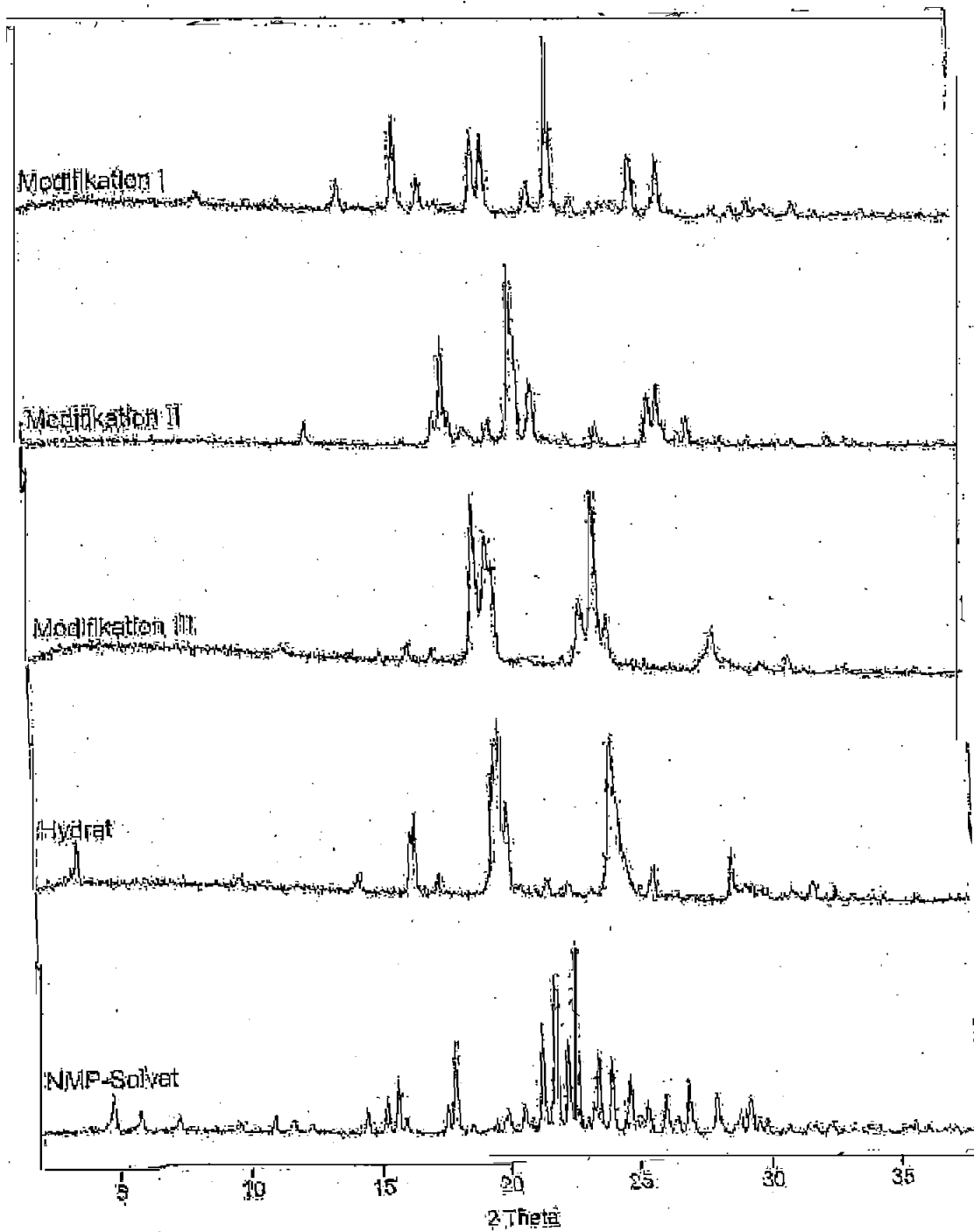


NMP-Solvat

Einschlussverbindung mit THF

Abb. 2

Röntgendiffraktogramme



03.02.07
3/6

46

Abb. 3: IR-Spektren

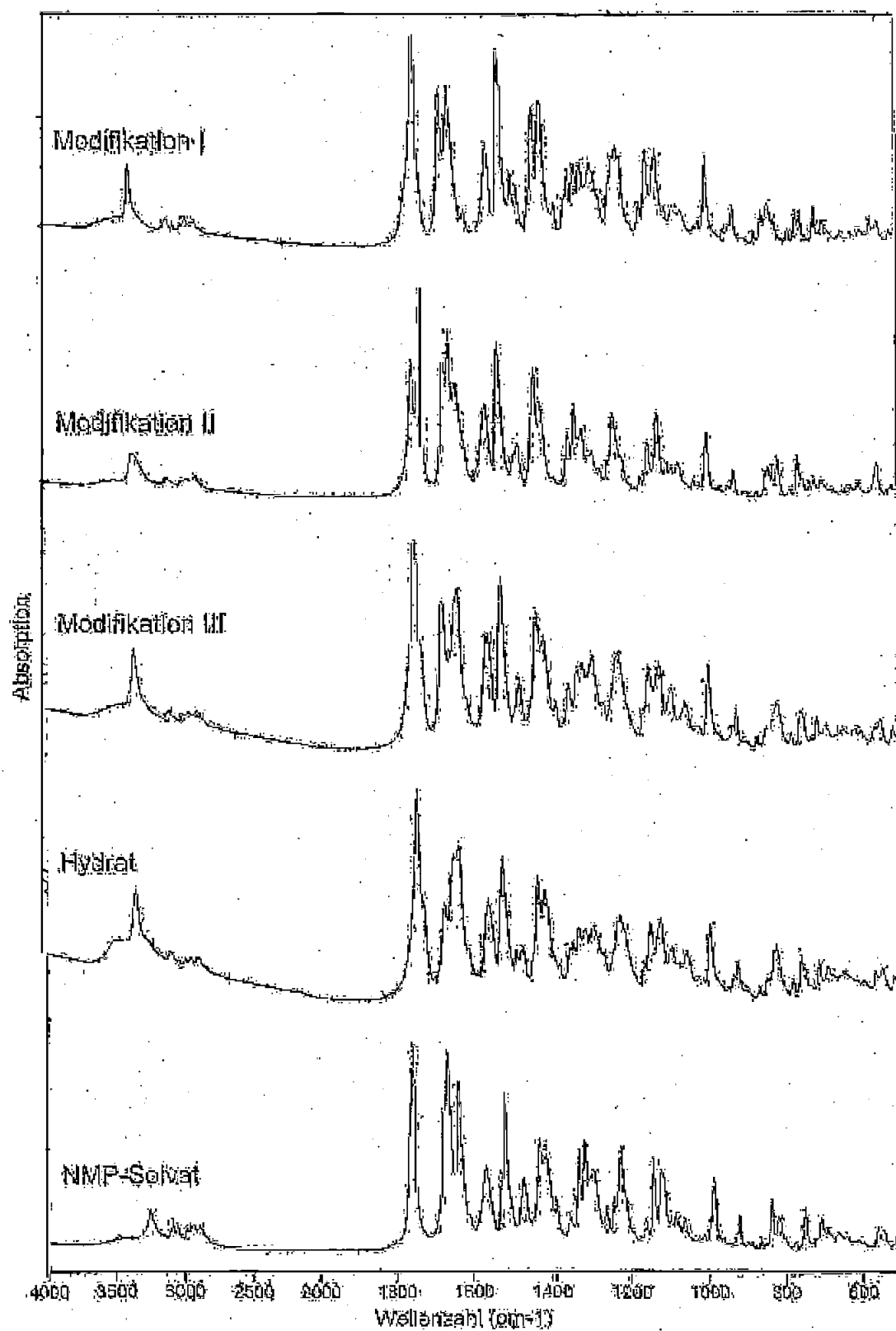
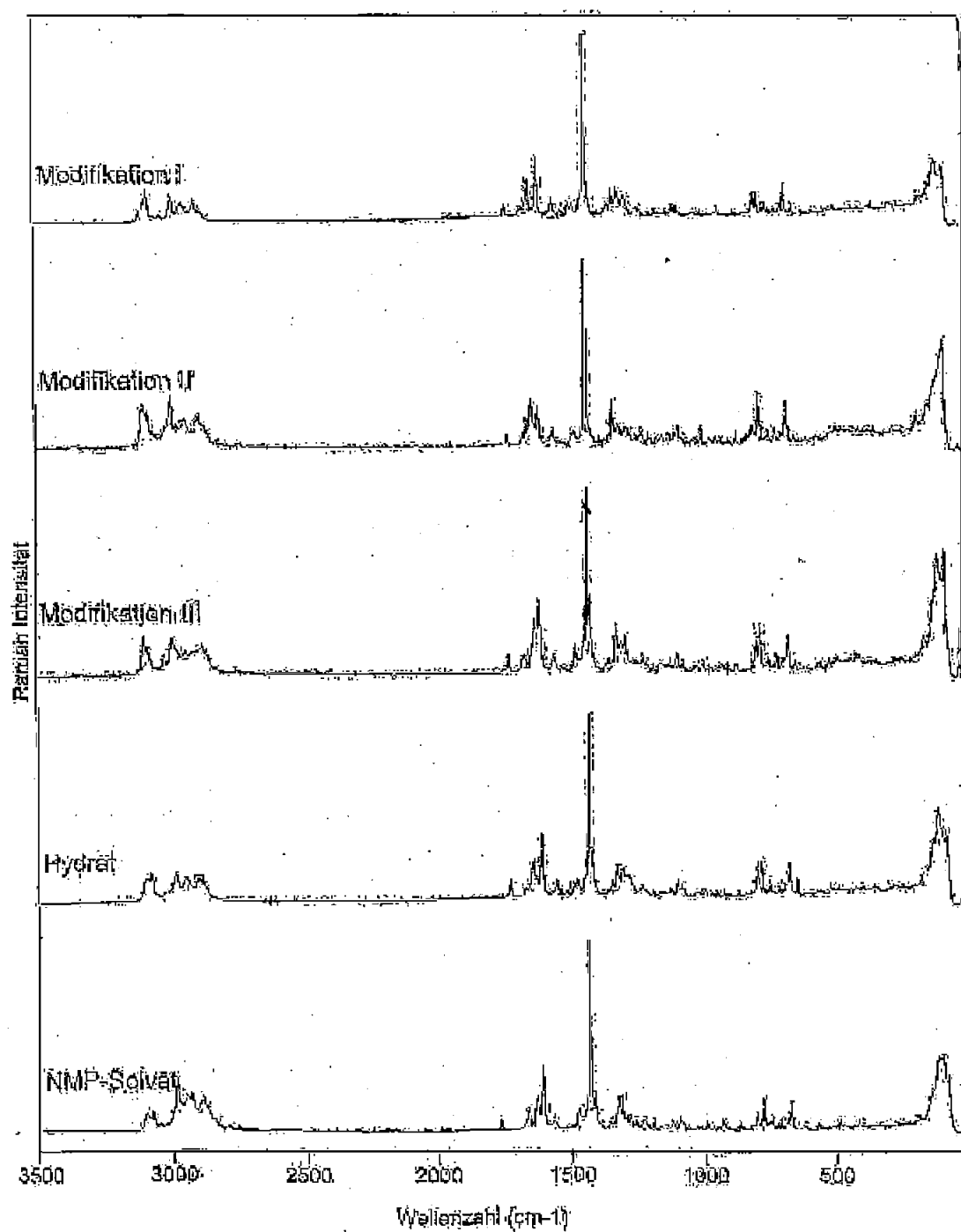


Abb. 4

Raman-Spektren



03.00.07
5/6

Abb. 5

FIR-Spektren

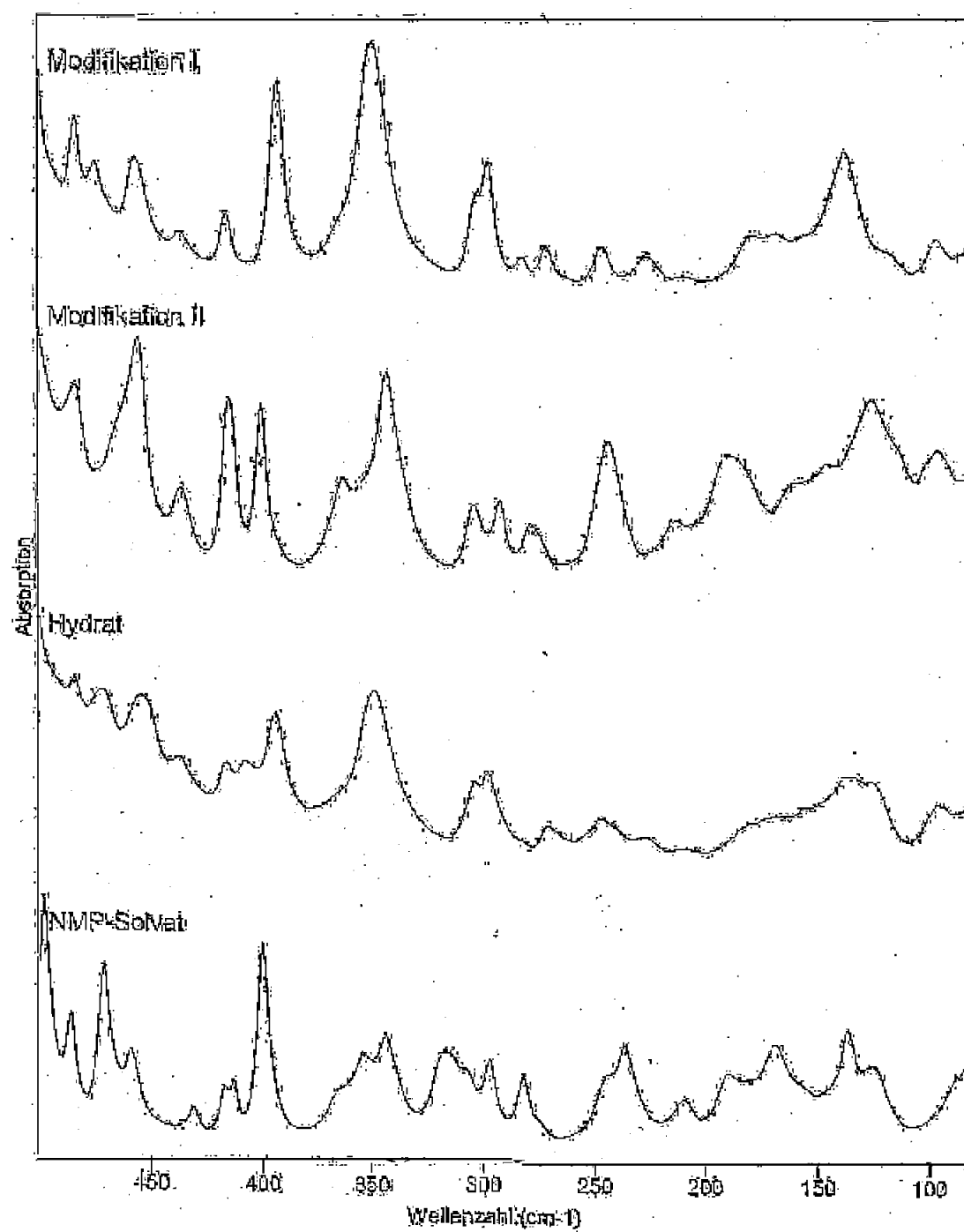
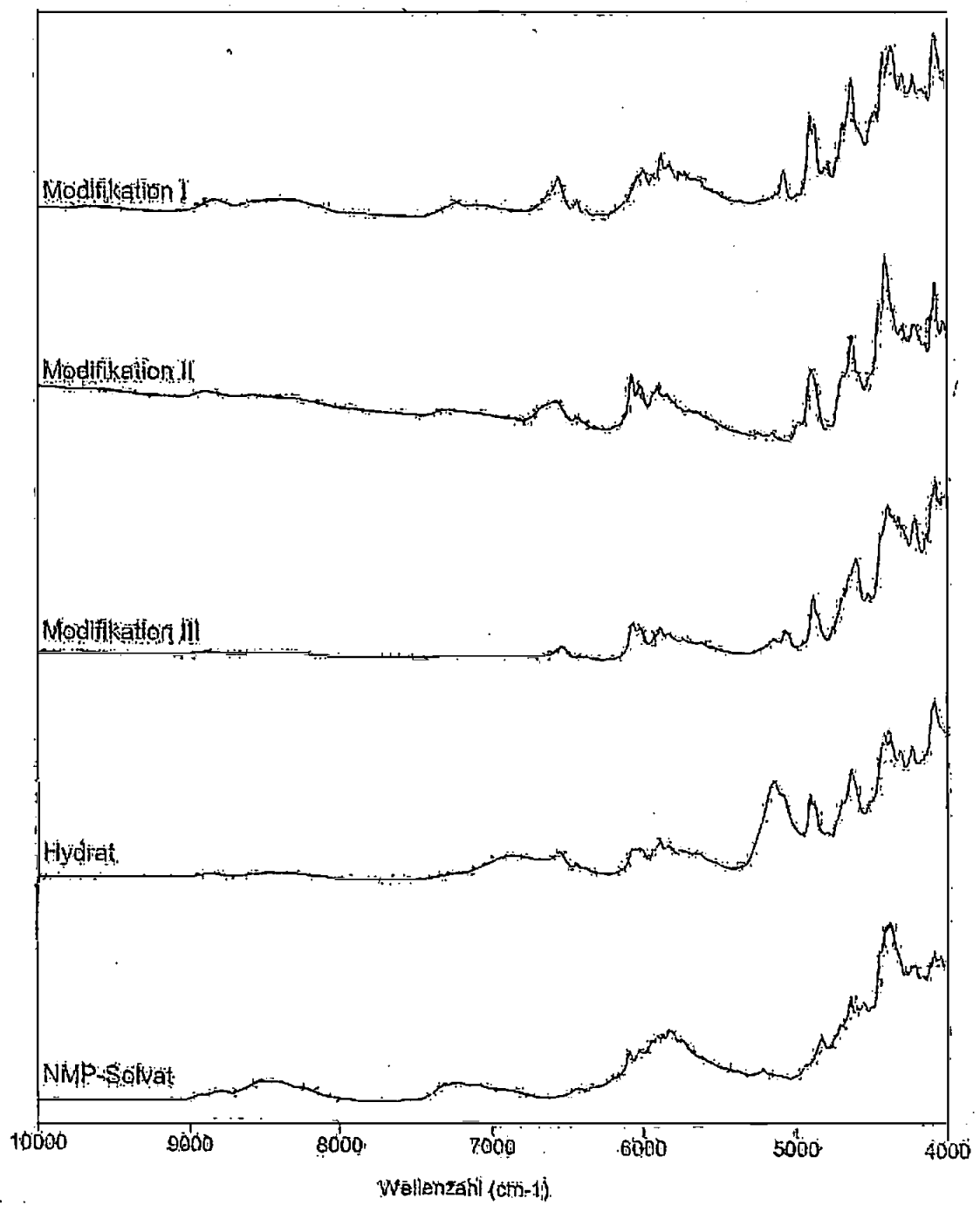


Abb. 6

NIR-Spektren



(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
12. April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/039132 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 413/14 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009202

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. September 2006 (22.09.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 047 564.7 4. Oktober 2005 (04.10.2005) DE
10 2005 047 563.9 4. Oktober 2005 (04.10.2005) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRUNENBERG,
Alfons [DE/DE]; Gneisenaustrasse 15, 41539 Dormagen
(DE). LENZ, Jana [DE/DE]; In den Gärten 36,
70771 Leinfelden-Echterdingen (DE). BRAUN, Ger-
hard, Arnold [DE/DE]; Erzbergerplatz 8, 50733 Köln
(DE). KEIL, Birgit [DE/DE]; Sudetenstrasse 36, 40231
Düsseldorf (DE). THOMAS, Christian, R. [DE/DE];
Falkenberg 28, 42113 Wuppertal (DE).

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

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), 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, LJ, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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.

(54) Title: NOVEL POLYMORPHOUS FORM AND THE AMORPHOUS FORM OF 5-CHLORO-N-((1S)-2-OXO-3-[4-(3-
OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXAZOLIDINE-5-YL)-METHYL)-2-THIOPHTENE CARBOXAMIDE

(54) Bezeichnung: NEUE POLYMORPHE FORM UND DIE AMORPHE FORM VON 5-CHLOR-N-((1S)-2-OXO-3-[4-(
3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-YL)-METHYL)-2-THIOPHTENCARBOXAMID

(57) Abstract: The invention relates to a novel polymorphous form and the amorphous form of 5-chloro-N-((1S)-2-oxo-3-[4-(3-
oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidine-5-yl)-methyl)-2-thiophene carboxamide, methods for the production thereof, medica-
ments containing the same, and the use thereof for fighting diseases.

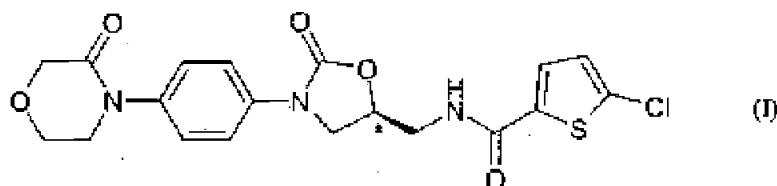
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue polymorphe Form und die amorphe Form von 5-Chlor-
N-((1S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid, Verfahren zu deren Her-
stellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

WO 2007/039132 A1

Neue polymorphe Form und die amorphe Form von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue polymorphe Form und die amorphe Form von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophen-
carboxamid, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel sowie deren
Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

Die Verbindung 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ist aus WO 01/47949 und WO 2004/060887 bekannt und entspricht der Formel (I):



10

Die Verbindung der Formel (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von verschiedenen thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist), insbesondere von
Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen
nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen
Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen
Thrombosen.

Die Verbindung der Formel (I) lässt sich wie in WO 01/47949 und WO 2004/060887 beschrieben
herstellen. Dabei wird die Verbindung der Formel (I) in einer Kristallmodifikation erhalten, die im
Folgenden als Modifikation I bezeichnet wird. Modifikation I hat einen Schmelzpunkt von 230°C
und ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, Raman-Spektrum, FIR-Spektrum
und NIR-Spektrum (Tab. 1-6, Abb. 1-6). Es wurde nun gefunden, dass Modifikation I im Vergleich
zur Modifikation II eine um den Faktor 4 geringere Löslichkeit aufweist.

Überraschenderweise wurden zwei weitere Modifikationen, ein Hydrat, ein NMP-Solvat und eine
Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) gefunden. Die Verbindung der
Formel (I) in der Modifikation II schmilzt bei etwa 203°C bzw. hat einen Umwandlungspunkt von
etwa 195°C, die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III hat einen Umwandlungspunkt

25

von etwa 127°C. Das Hydrat enthält etwa 4 % Wasser, das NMP-Solvat enthält 18,5 % N-Methylpyrrolidon und die Einschlussverbindung mit THF etwa 5-7 % Tetrahydrofuran.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II. Durch den erfindungsgemäßen Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II wird
5 sichergestellt, dass eine im Vergleich zur bekannten Modifikation höhere Löslichkeit erreicht wird.

Modifikation II der Verbindung der Formel (I) hat im Vergleich zu Modifikation I, Modifikation III, der Hydratform, dem NMP-Solvat und der Einschlussverbindung mit THF ein klar unterscheidbares Röntgendiffraktogramm, IR-Spektrum, NIR-Spektrum, FIR-Spektrum und Raman-Spektrum (Abb. 2-6). Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II schmilzt bei
10 203°C bzw. wandelt sich bei etwa 195°C um und ist damit klar unterscheidbar von Modifikation I (Schmelzpunkt 230°C) und Modifikation III (Umwandlungspunkt etwa 127°C). Im Gegensatz zu diesen lösungsmittelfreien Formen weisen das Hydrat der Verbindung der Formel (I), das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) und die Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) Masseverluste bei der thermogravimetrischen Analyse (TGA) von 4 %, 18,5 % bzw. 5-7
15 % auf (Abb. 1).

Es ist allgemein bekannt, dass kristalline polymorphe Formen eine schlechtere Wasserlöslichkeit aufweisen als die amorphe Form. Dies führt zu einer geringeren Bioverfügbarkeit im Vergleich zur amorphen Form.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin die Verbindung der Formel (I) in amorpher
20 Form. Durch den erfindungsgemäßen Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form wird sichergestellt, dass eine maximale Bioverfügbarkeit erreicht wird.

Die amorphe Form der Verbindung der Formel (I) hat ein charakteristisches Röntgendiffraktogramm, NIR-Spektrum, FIR-Spektrum und Raman-Spektrum (Abb. 8-12). Die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form hat eine Glasumwandlungstemperatur von etwa
25 83°C (DSC, Abb. 7).

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form wird in pharmazeutischen Formulierungen in hoher Reinheit eingesetzt. Aus Stabilitätsgründen enthält eine pharmazeutische Formulierung hauptsächlich die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form und keine größeren Anteile einer
30 anderen Form wie beispielsweise einer anderen Modifikation oder eines Solvates der Verbindung der Formel (I). Bevorzugt enthält das Arzneimittel mehr als 90 Gewichtsprozent, besonders bevorzugt mehr als 95 Gewichtsprozent der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form bezogen auf die Gesamtmenge der enthaltenen Verbindung der Formel (I).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

- 5 Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronarinterventionen wie Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und Nierenvenen-
- 10 thrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

- Die erfindungsgemäße Verbindung eignet sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden
- 15 Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen. Darüber hinaus ist die erfindungsgemäße Verbindung zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

- Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen
- 20 Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

- Außerdem kommt die erfindungsgemäße Verbindung auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem kann die erfindungsgemäße Verbindung zur
- 25 Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, bei Mikroangiopathien, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und anderen mikrovaskulären Erkrankungen sowie zur Prävention und Behandlung thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser Thromboembolien, bei Tumorpatienten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie unterziehen,
- 30 eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten, zur

Beschichtung künstlicher Oberflächen von *in vivo* oder *ex vivo* eingesetzten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor
5 genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder
10 Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation *in vitro*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.
15

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- 20 • Lipidsenker, insbesondere HMG-CoA-(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren;
- Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten; β -Adrenozeptor-Antagonisten; α -1-Adrenozeptor-Antagonisten; Diuretika; Calciumkanal-Blocker; Substanzen, die eine Erhöhung
25 von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken, wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase;
- Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) und die Thrombolyse/Fibrinolyse steigernde Verbindungen wie Inhibitoren des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-Inhibitoren) oder Inhibitoren des Thrombin-aktivierten Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI-Inhibitoren);
- 30 • antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien);

- plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer);
- sowie Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege kann die erfindungsgemäße Verbindung in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäß Verbindung schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Suspensionen oder Aerosole.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Suspensionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole),
5 Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

- 10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

- 15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über
20 den Tag zu verteilen.

- Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und der Wirkstoff durch Zugabe eines Fällungsmittels bei einer Temperatur zwischen 0°C und 80°C, bevorzugt von 20 bis 25°C, gefällt wird. Der Niederschlag
25 wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

- Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und, bevorzugt bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei einer Temperatur von 30°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, bis zum vollständigen
30 Verdampfen des Lösungsmittels und Auskristallisieren des Wirkstoffs gelagert wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, indem die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem wasserfreien inerten Lösungsmittel suspendiert und bis zum Erreichen des gewünschten

Umwandlungsgrads, insbesondere bis zur quantitativen Umwandlung, in die Modifikation II geführt oder geschüttelt wird. Das erhaltene Kristallisat wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich niedere Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, sec-Butanol, iso-Butanol, 1-Pentanol, oder Ketone wie Aceton, oder Alkane wie n-Pentan, Cyclopentan, n-Hexan, Cyclohexan, oder Tetrahydrofuran, oder Acetonitril, oder Toluol, oder Ethylacetat, oder 1,4-Dioxan, oder Gemische der genannten Lösungsmittel, oder Gemische der genannten Lösungsmittel mit Wasser. Bevorzugt sind Aceton, Tetrahydrofuran, 1-Pentanol oder Gemische der genannten Lösungsmittel. Als Fällungsmittel eignen sich inerte, wasserfreie Lösungsmittel, in denen der Wirkstoff schwer löslich ist, wie z. B. n-Heptan, Cyclohexan oder Toluol. Bevorzugt ist n-Heptan.

Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Aceton oder Tetrahydrofuran gelöst und der Wirkstoff durch Zugabe von n-Heptan bei einer Temperatur zwischen 0 und 30°C, bevorzugt bei einer Temperatur von 20 bis 25°C, gefällt wird. Der Niederschlag wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in 1,4-Dioxan gelöst wird und bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei einer Temperatur von 30°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels, beispielsweise 50°C, bis zum vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels und Auskristallisieren des Wirkstoffs gelagert wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Ebenfalls bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem inerten wasserfreien Lösungsmittel suspendiert und bis zum Erreichen des gewünschten Umwandlungsgrads in die Modifikation II bei einer Temperatur von 20 bis 25°C gerührt oder geschüttelt wird. Das erhaltene Kristallisat wird isoliert und getrocknet. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form, in dem die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form durchgeschmolzen und anschließend schnell abgekühlt wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form.

Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form hergestellt, indem die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form bei einer Temperatur von mindestens 230°C,

insbesondere bei einer Temperatur von 240 bis 250°C, durchgeschmolzen und anschließend schnell abgekühlt wird. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form.

Von den kristallinen Formen Modifikation I, II und III werden dabei vorzugsweise Modifikation I oder II eingesetzt, insbesondere Modifikation I.

- 5 Durch das schnelle Abkühlen wird die Temperatur der Verbindung (I) vorzugsweise auf oder in die Nähe der Raumtemperatur gebracht, beispielsweise auf eine Temperatur von etwa 15 bis 30°C, insbesondere von etwa 20 bis 25°C. Das schnelle Abkühlen erfolgt vorzugsweise innerhalb weniger Sekunden, beispielsweise innerhalb von etwa 5 Sekunden. Zum schnellen Abkühlen wird vorzugsweise Schockkühlung eingesetzt.
- 10 Die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, gelöst wird. Die Lösung wird mit Wasser versetzt und bei Raumtemperatur stengelassen, bis das Lösungsmittel vollständig verdunstet ist. Man erhält so die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation III.
- 15 Das Hydrat der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Ethanol:Wasser (1:1) gelöst wird. Die Lösung wird bei einer Temperatur von etwa -20°C gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Man erhält so das Hydrat der Verbindung der Formel (I).
- 20 Das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in 1-Methyl-2-Pyrrolidon suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach 2 Tagen wird filtriert und das Produkt getrocknet. Man erhält so das NMP-Solvat der Verbindung der Formel (I) mit einem NMP-Anteil von 18,5 Gewichtsprozenten.
- 25 Die Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I) kann hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in Tetrahydrofuran gelöst wird. Die Lösung wird bei Raumtemperatur gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet ist. Man erhält so die Einschlussverbindung mit THF der Verbindung der Formel (I).

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprocente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Ausführungsbeispiele

Die Thermogramme wurden unter Verwendung eines Differential Scanning Calorimeters DSC 7 bzw. Pyris-1 und Thermogravimetric Analyser TGA 7 der Fa. Perkin-Elmer erhalten. Die Röntgendiffraktogramme wurden in einem Stoe-Transmissionsdiffraktometer registriert. Die IR-, FIR-,
5 NIR- und Raman-Spektren wurden mit Fourier-IR-Spektrometern IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) und RFS 100 (Raman) der Fa. Bruker aufgenommen.

Beispiel 1: 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I

Die Herstellung der Modifikation I der Titelverbindung ist in WO 01/47949 und WO 2004/060887
10 beschrieben.

Beispiel 2: Herstellung von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation II

Beispiel 2.1

208 g Chlorthiophencarbonsäure wurden in 1100 ml Toluol suspendiert und auf 75 bis 80°C
15 erhitzt. Bei dieser Temperatur wurden innerhalb von 2 h 112 ml Thionylchlorid zugetropft. Die entstandene Reaktionslösung wurde bis zum Ende der Gasentwicklung weitere 2 h nachgerührt. Dabei wurde die Innentemperatur in 5°-Schritten auf 100-110°C erhöht. Das Gemisch wurde abgekühlt und die Lösung des Säurechlorids am Rotationsverdampfer eingedunstet.

350 g Oxamin-Hydrochlorid wurden in 2450 ml NMP suspendiert, mit 385 ml Triethylamin
20 versetzt und 15 min gerührt. Das Gemisch wurde auf 10°C gekühlt, mit der Lösung aus dem Säurechlorid und 70 ml Toluol versetzt und gerührt. Zu der Suspension wurden 350 ml Leitungswasser gegeben und auf 82°C erhitzt. Nach Filtration wurde der Wirkstoff mit 3,5 l Wasser gefällt und 2 h nachgerührt. Trocknung bei 70°C im Vakuum.

Beispiel 2.2

25 Ca. 200 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 80 ml Tetrahydrofuran heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde bei Raumtemperatur mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoffausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der
30 Modifikation II.

Beispiel 2.3

Ca. 200 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 40 ml 1-Pentanol heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.4

Ca. 200 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 40 ml 1,4-Dioxan heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und halbiert. Eine Hälfte wurde bei 50°C im Trockenschrank gelagert, bis das Lösungsmittel verdampft war. Der Rückstand wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.5

Ca. 50 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der amorphen Form, hergestellt durch Durchschmelzen auf der Kofler-Heizbank bei ca. 240°C und anschließende Schockkühlung auf Raumtemperatur, wurden in ca. 2 ml Ethanol suspendiert und 0,5 h bei 25°C gerührt. Das Kristallisat wurde isoliert und getrocknet. Der Rückstand wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 2.6

Ca. 100 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Aceton heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert und im Eisbad mit n-Heptan versetzt, bis der Wirkstoff ausfiel. Der Rückstand wurde abfiltriert und bei Raumtemperatur getrocknet. Er wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation II.

Beispiel 3: Herstellung von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation III

Ca. 120 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Aceton heiß gelöst. Die Lösung wurde filtriert, mit ca. 50 ml Wasser versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen, bis

das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach der Titelverbindung in der Modifikation III.

Beispiel 4: Herstellung des Hydrats von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid

- 5 Ca. 400 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 60 ml Ethanol:Wasser (1:1) heiß gelöst und filtriert. Ein Teil der Lösung wurde im Gefrierschrank bei einer Temperatur von etwa -20°C gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand entsprach dem Hydrat der Titelverbindung.

10 **Beispiel 5: Herstellung des NMP-Solvates von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid**

- Ca. 3,5 g von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt. Nach einigen Stunden wurden noch ca. 20 ml NMP
15 zugegeben. Nach zwei Tagen wurde die Suspension abgesaugt und der Rückstand bei Raumtemperatur getrocknet. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach dem NMP-Solvat der Titelverbindung mit einem NMP-Anteil von 18,5 Gewichtsprozenten.

Beispiel 6: Herstellung der Einschlussverbindung mit THF von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid

- 20 Ca. 400 mg 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden in ca. 50 ml Tetrahydrofuran heiß gelöst und filtriert. Ein Teil der Lösung wurde bei Raumtemperatur gelagert, bis das Lösungsmittel verdunstet war. Der Rückstand wurde thermoanalytisch untersucht und entsprach der Einschlussverbindung mit THF der Titelverbindung.

25 **Tab. 1: Differential Scanning Calorimetry und Thermogravimetrie**

	Modif. I Kation I	Modif. II Kation II	Modif. III Kation III	Hydrat	NMP- Solvat	ESM- Hydrat
Schmelzpunkt [°C]	230	203	-	-	-	-
Umwandlungspunkt [°C]	-	ca. 192	ca. 127	-	-	-
Massenverlust [Gew.-%]	0,1	0,1	<0,5	ca. 4	18,5	5-7

Tab. 2: Röntgendiffraktometrie

Reflexe					
Modifikation I [2-Theta]	Modifikation II [2-Theta]	Modifikation III [2-Theta]	Hydrat [2-Theta]	NMI [2-Theta]	ES-Vorteil [2-Theta]
8,9	12,8	11,7	3,6	4,8	9,0
12,0	17,7	16,5	14,3	5,8	12,0
14,3	18,1	17,5	16,4	7,3	14,3
16,5	18,4	19,1	16,6	10,9	14,7
17,4	19,0	19,6	17,5	14,5	16,5
18,1	19,9	19,8	19,3	15,2	16,8
19,5	20,8	23,1	19,6	15,7	17,5
19,9	21,6	23,2	19,9	16,0	19,6
21,7	22,1	23,8	20,2	17,6	19,9
22,5	22,9	24,3	21,7	17,9	21,7
23,4	24,1	28,1	22,5	20,0	22,5
24,1	26,1	28,2	24,2	20,6	23,4
24,5	26,4	31,2	25,6	21,3	24,5
24,7	26,6		25,8	21,8	24,7
25,6	27,2		28,8	22,3	25,2
26,4	27,5		29,5	22,7	25,6
26,7	28,8		31,8	23,1	26,4
30,0	29,8		32,7	23,3	26,7
30,1	31,0			23,5	28,7
31,8	31,6			24,0	30,1
	32,9			24,7	31,0
				24,9	31,8
				25,2	
				26,0	
				26,5	
				26,9	
				28,0	
				28,8	
				29,2	
				29,5	
				29,8	

Tab. 3: IR-Spektroskopie

IR-Maxima				
Modif. Kation II [cm ⁻¹]	Modif. Kation I [cm ⁻¹]	Modif. Kation III [cm ⁻¹]	Lydat [cm ⁻¹]	NMR Solvent [cm ⁻¹]
564	552	515	708	497
686	598	546	755	547
708	692	596	776	562
746	713	611	820	708
757	725	644	920	749
830	756	688	992	819
846	809	709	1054	838
920	825	748	1089	921
991	833	755	1120	987
1011	924	776	1146	1065
1056	994	812	1221	1088
1077	1067	816	1289	1123
1120	1085	842	1312	1143
1146	1097	864	1324	1162
1163	1121	921	1340	1225
1219	1146	992	1349	1242
1286	1232	1016	1413	1260
1307	1285	1054	1429	1292
1323	1310	1089	1469	1302
1341	1328	1121	1485	1315
1374	1345	1148	1518	1330
1411	1415	1161	1555	1354
1429	1431	1224	1630	1387
1470	1473	1261	1668	1414
1486	1523	1288	1738	1421
1517	1554	1313	2873	1430
1546	1631	1325	3341	1471
1605	1648	1348		1517
1646	1663	1380		1566
1669	1723	1412		1636

Peakmaxima				
Modif. I Kation I [cm ⁻¹]	Modif. II Kation II [cm ⁻¹]	Modif. III Kation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP Solvent [cm ⁻¹]
1737	1745	1429		1665
2867	3341	1473		1755
2895		1518		2887
2936		1553		2928
2976		1629		2948
3354		1668		2983
		1741		3045
		2878		3085
		3080		3247
		3340		

Tab. 4: Raman-Spektroskopie

Peakmaxima				
Modif. I Kation I [cm ⁻¹]	Modif. II Kation II [cm ⁻¹]	Modif. III Kation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NMP Solvent [cm ⁻¹]
84	86	85	85	85
111	184	112	111	105
642	276	165	132	119
672	345	671	642	485
687	485	712	672	671
745	643	743	711	710
779	672	778	744	743
792	716	793	778	776
1083	742	996	793	800
1099	778	1093	922	1193
1232	800	1288	1073	1229
1280	864	1322	1083	1233
1307	925	1428	1097	1242

Peak maxima				
Monomer [cm ⁻¹]	Monomer [cm ⁻¹]	Monomer [cm ⁻¹]	Fluoride [cm ⁻¹]	NMP [cm ⁻¹]
1325	995	1442	1231	1259
1343	1086	1475	1301	1282
1428	1119	1555	1325	1313
1473	1149	1610	1428	1319
1485	1196	1626	1473	1328
1548	1227	1663	1485	1412
1605	1248	1669	1548	1433
1638	1282	1723	1605	1473
1664	1310	2881	1638	1608
1722	1330	2992	1722	1629
2899	1432	3020	2885	1660
2944	1474	3098	2898	1763
2983	1556		2944	2844
3074	1608		2983	2889
	1631		3074	2931
	1648			2946
	1722			2984
	2885			3075
	2938			3096
	2989			
	3077			
	3091			

Tab. 5: FIR-Spektroskopie

Peakmax. [cm ⁻¹]			
Modif. I Kation I [cm ⁻¹]	Modif. II Kation II [cm ⁻¹]	2H-Hydrat [cm ⁻¹]	NMP-Solvat [cm ⁻¹]
82	83	83	84
97	96	96	126
138	126	126	137
169	146	134	169
179	159	138	190
210	190	156	209
226	213	168	237
247	244	179	282
272	279	226	297
283	293	247	308
298	304	271	317
303	344	298	344
350	363	304	353
394	401	349	400
417	416	394	413
438	437	408	417
458	456	417	432
475	484	438	459
484		455	471
		472	485
		484	498

Tab. 6: NIR-Spektroskopie

Calculation of the maximum of the peak				
Modifikation I [cm ⁻¹]	Modifikation II [cm ⁻¹]	Modifikation III [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]	NATF [cm ⁻¹]
4082	4086	4080	4083	4040
4142	4228	4218	4228	4084
4170	4418	4329	4305	4213
4228	4457	4398	4384	4382
4299	4634	4606	4631	4552
4376	4905	4891	4905	4638
4429	5846	5066	5145	4830
4479	5911	6022	5760	5815
4633	6026	6072	5833	6091
4791	6081		5889	7213
4877	6582		6023	8527
4907			6076	
5081			6555	
5760			6868	
5885				
6002				
6441				
6564				
8473				
8833				

Beispiel 7: Herstellung von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in amorpher Form

5 **Beispiel 7.1**

Ca. 50 mg 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden auf der Kofler-Heizbank bei ca. 240°C durchgeschmolzen und anschließend durch Schockkühlung auf Raumtemperatur gebracht. Der Wirkstoff wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und lag in der amorphen Form vor.

Beispiel 7.2

Ca. 3 g 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid in der Modifikation I wurden im Trockenschrank bei ca. 250°C durchgeschmolzen und anschließend durch Schockkühlung auf Raumtemperatur gebracht. Der Wirkstoff wurde röntgendiffraktometrisch untersucht und lag in der amorphen Form vor.

Tab. 7: Differential Scanning Calorimetry und Thermogravimetrie (amorphe Form)

Glasumwandlungstemperatur: ca. 83°C

Tab. 8: Spektroskopie (amorphe Form)

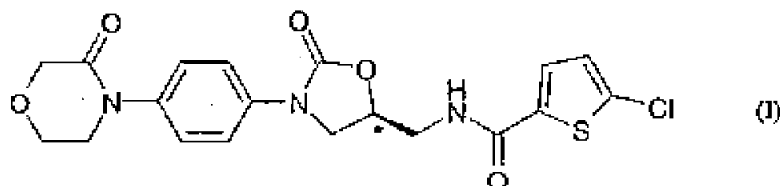
Peakmaxima			
IR [cm ⁻¹]	Raman [cm ⁻¹]	FIR [cm ⁻¹]	NIR [cm ⁻¹]
467	486	91	4006
512	642	97	4081
550	673	137	4224
595	711	169	4307
613	742	246	4403
643	781	272	4634
689	923	297	4875
709	965	248	5193
725	1016	393	5865
750	1078	416	6017
810	1126	438	6073
834	1224	456	6696
864	1243	474	7028
921	1290	474	8452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

69

Peakmax (cm ⁻¹)			
IR [cm ⁻¹]	Raman [cm ⁻¹]	FIR [cm ⁻¹]	NIR [cm ⁻¹]
1288	3090		
1312			
1325			
1380			
1407			
1428			
1480			
1516			
1549			
1607			
1647			
1753			
2126			
2869			
2933			
2967			
3084			
3317			

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



in der Modifikation II oder in der amorphen Form.

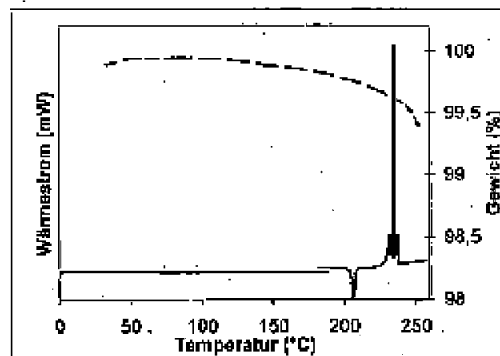
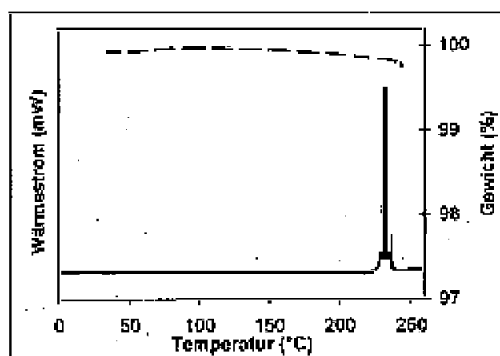
2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und die Verbindung durch Zugabe eines Fällungsmittels gefällt wird.
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I in einem inerten Lösungsmittel gelöst und die Lösung bei erhöhter Temperatur bis zum vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels gelagert wird.
4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form in einem wasserfreien inerten Lösungsmittel suspendiert und die Suspension bis zur quantitativen Umwandlung in die Modifikation II gerührt oder geschüttelt wird.
5. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form vollständig durchschmilzt und anschließend schnell abkühlt.
6. Verbindung der Formel (I) in der amorphen Form erhältlich, indem man die Verbindung der Formel (I) in einer kristallinen Form vollständig durchschmilzt und schnell abkühlt.
7. Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
8. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

- 21 -

9. Verwendung der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro.
10. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
11. Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
- 10 13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 10 bis 12 definiert.
- 15 14. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der Verbindung der Formel (I) in der Modifikation II oder in der amorphen Form zugegeben wird.

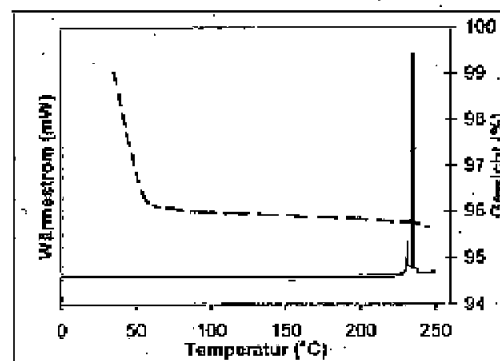
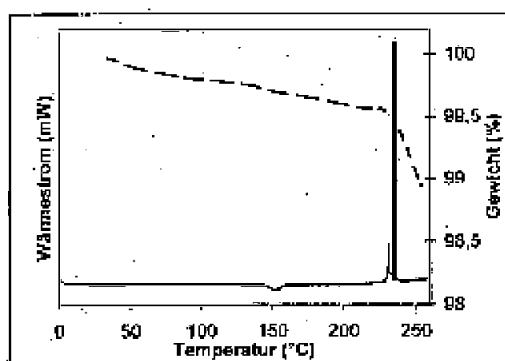
Abb. 1

DSC- (durchgezogene Linie) und TGA-Thermogramme (gestrichelte Linie)



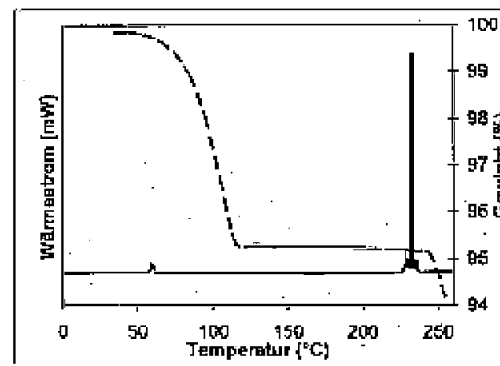
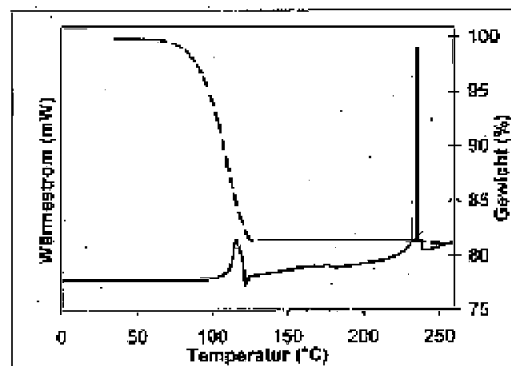
Modifikation I

Modifikation II



Modifikation III

Hydrat



NMP-Solvat

Einschlussverbindung mit THF

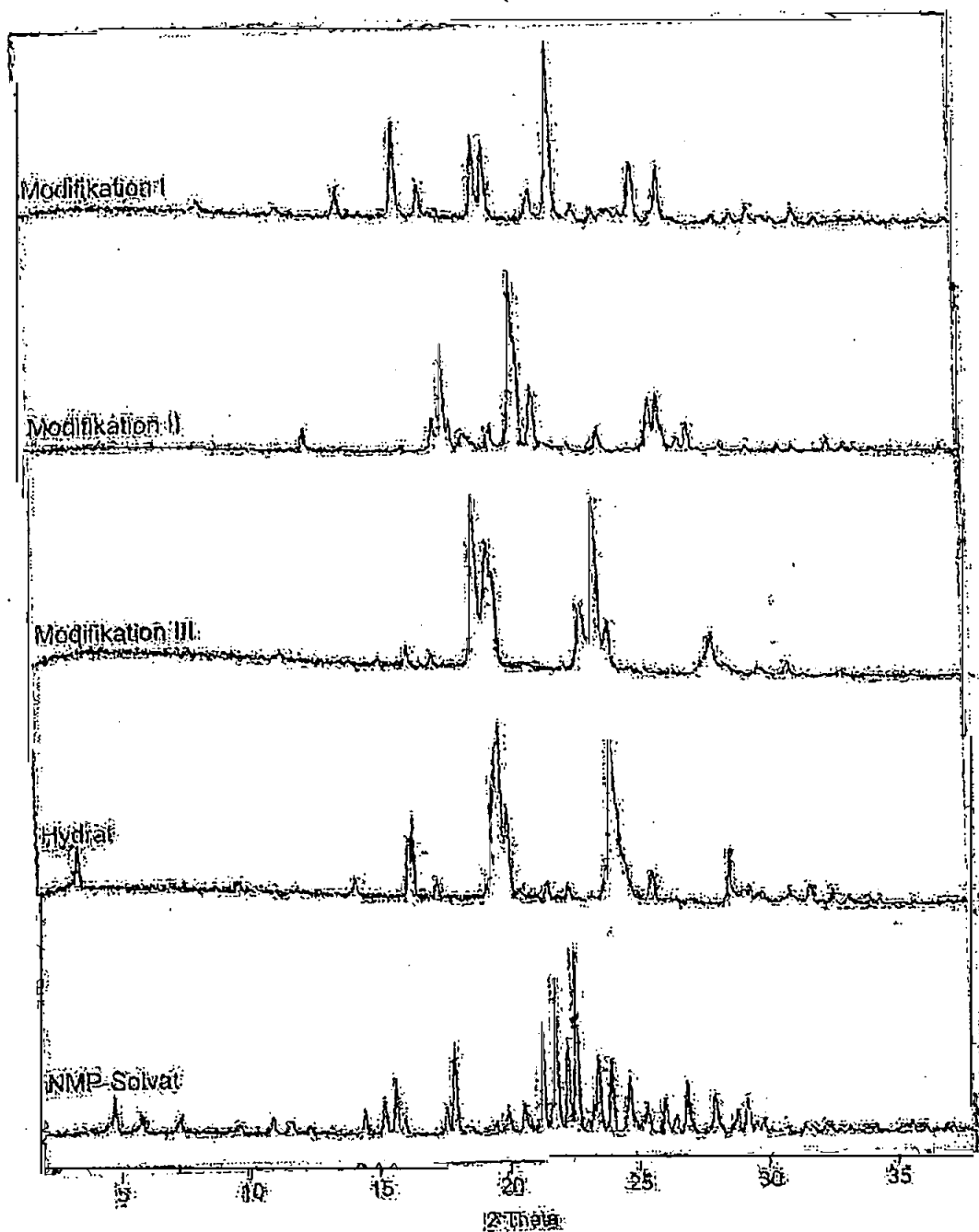
Abb. 2**Röntgendiffraktogramme**

Abb. 3: IR-Spektren

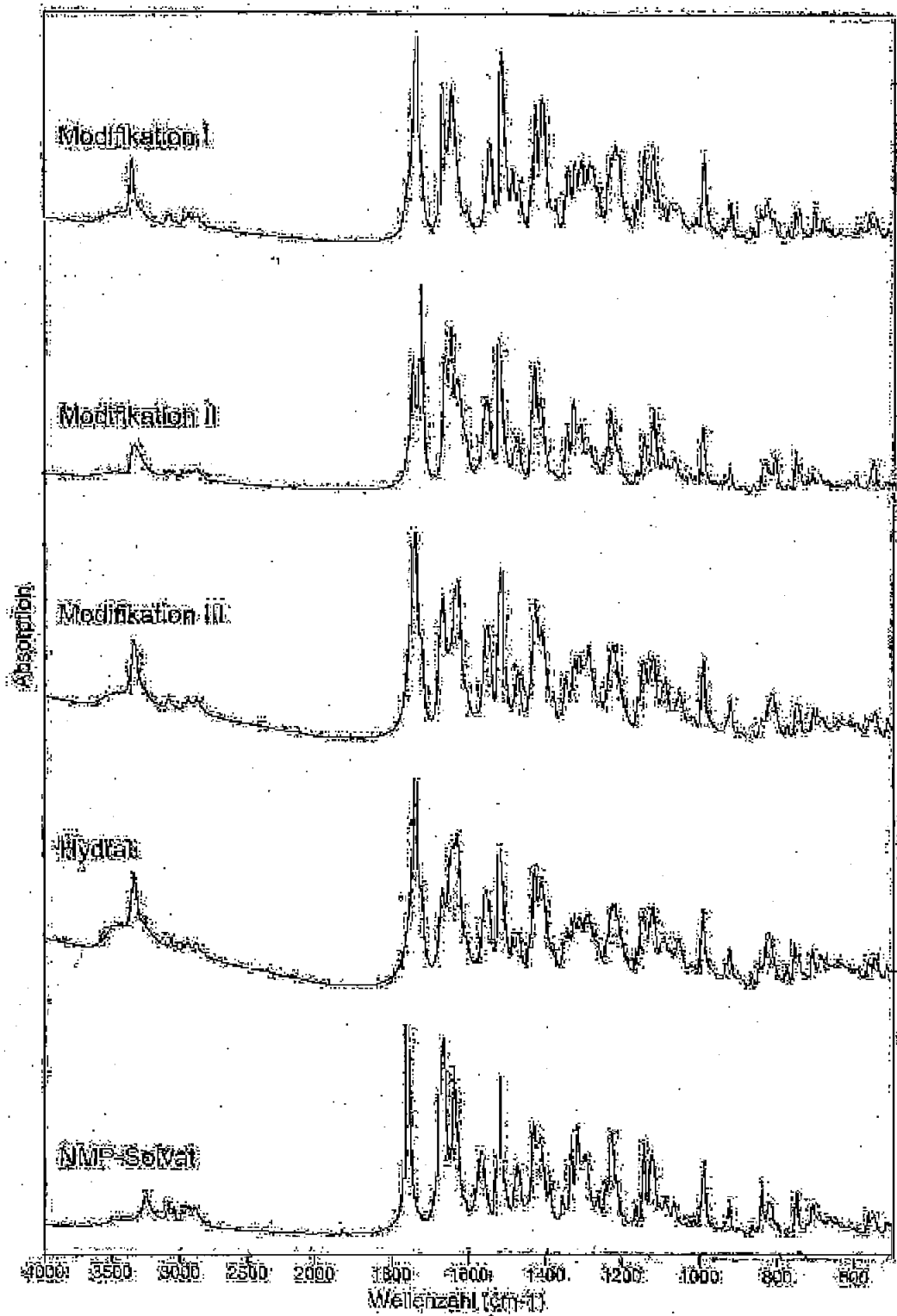


Abb. 4

Raman-Spektren

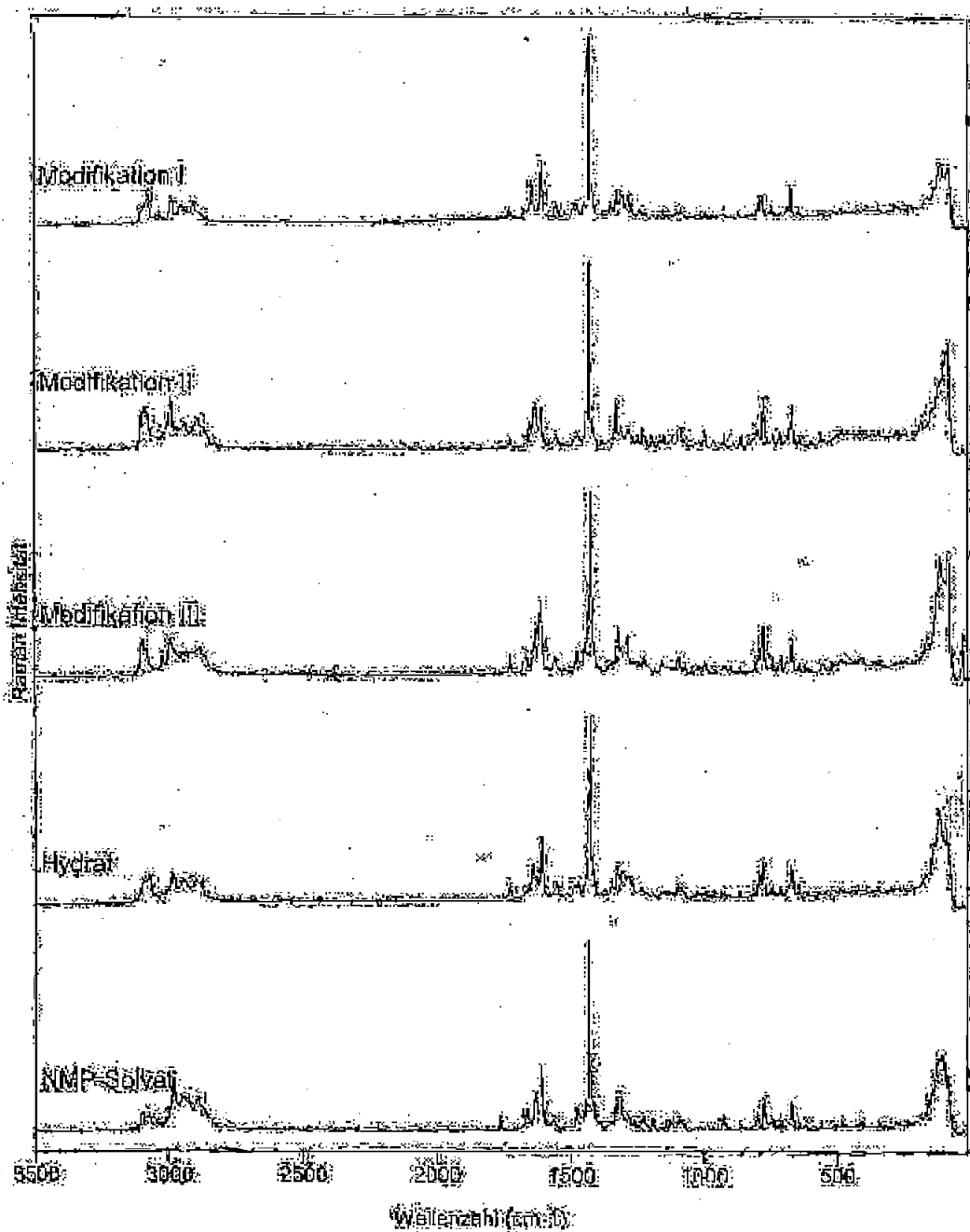


Abb. 5
FIR-Spektren

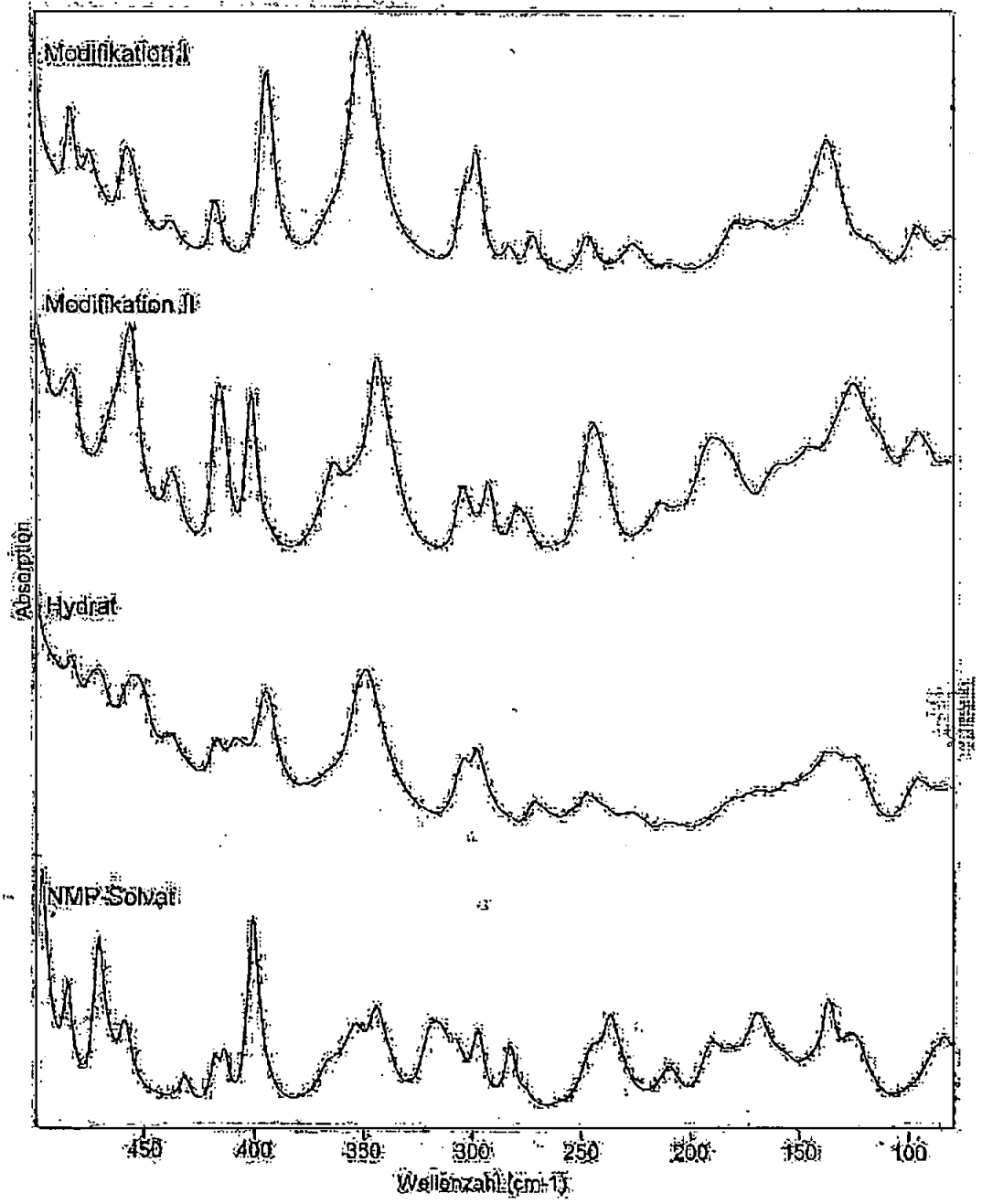


Abb. 6

NIR-Spektren

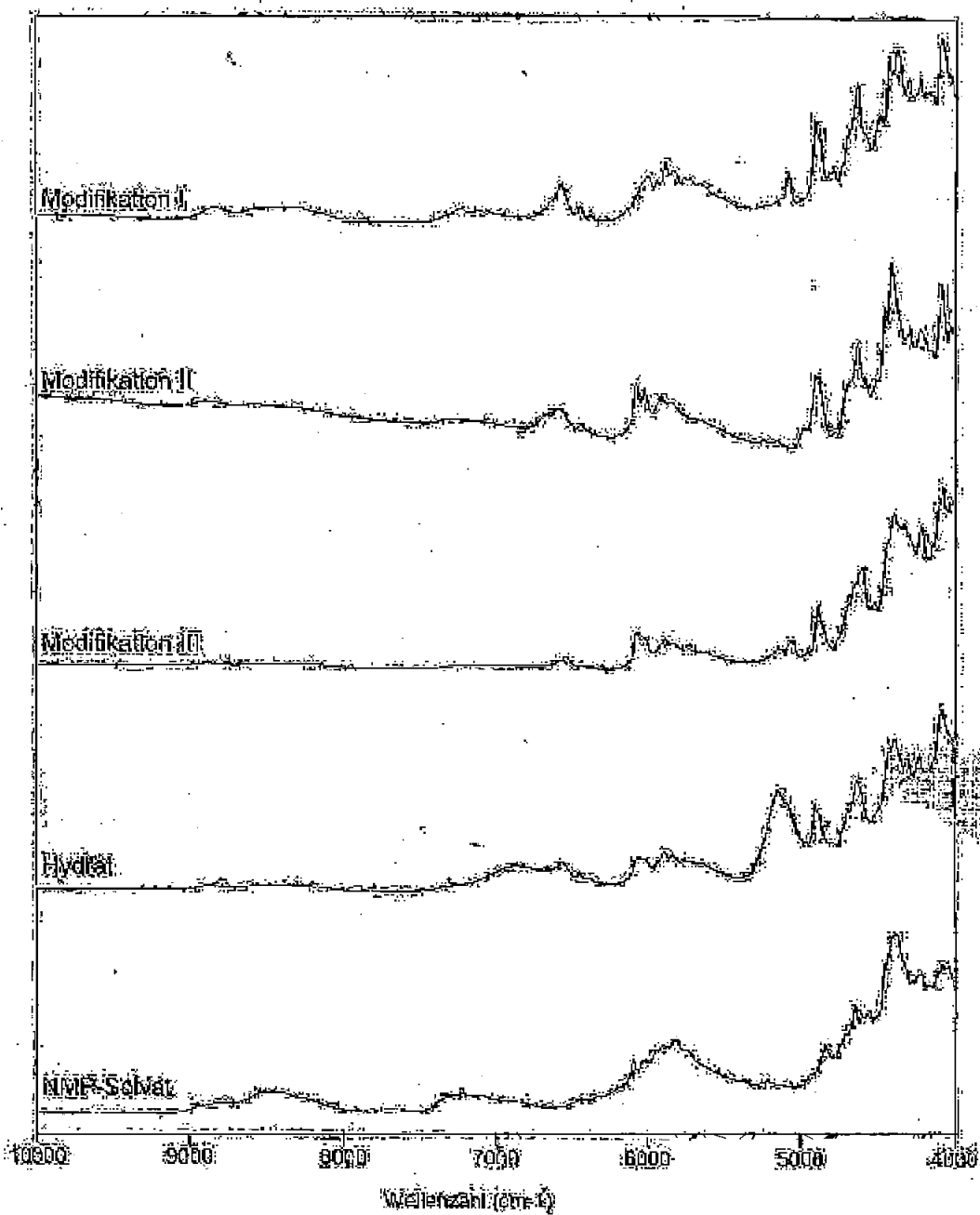


Abb. 7: DSC-Thermogramm (amorphe Form)

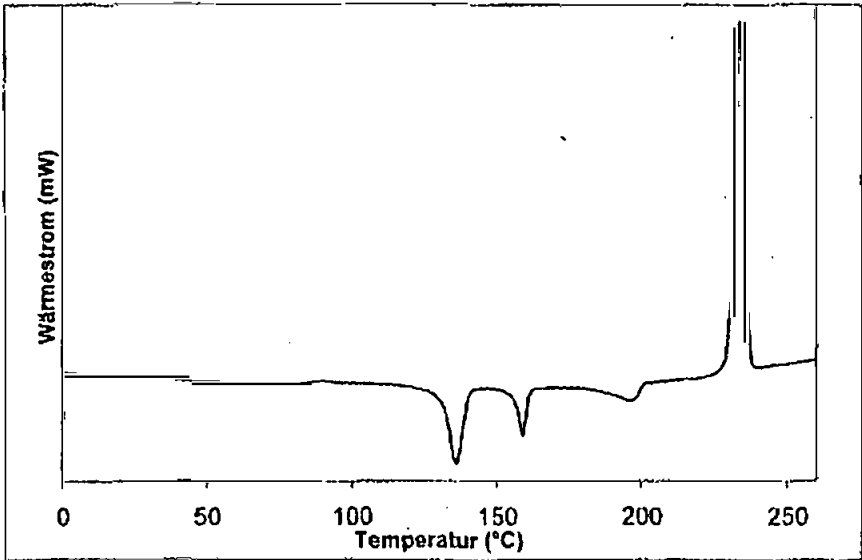


Abb. 8: Röntgendiffraktogramm (amorphe Form)

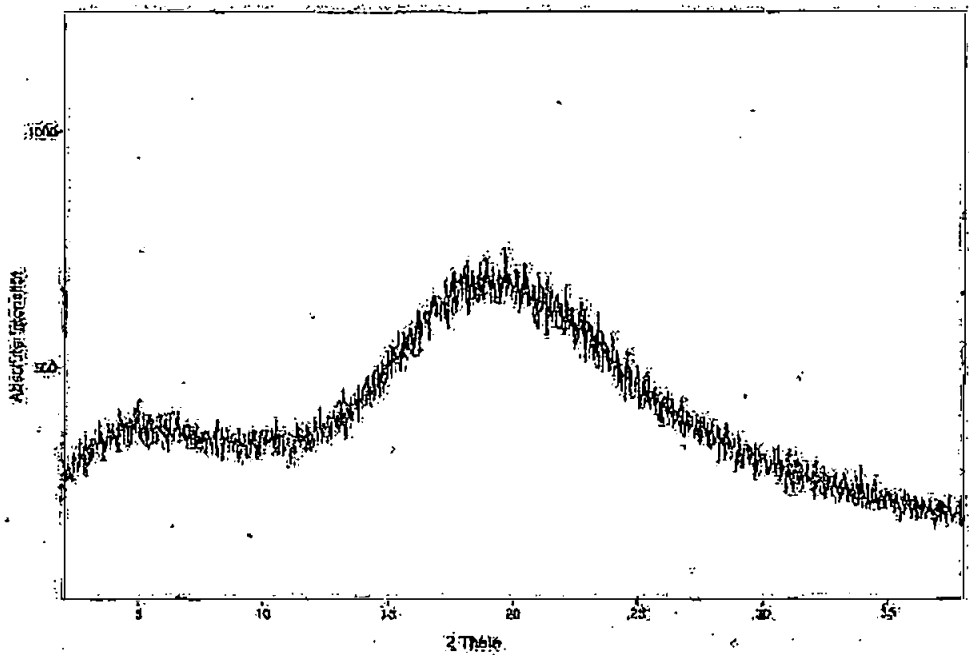


Abb. 9: IR-Spektrum (amorphe Form)

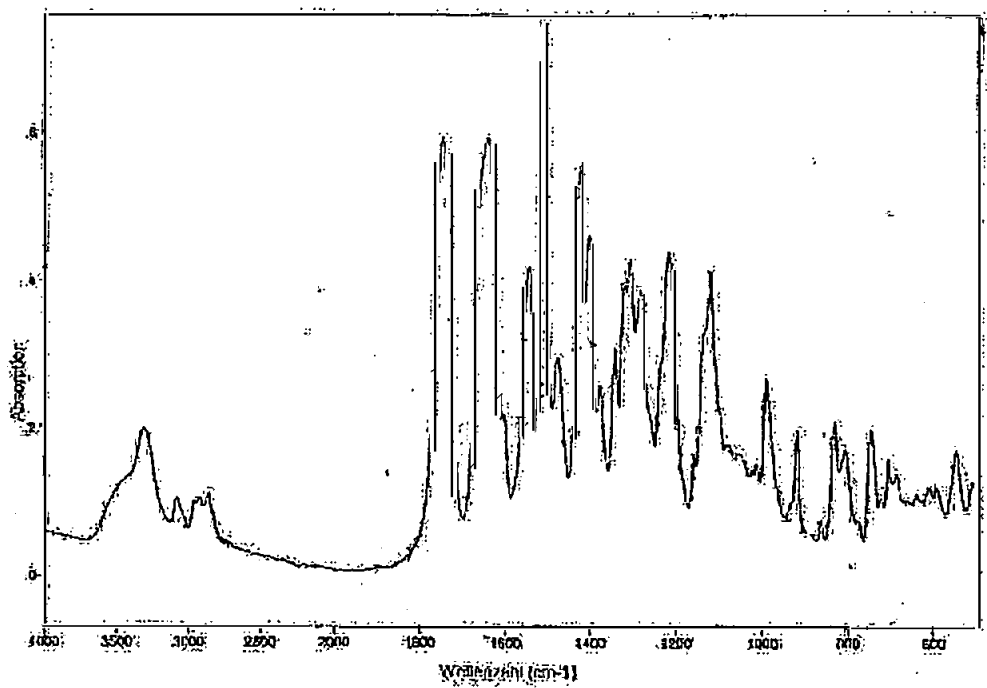


Abb. 10: Raman-Spektrum (amorphe Form)

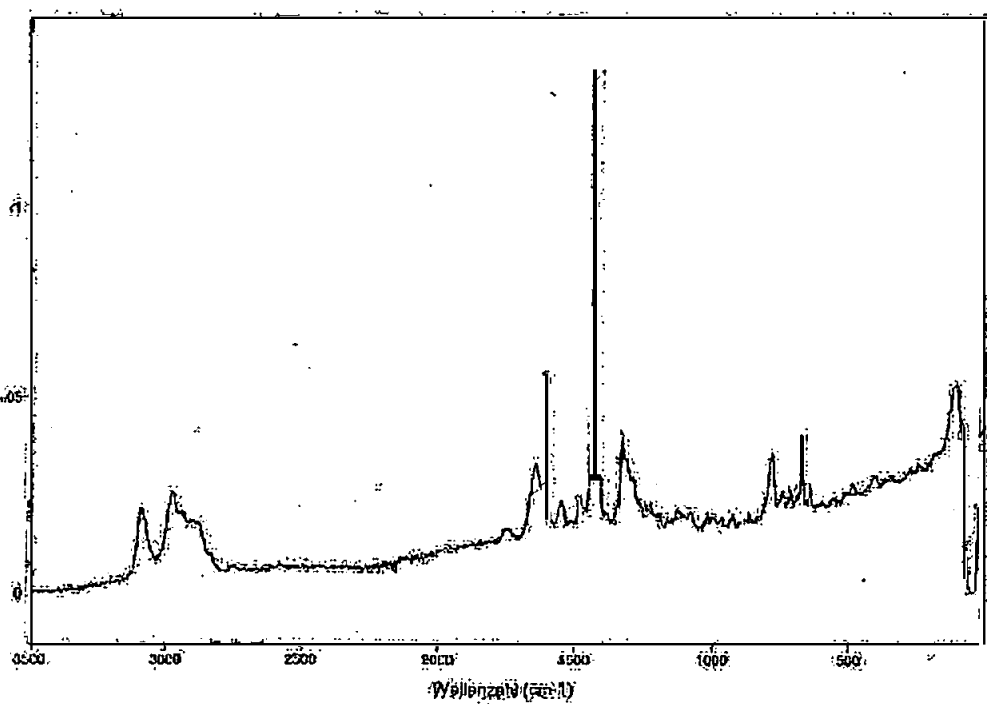


Abb. 11: FIR-Spektrum (amorphe Form)

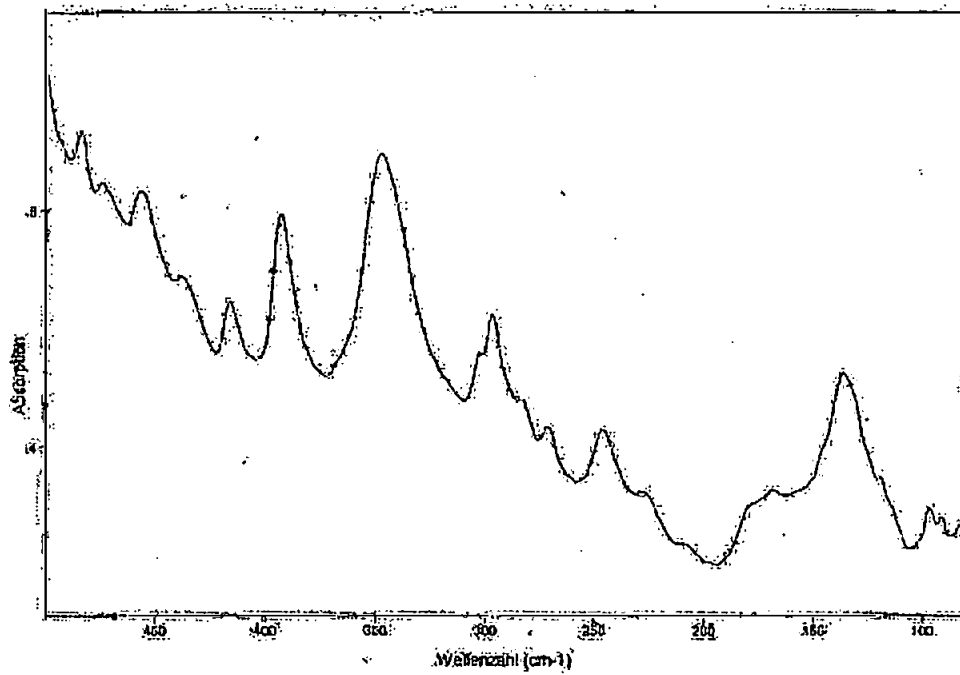
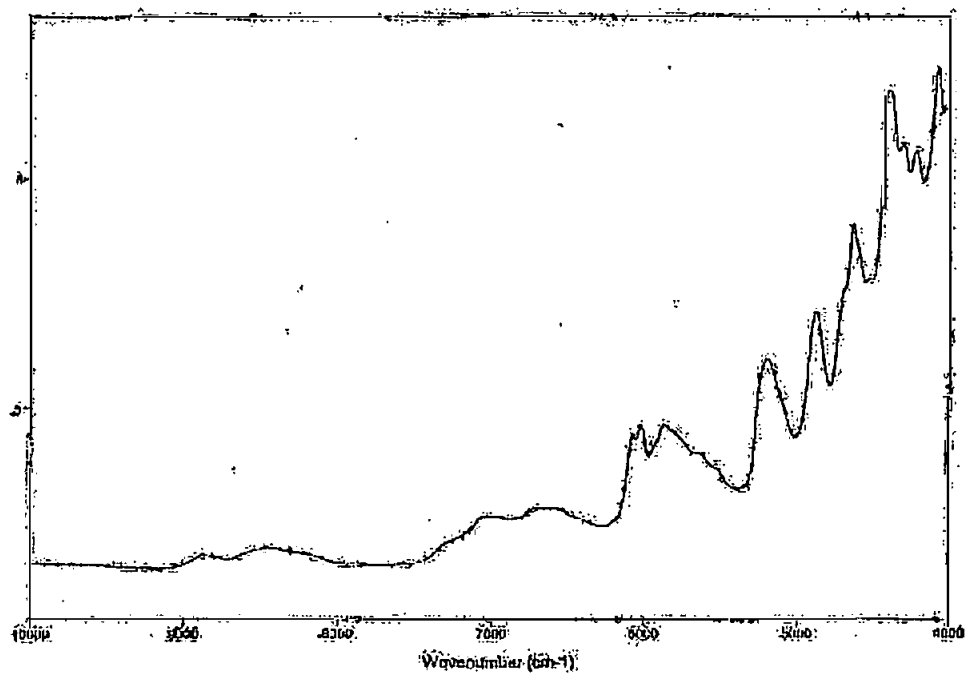


Abb. 12: NIR-Spektrum (amorphe Form)



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/009202

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D413/14 A61K31/5377 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationsystem und Klassifikationsymbole)
C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Ref. Anspruch Nr.
X,Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Zusammenfassung; Ansprüche; Seiten 80-83, Beispiel 44.	1-14
X,Y	DE 101 29 725 A1 (BAYER AG [DE]) 2. Januar 2003 (2003-01-02) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 28, Paragraph [0130].	1-14
X,Y	WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; THOMAS CHRISTIAN R [DE]) 22. Juli 2004 (2004-07-22) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 10-11, Herstellungsschritt 5.	1-14
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C) zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 - *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - *I* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung bezeugt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - *T* Solche Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
9. Februar 2007	22/02/2007
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.O. 5518 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018	Bevollmächtigter Beauftragter Weisbrod, Thomas

Formblatt PCT/ISA/210 (Seite 2) (April 2005)

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
X,Y	WO 2005/068456 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; BERWE MATHIAS [DE]; THOMAS CHRISTIAN [DE]; R) 28. Juli 2005 (2005-07-28) Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 8-9, Herstellungsschritte 2 und 3. -----	1-14
X,Y	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 Seite 5900, Zusammenfassung; Seiten 5901 und 5906: Verbindung 5. -----	1-14
A	WO 01/47949 A1 (AJINOMOTO KK [JP]; NAGASHIMA KAZUTAKA [JP]; AOKI YUICHI [JP]; ONO ERI) 5. Juli 2001 (2001-07-05) In der Anmeldung erwähnt Titel; Zusammenfassung. -----	1-14
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 198, 1998, Seiten 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 The whole document. -----	1-14
Y	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 The whole document. -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/009202

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

- 1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
 Obwohl sich Anspruch 13 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
- 2. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
- 3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

- 1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
- 2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
- 3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
- 4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

84

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/009202

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919 A1	05-07-2001	AR 032436 A1	12-11-2003
		AT 289605 T	15-03-2005
		AU 775126 B2	15-07-2004
		AU 2841401 A	09-07-2001
		AU 2004218729 A1	04-11-2004
		BG 106825 A	28-02-2003
		BR 0017050 A	05-11-2002
		CA 2396561 A1	05-07-2001
		CN 1434822 A	06-08-2003
		CN 1772751 A	17-05-2006
		CN 1900074 A	24-01-2007
		CZ 20022202 A3	13-11-2002
		DE 19962924 A1	05-07-2001
		EE 200200341 A	15-10-2003
		EP 1261606 A1	04-12-2002
		ES 2237497 T3	01-08-2005
		HR 20020617 A2	31-12-2004
		HR 20060251 A2	31-12-2006
		HU 0203902 A2	28-03-2003
		JP 2003519141 T	17-06-2003
		JP 2005068164 A	17-03-2005
		MA 25646 A1	31-12-2002
		MX PA02006241 A	28-01-2003
		NO 20023043 A	14-08-2002
		NZ 519730 A	25-02-2005
		NZ 537058 A	28-04-2006
		PL 355665 A1	04-05-2004
		PT 1261606 T	29-07-2005
		SK 9082002 A3	01-04-2003
		TR 200201636 T2	21-10-2002
		TR 200401314 T2	23-08-2004
		TW 226330 B	11-01-2005
		UA 73339 C2	15-10-2002
		US 2003153610 A1	14-08-2003
		ZA 200204188 A	27-05-2003
DE 10129725 A1	02-01-2003	BG 108443 A	31-03-2005
		BR 0210941 A	08-06-2004
		CA 2451258 A1	03-01-2003
		CN 1523986 A	25-08-2004
		CZ 20033451 A3	17-03-2004
		EE 200400020 A	15-04-2004
		WO 03000256 A1	03-01-2003
		EP 1411932 A1	28-04-2004
		HR 20040042 A2	30-04-2005
		HU 0400240 A2	30-08-2004
		JP 2004534083 T	11-11-2004
		MX PA03011519 A	28-10-2004
		NZ 530223 A	29-07-2005
		US 2004242660 A1	02-12-2004
		ZA 200309799 A	20-12-2004
WO 2004060887 A	22-07-2004	AU 2003296728 A1	29-07-2004
		CA 2512504 A1	22-07-2004
		DE 10300111 A1	15-07-2004
		EP 1583761 A1	12-10-2005
		JP 2006513227 T	20-04-2006

85

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009202

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005068456 A	28-07-2005	AR 047389 A1	18-01-2006
		AU 2004313694 A1	28-07-2005
		CA 2553237 A1	28-07-2005
		CN 1906191 A	31-01-2007
		DE 102004002044 A1	04-08-2005
		EP 1720866 A1	15-11-2006
		US 2005182055 A1	18-08-2005
WO 0147949 A1	05-07-2001	AU 2225901 A	09-07-2001
		BR 0016316 A	03-12-2002
		CA 2395948 A1	05-07-2001
		CN 1413218 A	23-04-2003
		EP 1245573 A1	02-10-2002
		RU 2222544 C1	27-01-2004
		US 2003009050 A1	09-01-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 A61K31/5377 A61P7/02

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)
C07D A61K A61P

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, WPI Data, 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.
X,Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5 July 2001 (2001-07-05) Zusammenfassung; Ansprüche; Seiten 80-83, Beispiel 44.	1-14
X,Y	DE 101 29 725 A1 (BAYER AG [DE]) 2 January 2003 (2003-01-02) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 28, Paragraph [0130].	1-14
X,Y	WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; THOMAS CHRISTIAN R [DE]) 22 July 2004 (2004-07-22) cited in the application Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 10-11, Herstellungsschritt 5.	1-14
	----- -/-	

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

☒ See patent family 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, 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

9 February 2007

Date of mailing of the international search report

22/02/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentbus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009202

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 2005/068456 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; BERWE MATHIAS [DE]; THOMAS CHRISTIAN [DE]; R) 28 July 2005 (2005-07-28) Zusammenfassung; Seite 1, Absätze 2-3; Seiten 8-9, Herstellungsschritte 2 und 3. -----	1-14
X,Y	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., vol. 48, 22 September 2005 (2005-09-22), pages 5900-5908, XP002418821 Seite 5900, Zusammenfassung; Seiten 5901 und 5906: Verbindung 5. -----	1-14
A	WO 01/47949 A1 (AJINOMOTO KK [JP]; NAGASHIMA KAZUTAKA [JP]; AOKI YUUCHI [JP]; ONO ERI) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application Titel; Zusammenfassung. -----	1-14
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 The whole document. -----	1-14
Y	HANCOCK B C ET AL: "CHARACTERISTICS AND SIGNIFICANCE OF THE AMORPHOUS STATE IN PHARMACEUTICAL SYSTEMS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol. 86, no. 1, January 1997 (1997-01), pages 1-12, XP000929450 ISSN: 0022-3549 The whole document. -----	1-14

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/009202

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 13 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A1	05-07-2001	AR 032436 A1 12-11-2003
			AT 289605 T 15-03-2005
			AU 775126 B2 15-07-2004
			AU 2841401 A 09-07-2001
			AU 2004218729 A1 04-11-2004
			BG 106825 A 28-02-2003
			BR 0017050 A 05-11-2002
			CA 2396561 A1 05-07-2001
			CN 1434822 A 06-08-2003
			CN 1772751 A 17-05-2006
			CN 1900074 A 24-01-2007
			CZ 20022202 A3 13-11-2002
			DE 19962924 A1 05-07-2001
			EE 200200341 A 15-10-2003
			EP 1261606 A1 04-12-2002
			ES 2237497 T3 01-08-2005
			HR 20020617 A2 31-12-2004
			HR 20060251 A2 31-12-2006
			HU 0203902 A2 28-03-2003
			JP 2003519141 T 17-06-2003
			JP 2005068164 A 17-03-2005
			MA 25646 A1 31-12-2002
			MX PA02006241 A 28-01-2003
			NO 20023043 A 14-08-2002
			NZ 519730 A 25-02-2005
			NZ 537058 A 28-04-2006
			PL 355665 A1 04-05-2004
			PT 1261606 T 29-07-2005
			SK 9082002 A3 01-04-2003
			TR 200201636 T2 21-10-2002
			TR 200401314 T2 23-08-2004
			TW 226330 B 11-01-2005
			UA 73339 C2 15-10-2002
			US 2003153610 A1 14-08-2003
			ZA 200204188 A 27-05-2003
DE 10129725	A1	02-01-2003	BG 108443 A 31-03-2006
			BR 0210941 A 08-06-2004
			CA 2451258 A1 03-01-2003
			CN 1523986 A 25-08-2004
			CZ 20033451 A3 17-03-2004
			EE 200400020 A 15-04-2004
			WO 03000256 A1 03-01-2003
			EP 1411932 A1 28-04-2004
			HR 20040042 A2 30-04-2005
			HU 0400240 A2 30-08-2004
			JP 2004534083 T 11-11-2004
			MX PA03011519 A 28-10-2004
			NZ 530223 A 29-07-2005
			US 2004242660 A1 02-12-2004
			ZA 200309799 A 20-12-2004
WO 2004060887	A	22-07-2004	AU 2003296728 A1 29-07-2004
			CA 2512504 A1 22-07-2004
			DE 10300111 A1 15-07-2004
			EP 1583761 A1 12-10-2005
			JP 2006513227 T 20-04-2006

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009202

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005068456	A	28-07-2005	AR 047389 A1	18-01-2006
			AU 2004313694 A1	28-07-2005
			CA 2553237 A1	28-07-2005
			CN 1906191 A	31-01-2007
			DE 102004002044 A1	04-08-2005
			EP 1720866 A1	15-11-2006
			US 2005182055 A1	18-08-2005
WO 0147949	A1	05-07-2001	AU 2225901 A	09-07-2001
			BR 0016316 A	03-12-2002
			CA 2395948 A1	05-07-2001
			CN 1413218 A	23-04-2003
			EP 1245573 A1	02-10-2002
			RU 2222544 C1	27-01-2004
			US 2003009050 A1	09-01-2003

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER HEALTHCARE AG
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 21 February 2007 (21.02.2007)	
Applicant's or agent's file reference BHC051117-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2006/009202	International filing date (day/month/year) 22 September 2006 (22.09.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 October 2005 (04.10.2005)
Applicant BAYER HEALTHCARE AG et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 October 2005 (04.10.2005)	10 2005 047 564.7	DE	14 February 2007 (14.02.2007)
04 October 2005 (04.10.2005)	10 2005 047 563.9	DE	14 February 2007 (14.02.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Ellen Moyse

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Telephone No. +41 22 338 91 54

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/CSTVMP110

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt mit	PCT-SAFE (EASY mode) Version 3.51.009.184 MT/POP 20060701/0.20.5
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	BHC051117-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	NEUE POLYMORPHE FORM UND DIE AMORPHE FORM VON 5-CHLOR-N-({ (5S) -2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-YL}-METHYL)-2-THIOPHENCARBOXAMID
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BAYER HEALTHCARE AG
II-5	Anschrift	51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GRUNENBERG, Alfons
III-1-5	Anschrift	Gneisenaustrasse 15 41539 Dormagen Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	LENZ, Jana
III-2-5	Anschrift	~~In den Cirtlesickern 36~~ Benzstr. 7 ~~70771 Leinfelden-Echterdingen~~ 42117 Wuppertal Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BRAUN, Gerhard Arnold
III-3-5	Anschrift	Erzbergerplatz 8 50733 Köln Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KEIL, Birgit
III-4-5	Anschrift	Sudetenstrasse 36 40231 Düsseldorf Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

III-5	Anmelder und/oder Erfinder	Anmelder und Erfinder
III-5-1	Diese Person ist	Nur US
III-5-2	Anmelder für	THOMAS, Christian R.
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	~~Falkenberg 38~~ 11exweg 13
III-5-5	Anschrift	42111 Wuppertal Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden zu handeln, und zwar in folgender Eigenschaft:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BAYER HEALTHCARE AG
IV-1-2	Anschrift	Law and Patents Patents and Licensing 51368 Leverkusen Deutschland
V	BESTIMMUNGEN	
V-1	Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und, insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent	
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	04. Oktober 2005 (04.10.2005)
VI-1-2	Nummer	102005047564.7
VI-1-3	Staat	DE
VI-2	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-2-1	Anmeldedatum	04. Oktober 2005 (04.10.2005)
VI-2-2	Nummer	102005047563.9
VI-2-3	Staat	DE
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)

BHC051117-WO

4/5

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders		
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten		
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen		
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)		
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschönheit		
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	5	✓
IX-2	Beschreibung	19	-
IX-3	Ansprüche	2	-
IX-4	Zusammenfassung	1	✓
IX-5	Zeichnung(en)	9	-
IX-7	INSGESAMT	36	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-9	Original einer gesonderten Vollmacht	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1 VI-2	-
IX-17	PCT-SAFE Datenblätter	-	✓
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name	BAYER HEALTHCARE AG	
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	ppa. Dr. Burkert i.V. Dr. Albers	
X-1-3	Eigenschaft		

BHC051117-WO

5/5

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG)

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

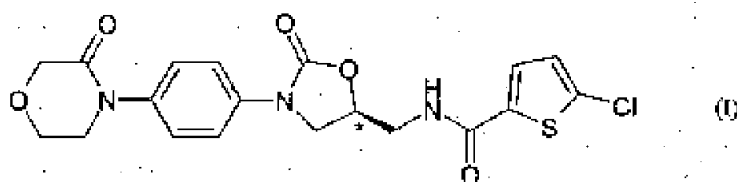
10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	
------	---	--

**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**

- 5 La presente invención se refiere a una 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, procedimiento para su preparación, fármacos que contienen a ésta, así como su uso en el control de enfermedades.
- 10 El compuesto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida se conoce del documento WO 01/47949 y WO 2004/060887 y se corresponde con la fórmula (I):



- El compuesto de fórmula (I) es un inhibidor de bajo peso molecular del factor Xa de coagulación de la sangre que puede aplicarse por vía oral y que puede utilizarse para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de distintas enfermedades tromboembólicas (véase para ello el documento WO 01/47919, cuya publicación se incluye con la presente como referencia), especialmente de infarto de miocardio, angina de pecho (incluida angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o derivación aortocoronaria, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades arteriales obstructivas periféricas, embolias pulmonares o

trombosis venosas profundas.

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse como se describe en el documento WO 01/47949 y WO 2004/060887. En este sentido, el compuesto de fórmula (I) se obtiene en una modificación cristalina que a continuación se denomina modificación I. La modificación I tiene un punto de fusión de 230°C y un difractograma de rayos X, espectro IR, espectro Raman, espectro FIR y espectro NIR característicos (tab. 1-6, fig. 1-6). Se ha encontrado ahora que la modificación I en comparación con la modificación II presenta una solubilidad más pequeña de un factor 4.

De manera sorprendente se descubrieron otras dos modificaciones, un hidrato, un solvato de NMP y un compuesto de inclusión con THF del compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (I) en la modificación II funde a aproximadamente 203°C o tiene un punto de transición de aproximadamente 195°C, el compuesto de fórmula (I) en la modificación III tiene un punto de transición de aproximadamente 127°C. El hidrato contiene aproximadamente 4% de agua, el solvato de NMP contiene 18,5% de N-metilpirrolidona y el compuesto de inclusión con THF aproximadamente 5-7% de tetrahidrofurano.

Objeto de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) en la modificación II. Mediante la utilización según la invención del compuesto de fórmula (I) en la modificación II se asegura que se consigue una solubilidad más alta en comparación con la modificación conocida.

La modificación II del compuesto de fórmula (I) tiene en comparación con la modificación I, modificación III, la forma hidratada, el solvato de NMP y el compuesto de inclusión con THF un difractograma de rayos X, espectro IR,

espectro NIR, espectro FIR y espectro Raman (fig. 2-6) claramente distinguibles. El compuesto de fórmula (I) en la modificación II funde a 203°C o se transforma a aproximadamente 195°C y con esto puede diferenciarse claramente de la modificación I (punto de fusión 230°C) y modificación III (punto de transición de aproximadamente 127°C). A diferencia de estas formas libres de disolvente, el hidrato del compuesto de fórmula (I), el solvato de NMP del compuesto de fórmula (I) y el compuesto de inclusión con THF del compuesto de fórmula (I) presentan pérdidas de masa en el análisis termogravimétrico (TGA) del 4%, 18,5% o 5-7% (fig. 1).

10 Es conocido por todos que las formas polimórficas cristalinas presentan una peor solubilidad en agua que la forma amorfa. Esto conduce a una menor biodisponibilidad en comparación con la forma amorfa.

Además, es objeto de la presente invención el compuesto de fórmula (I) en forma amorfa. Mediante la utilización según la invención del compuesto de fórmula (I) en la forma amorfa se asegura que se consigue una máxima biodisponibilidad.

La forma amorfa del compuesto de fórmula (I) tiene un difractograma de rayos X, espectro NIR, espectro FIR y espectro Raman (fig. 8-12) característicos. El compuesto de fórmula (I) en la forma amorfa tiene una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 83°C (DSC, fig. 7).

El compuesto de fórmula (I) según la invención en la modificación II o en la forma amorfa se utiliza en formulaciones farmacéuticas en alta pureza. Debido a motivos de estabilidad, una formulación farmacéutica contiene principalmente el compuesto de fórmula (I) en la modificación II o en la forma amorfa y ninguna proporción mayor de otra forma como por ejemplo otra

modificación o un solvato del compuesto de fórmula (I). El fármaco contiene preferiblemente más del 90 por ciento en peso, con especial preferencia más del 95 por ciento en peso del compuesto de fórmula (I) en la modificación II o en la forma amorfa referido a la cantidad total del compuesto contenido de fórmula (I).

Otro objeto de la presente invención es la utilización del compuesto de fórmula (I) en la modificación II o en la forma amorfa para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferiblemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

En el sentido de la presente invención, entre las "enfermedades tromboembólicas" figuran especialmente enfermedades como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) y sin elevación del segmento ST (sin IMEST), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y reestenosis después de intervenciones coronarias como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades arteriales obstructivas periféricas, embolias pulmonares, trombosis venosas profundas y trombosis de la vena renal, ataques isquémicos transitorios, así como apoplejía trombótica y tromboembólica.

Por tanto, el compuesto según la invención también es adecuado para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardiogénicas, como por ejemplo isquemias cerebrales, ataque de apoplejía y tromboembolias e isquemias sistémicas, en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermitentes o persistentes, como por ejemplo fibrilación auricular y aquellos que se someten a una cardioversión, además de en pacientes con enfermedades de las válvulas cardíacas o con válvulas cardíacas artificiales.

Además, el compuesto según la invención es adecuado para el tratamiento de coagulación intravascular diseminada (CID).

Además, las complicaciones tromboembólicas aparecen en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorporales, como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas cardíacas.

Además, el compuesto según la invención también se considera para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias tales como enfermedades reumáticas del aparato locomotor, y además para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. Además, el compuesto según la invención puede utilizarse para la inhibición del crecimiento tumoral y de la formación de metástasis, en microangiopatías, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares, así como para la prevención y el tratamiento de complicaciones tromboembólicas, como por ejemplo tromboembolias venosas, en pacientes con tumores, especialmente aquellos que se someten a intervenciones quirúrgicas mayores o a una quimioterapia o radioterapia.

Además, el compuesto según la invención también puede utilizarse para evitar la coagulación *ex vivo*, por ejemplo para conservar hemoderivados y productos de plasma, para limpiar/tratar previamente catéteres y otros medios y aparatos médicos auxiliares, para el recubrimiento de superficies sintéticas de medios y aparatos médicos auxiliares utilizados *in vivo* o *ex vivo* o en muestras biológicas que contienen el factor Xa.

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente

de las enfermedades previamente mencionadas.

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades previamente mencionadas, con uso de una cantidad anticoagulatoriamente eficaz del compuesto según la invención.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para evitar la coagulación sanguínea *in vitro*, especialmente en hemoderivados o muestras biológicas que contienen el factor Xa, que se caracteriza porque se añade una cantidad anticoagulatoriamente eficaz del compuesto según la invención.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen el compuesto según la invención y uno o varios principios activos, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades previamente mencionadas. Como principios activos de combinación adecuados son de mencionar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- Agentes hiporredutores, especialmente inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A)-reductasa;
- Agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, especialmente inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina); antagonistas del receptor AII (angiotensina II); antagonistas de los β -adrenoceptores; antagonistas de los alfa-1-adrenoceptores; diuréticos; bloqueadores de los canales de calcio; sustancias que

producen un aumento de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc), como por ejemplo estimulantes de la guanilatociclasa soluble;

- Activadores de plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y los compuestos que aumentan la trombólisis/fibrinólisis como inhibidores del inhibidor del activador del plasminógeno (inhibidores del PAI) o inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (inhibidores de TAFI);
- Sustancias anticoagulatoriamente eficaces (anticoagulantes);
- Sustancias inhibidoras de la agregación plaquetaria (inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidoras de la agregación trombocítica);
- así como antagonistas de los receptores de fibrinógeno (antagonistas de glucoproteína IIb/IIIa).

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen el compuesto según la invención, normalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines previamente mencionados.

El compuesto según la invención puede actuar sistémicamente y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de un modo adecuado, como por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como injerto o prótesis.

Para estas vías de administración, el compuesto según la invención puede administrarse en formas de administración adecuadas.

Para la administración por vía oral son adecuados según el estado de la técnica formas de administración eficaces que liberan rápidamente y/o de

forma modificada el compuesto según la invención, que contienen el compuesto de fórmula (I) en la modificación II o en la forma amorfa, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, grageas, polvos, suspensiones o aerosoles.

- 10 La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de resorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o con inserción de una resorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados para inyección e infusión en forma de suspensiones, líofilizados o polvos estériles.

- 20 Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otras inhaladores de polvo, nebulizadores), comprimidos que deben administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparados para el oído o los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos para dispersar, injertos o prótesis.

- 25 Se prefieren la administración por vía oral o parenteral, especialmente la

administración por vía oral.

El compuesto según la invención puede convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede producirse de una manera conocida en sí mediante mezcla con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes figuran, entre otros, excipientes (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulgentes y agentes dispersantes o reticulantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

En general, ha demostrado ser ventajoso administrar para la aplicación parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr los resultados deseados. Para la administración por vía oral, la dosificación asciende a de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferida de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante, dado el caso puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, reacción individual al principio activo, tipo de preparado y momento o intervalo en el que tiene lugar la administración. Entonces, en algunos casos puede ser suficiente arreglárselas con menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que en otros casos debe superarse

el límite superior mencionado. En caso de administración de mayores cantidades puede ser recomendable repartir éstas en varias administraciones únicas durante el día.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la modificación II disolviendo el compuesto de fórmula (I) en la modificación I en un disolvente inerte y precipitando el principio activo mediante adición de un agente precipitante a una temperatura entre 0°C y 80°C, preferiblemente de 20 a 25°C. El precipitado se aísla y se seca. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II.

También es objeto de la invención un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la modificación II disolviendo el compuesto de fórmula (I) en la modificación I en un disolvente inerte y almacenando, preferiblemente a alta temperatura, especialmente a una temperatura de 30°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, hasta evaporación completa del disolvente y recristalización del principio activo. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II.

También es objeto de la invención un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la modificación II suspendiendo el compuesto de fórmula (I) en la forma amorfa en un disolvente inerte anhidro y removiendo o agitando hasta conseguir el grado de conversión deseado, especialmente hasta la conversión cuantitativa, en la modificación II. El cristal obtenido se aísla y se seca. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II.

Como disolventes inertes son adecuados alcoholes inferiores como por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, sec-butanol, iso-

butanol, 1-pentanol, o cetonas como acetona, o alcanos como n-pentano, ciclopentano, n-hexano, ciclohexano, o tetrahidrofurano, o acetonitrilo, o tolueno, o acetato de etilo o 1,4-dioxano, o mezclas de los disolventes mencionados, o mezclas de los disolventes mencionados con agua. Se prefieren acetona, tetrahidrofurano, 1-pentanol o mezclas de los disolventes mencionados. Como agentes precipitantes son adecuados disolventes anhidros inertes en los que el principio activo es dificilmente soluble, como por ejemplo, n-heptano, ciclohexano o tolueno. Se prefiere n-heptano.

El compuesto de fórmula (I) en la modificación II se prepara preferiblemente disolviendo el compuesto de fórmula (I) en la modificación I en acetona o tetrahidrofurano y precipitando el principio activo mediante adición de n-heptano a una temperatura entre 0 y 80°C, preferiblemente a una temperatura de 20 a 25°C. El precipitado se aísla y se seca. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II.

El compuesto de fórmula (I) también se prepara preferiblemente en la modificación II disolviendo el compuesto de fórmula (I) en la modificación I en 1,4-dioxano y almacenando a alta temperatura, especialmente a una temperatura de 30°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo 50°C, hasta evaporación completa del disolvente y recristalización del principio activo. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II.

El compuesto de fórmula (I) en la modificación II se prepara preferiblemente suspendiendo el compuesto de fórmula (I) en la forma amorfa en un disolvente anhidro inerte y removiendo o agitando hasta conseguir el grado de conversión deseado en la modificación II a una temperatura de 20 a

25°C. El cristal obtenido se aísla y se seca. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la forma amorfa fundiendo el compuesto de
5 fórmula (I) en una forma cristalina y a continuación enfriando rápidamente. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la forma amorfa.

El compuesto de fórmula (I) se prepara preferiblemente en la forma amorfa fundiendo el compuesto de fórmula (I) en una forma cristalina a una temperatura de al menos 230°C, especialmente a una temperatura de 240 a
10 250°C, y a continuación enfriando rápidamente. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la forma amorfa.

En este caso, de las formas cristalinas modificación I, II y III se utilizan preferiblemente la modificación I o II, especialmente la modificación I.

Mediante el rápido enfriamiento se lleva la temperatura del compuesto
15 (I) preferiblemente hasta la temperatura ambiente o próxima a ella, por ejemplo hasta una temperatura de aproximadamente de 15 a 30°C, especialmente de aproximadamente 20 a 25°C. El rápido enfriamiento tiene lugar preferiblemente en el plazo de pocos segundos, por ejemplo en el plazo de aproximadamente 5 segundos. Para el enfriamiento rápido se utiliza preferiblemente enfriamiento
20 brusco.

El compuesto de fórmula (I) en la modificación III puede prepararse disolviendo el compuesto de fórmula (I) en la modificación I en un disolvente inerte, por ejemplo acetona. La disolución se mezcla con agua y se deja reposar a temperatura ambiente hasta que el disolvente se evapora
25 completamente. Así se obtiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación

III.

El hidrato del compuesto de fórmula (I) puede prepararse disolviendo el compuesto de fórmula (I) en la modificación I en etanol:agua (1:1). La disolución se almacena a una temperatura de aproximadamente -20°C hasta que el disolvente se evapora. Así se obtiene el hidrato del compuesto de fórmula (I).

El solvato de NMP del compuesto de fórmula (I) puede prepararse, suspendiendo el compuesto de fórmula (I) en la modificación I en 1-metil-2-pirrolidona y agitando a temperatura ambiente. Después de 2 días se filtra y el producto se seca. Así se obtiene el solvato de NMP del compuesto de fórmula (I) con una proporción de NMP del 18,5 por ciento en peso.

El compuesto de inclusión con THF del compuesto de fórmula (I) puede prepararse disolviendo el compuesto de fórmula (I) en la modificación I en tetrahidrofurano. La disolución se almacena a temperatura ambiente hasta que el disolvente se evapora. Así se obtiene el compuesto de inclusión con THF del compuesto de fórmula (I).

Los datos de porcentajes en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre y cuando no se indique lo contrario, porcentajes en peso; partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

Ejemplos de realización

Los termogramas se obtuvieron con uso de un calorímetro diferencial de barrido DSC 7 o Pyris-1 y analizador termogravimétrico TGA 7 de la empresa Perkin-Elmer. Los difractogramas de rayos X se registraron en un difractómetro

de transmisión Stoe. Los espectros IR, FIR, NIR y Raman se grabaron con espectrómetros IR de Fourier IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) y RFS 100 (Raman) de la empresa Bruker.

Ejemplo 1: 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I

La preparación de la modificación I del compuesto del título se describe en los documentos WO 01/47949 y WO 2004/060887.

Ejemplo 2: Preparación de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación II

Ejemplo 2.1

Se suspendieron 208 g ácido clorotiofenocarboxílico en 1100 ml de tolueno y se calentaron hasta de 75 a 80°C. A esta temperatura se añadieron gota a gota en el plazo de 2 h 112 ml de cloruro de tionilo. La disolución de reacción formada se agitó otras 2 h hasta finalizar el desprendimiento de gases. En esto, la temperatura interna se aumentó en etapas de 5° hasta 100-110°C. La mezcla se enfrió y la disolución del cloruro de ácido se concentró en el rotavapor.

Se suspendieron 350 g de clorhidrato de oxamina en 2450 ml de NMP, se mezclaron con 385 ml de trietilamina y se agitaron 15 min. La mezcla se enfrió hasta 10°C, se mezcló con la disolución del cloruro de ácido y 70 ml de tolueno y se agitó. A esta suspensión se añadieron 350 ml de agua del grifo y se calentó hasta 82°C. Después de la filtración, el principio activo se precipitó con 3,5 l de agua y se agitó 2 h. Secado a 70°C al vacío.

Ejemplo 2.2

Se disolvieron en caliente aproximadamente 200 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-

3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en aproximadamente 80 ml de tetrahidrofurano. La disolución se filtró y se dividió en dos. Una mitad se mezcló a temperatura ambiente con n-heptano hasta que precipitó el principio activo. El residuo se eliminó por filtración y se secó a temperatura ambiente. Se analizó mediante refractometría de rayos X y se correspondió con el compuesto del título en la modificación II.

Ejemplo 2.3

Se disolvieron en caliente aproximadamente 200 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en aproximadamente 40 ml de 1-pentanol. La disolución se filtró y se dividió en dos. Una mitad se mezcló con n-heptano hasta que precipitó el principio activo. El residuo se eliminó por filtración y se secó a temperatura ambiente. Se analizó mediante refractometría de rayos X y se correspondió con el compuesto del título en la modificación II.

Ejemplo 2.4

Se disolvieron en caliente aproximadamente 200 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en aproximadamente 40 ml de 1,4-dioxano. La disolución se filtró y se dividió en dos. Una mitad se almacenó a 50°C en una estufa de secado hasta que se evaporó el disolvente. El residuo se analizó mediante refractometría de rayos X y se correspondió con el compuesto del título en la modificación II.

Ejemplo 2.5

Se suspendieron aproximadamente 50 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-

oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la forma amorfa, preparada mediante fusión en el banco de calor de Kofler a aproximadamente 240°C y posterior enfriamiento brusco hasta temperatura ambiente, en aproximadamente 2 ml de etanol y se agitaron 0,5 h a 25°C. El cristal se aisló y se secó. El residuo se analizó mediante refractometría de rayos X y se correspondió con el compuesto del título en la modificación II.

Ejemplo 2.6

Se disolvieron en caliente aproximadamente 100 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en aproximadamente 50 ml de acetona. La disolución se filtró y se mezcló en un baño con hielo con n-heptano hasta que precipitó el principio activo. El residuo se eliminó por filtración y se secó a temperatura ambiente. Se analizó mediante refractometría de rayos X y se correspondió con el compuesto del título en la modificación II.

Ejemplo 3: Preparación de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación III

Se disolvieron en caliente aproximadamente 120 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en aproximadamente 50 ml de acetona. La disolución se filtró, se mezcló con aproximadamente 50 ml de agua y se dejó reposar a temperatura ambiente hasta que se evaporó el disolvente. El residuo se analizó mediante termoanálisis y se correspondió con el compuesto del título en la modificación III.

Ejemplo 4: Preparación del hidrato de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida

Se disolvieron en caliente aproximadamente 400 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-

5 tiofenocarboxamida en la modificación I en aproximadamente 60 ml de etanol:agua (1:1) y se filtró. Una parte de la disolución se guardó en el congelador a una temperatura de aproximadamente -20°C hasta que se evaporó el disolvente. El residuo se correspondió con el hidrato del compuesto del título.

10 **Ejemplo 5: Preparación del solvato NMP de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida**

Se suspendieron aproximadamente 3,5 g de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en 10 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se agitó a temperatura ambiente. Después de algunas horas se añadieron otros aproximadamente 20 ml de NMP. Después de dos días, la suspensión se aspiró y el residuo se secó a temperatura ambiente. El residuo se analizó mediante termoanálisis y se correspondió con el solvato de NMP del compuesto del título con una proporción de NMP del 18,5 por ciento en peso.

20 **Ejemplo 6: Preparación del compuesto de inclusión con THF de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida**

Se disolvieron en caliente aproximadamente 400 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-

25 tiofenocarboxamida en la modificación I en aproximadamente 50 ml de

tetrahidrofurano y se filtró. Una parte de la disolución se guardó a temperatura ambiente hasta que se evaporó el disolvente. El residuo se analizó mediante termoanálisis y se correspondió con el compuesto de inclusión con THF del compuesto del título.

5 Tab. 1: Calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría

	Modificación I	Modificación II	Modificación III	Hidrato	Solvato de NMP	ESV Tolueno
Punto de fusión [°C]	230	230	-	-	-	-
Punto de transición [°C]	-	aprox. 192	aprox. 127	-	-	-
Pérdida de masa [% en peso]	0,1	0,1	< 0,5	aprox. 4	18,5	5-7

Tab. 2: Difractometría de rayos X

Reflejos					
Modificación I [2 theta]	Modificación II [2 theta]	Modificación III [2 theta]	Hidrato [2 theta]	Solvato de NMP [2 theta]	ESV con THF [2 theta]
8,9	17,7	16,5	21,7	21,3	14,3
12,0	18,1	17,5	22,5	21,8	14,7
14,3	18,4	19,1	24,2	22,3	16,5
16,5	19,0	19,6	25,6	22,7	16,8
17,4	19,9	19,8	25,8	23,1	17,5
18,1	20,8	23,1	28,8	23,3	19,6
19,5	21,6	23,2	29,5	23,5	19,9
19,9	22,1	23,8	31,8	24,0	21,7
21,7	22,9	24,3	32,7	24,7	22,5
22,5	24,1	28,1	4,8	24,9	23,4
23,4	26,1	28,2	5,8	25,2	24,5
24,1	26,4	31,2	7,3	26,0	24,7
24,5	26,6	3,6	10,9	26,5	25,2
24,7	27,2	14,3	14,5	26,9	25,6
25,6	27,5	16,4	15,2	28,0	26,4
26,4	28,8	16,6	15,7	28,8	26,7
26,7	29,8	17,5	16,0	29,2	28,7

30,0	31,0	19,3	17,6	29,5	30,1
30,1	31,6	19,6	17,9	29,8	31,0
31,8	32,9	19,9	20,0	9,0	31,8
12,8	11,7	20,2	20,6	12,0	

Tab. 3: Espectroscopia IR

Picos máximos				
Modificación II [cm ⁻¹]	Modificación II [cm ⁻¹]	Modificación III [cm ⁻¹]	Hidrato [cm ⁻¹]	Solvato de NMP [cm ⁻¹]
564	552	515	708	497
686	598	546	755	547
708	692	596	776	562
746	713	611	820	708
757	725	644	920	749
830	756	688	992	819
846	809	709	1054	838
920	825	748	1089	921
991	833	755	1120	987
1011	924	776	1146	1065
1056	994	812	1221	1088
1077	1067	816	1289	1123
1120	1085	842	1312	1143
1146	1097	864	1324	1162
1163	1121	921	1340	1225
1219	1146	992	1349	1242
1286	1232	1016	1413	1260
1307	1285	1054	1429	1292
1323	1310	1089	1469	1302
1341	1328	1121	1485	1315

1374	1345	1148	1518	1330
1411	1415	1161	1555	1354
1429	1431	1224	1630	1387
1470	1473	1261	1668	1414
1486	1523	1288	1738	1421
1517	1554	1313	2873	1430
1546	1631	1325	3341	1471
1605	1648	1348		1517
1646	1663	1380		1566
1689	1723	1412		1636
1737	1745	1429		1665
2867	3341	1473		1755
2895		1518		2887
2936		1553		2928
2976		1629		2948
3354		1668		2983
		1741		3045
		2878		3085
		3080		3247
		3340		

Tab. 4: Espectroscopia Raman

Picos máximos				
Modificación I [cm ⁻¹]	Modificación II [cm ⁻¹]	Modificación III [cm ⁻¹]	Hidrato [cm ⁻¹]	Solvato de NMP [cm ⁻¹]
84	86	85	85	85
111	184	112	111	105
642	276	165	132	119
672	345	671	642	485
687	485	712	672	671
745	643	743	711	710
779	672	778	744	743
792	716	793	776	776
1083	742	996	793	800
1099	778	1093	922	1193
1232	800	1288	1073	1229
1280	864	1322	1083	1233
1307	925	1428	1097	1242
1325	995	1442	1231	1259
1343	1086	1475	1301	1282
1428	1119	1555	1325	1313
1473	1149	1610	1428	1319
1485	1196	1626	1473	1328
1548	1227	1663	1485	1412
1605	1248	1669	1548	1433

1638	1282	1723	1605	1473
1664	1310	2881	1638	1608
1722	1330	2992	1722	1629
2899	1432	3020	2885	1660
2944	1474	3098	2898	1763
2983	1556		2944	2844
3074	1608		2983	
	1631		3074	
	1648			
	1722			
	2885			
	2938			
	2989			
	3077			
	3091			
				2889
				2931
				2946
				2984
				3075
				3096

Tab. 5: Espectroscopia FIR

Modificación I [cm ⁻¹]	Picos máximos		Solvato de NMP [cm ⁻¹]
	Modificación II [cm ⁻¹]	Hidrato [cm ⁻¹]	
82	83	83	84
97	96	96	126
138	126	126	137
169	146	134	169
179	159	138	190
210	190	156	209
226	213	168	237
247	244	179	282
272	279	226	297
283	293	247	308
298	304	271	317
303	344	298	344
350	363	304	353
394	401	349	400
417	418	394	413
438	437	408	417
458	458	417	432
475	484	438	459
484		455	471
		472	485

122

26

		484	498
--	--	-----	-----

Tab. 6: Espectroscopía NIR

Picos máximos				
Modificación I [cm ⁻¹]	Modificación I [cm ⁻¹]	Modificación I [cm ⁻¹]	Hidrato [cm ⁻¹]	Solvato de NMP [cm ⁻¹]
4082	4086	4080	4083	4040
4142	4228	4218	4228	4084
4170	4418	4329	4305	4213
4228	4457	4398	4384	4382
4299	4634	4606	4631	4552
4376	4905	4891	4905	4638
4429	5846	5068	5145	4830
4479	5911	6022	5760	5815
4633	6026	6072	5833	6091
4791	6081		5889	7213
4877	6582		6023	8527
4907			6076	
5081			6555	
5760			6868	
5885				
6002				
6441				
6564				
8473				
8833				

Ejemplo 7: Preparación de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en forma amorfa

Ejemplo 7.1

Se fundieron aproximadamente 50 mg de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en el banco de calor de Kofler a aproximadamente 240°C y a continuación se llevó hasta temperatura ambiente mediante enfriamiento brusco. El principio activo se analizó mediante refractometría de rayos X y estaba en la forma amorfa.

Ejemplo 7.2

Se fundieron aproximadamente 3 g de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida en la modificación I en la estufa de secado a aproximadamente 250°C y a continuación se llevaron hasta temperatura ambiente mediante enfriamiento brusco. El principio activo se analizó mediante refractometría de rayos X y estaba en la forma amorfa.

Tab. 7: Calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría (forma amorfa)

Temperatura de transición vítrea: aproximadamente 83°C

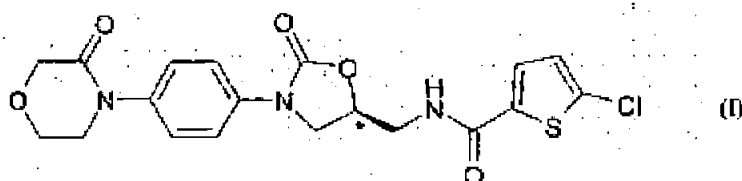
Tab. 8: Espectroscopía (forma amorfa)

Picos máximos			
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			
1516			
1549			
1607			
1647			
1753			
2126			
2869			
2933			
2967			
3084			
3317			

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



- 5 en la modificación II o en la forma amorfa.

2. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la modificación II, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) en la modificación I se disuelve en un disolvente inerte y el compuesto precipita mediante adición un agente precipitante.

3. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la modificación II, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) en la modificación I se disuelve en un disolvente inerte y la disolución se almacena a alta temperatura hasta la evaporación completa del disolvente.

4. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la modificación II, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) en la forma amorfa se suspende en un disolvente inerte anhidro y la suspensión se remueve o agita hasta la conversión cuantitativa en la

modificación II.

5. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la forma amorfa, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) en una forma cristalina se funde completamente y a continuación se enfría rápidamente.
6. Compuesto de fórmula (I) en la forma amorfa que puede obtenerse fundiendo completamente el compuesto de fórmula (I) en una forma cristalina y enfriando rápidamente.
7. Compuesto de fórmula (I) en la modificación II o en la forma amorfa para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
8. Uso del compuesto de fórmula (I) en la modificación II o en la forma amorfa para preparar un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.
9. Uso del compuesto de fórmula (I) en la modificación II o en la forma amorfa para evitar la coagulación de la sangre in vitro.
10. Fármaco que contiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II o en la forma amorfa en combinación con un coadyuvante inerte no tóxico farmacéuticamente adecuado.

- 11. Fármaco que contiene el compuesto de fórmula (I) en la modificación II o en la forma amorfa en combinación con otro coadyuvante.
- 5 12. Fármaco según la reivindicación 10 ó 11 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas.
- 10 13. Procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas en seres humanos y animales con uso de una cantidad anticoagulatoriamente eficaz del compuesto de fórmula (I) en la modificación II o en la forma amorfa o un fármaco, tal como se define en una de las reivindicaciones 10 a 12.

15 Procedimiento para evitar la coagulación de la sangre in vitro, caracterizado porque se añade una cantidad anticoagulatoriamente eficaz del compuesto de fórmula (I) en la modificación II o en la forma amorfa.

20

25

RESUMEN

5 La invención se refiere a una nueva forma polimórfica y a 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, procedimientos para su preparación,
fármacos que la contienen así como a su uso para el control de enfermedades.

10

15

20

Fig. 1
Termogramas de DSC (línea continua) y TGA (línea discontinua)

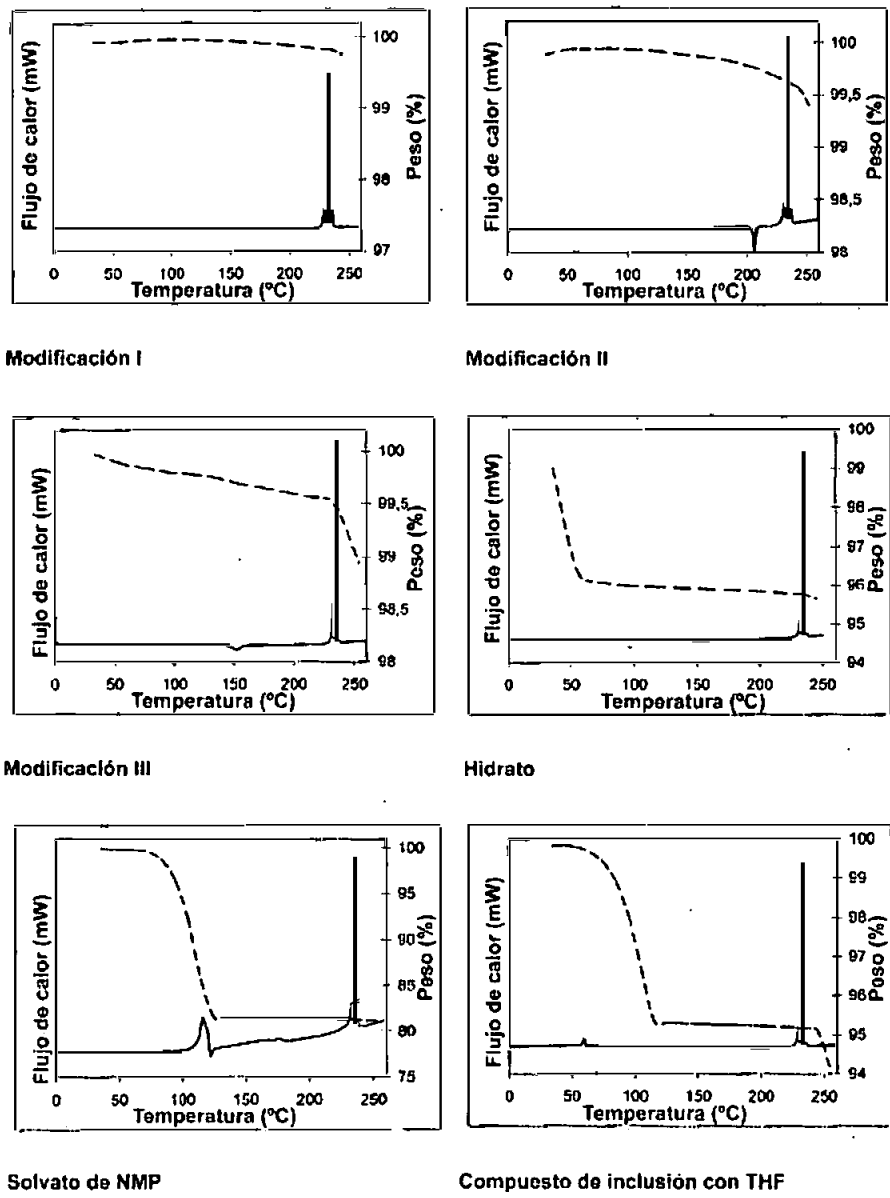


Fig. 2
Difractogramas de rayos X

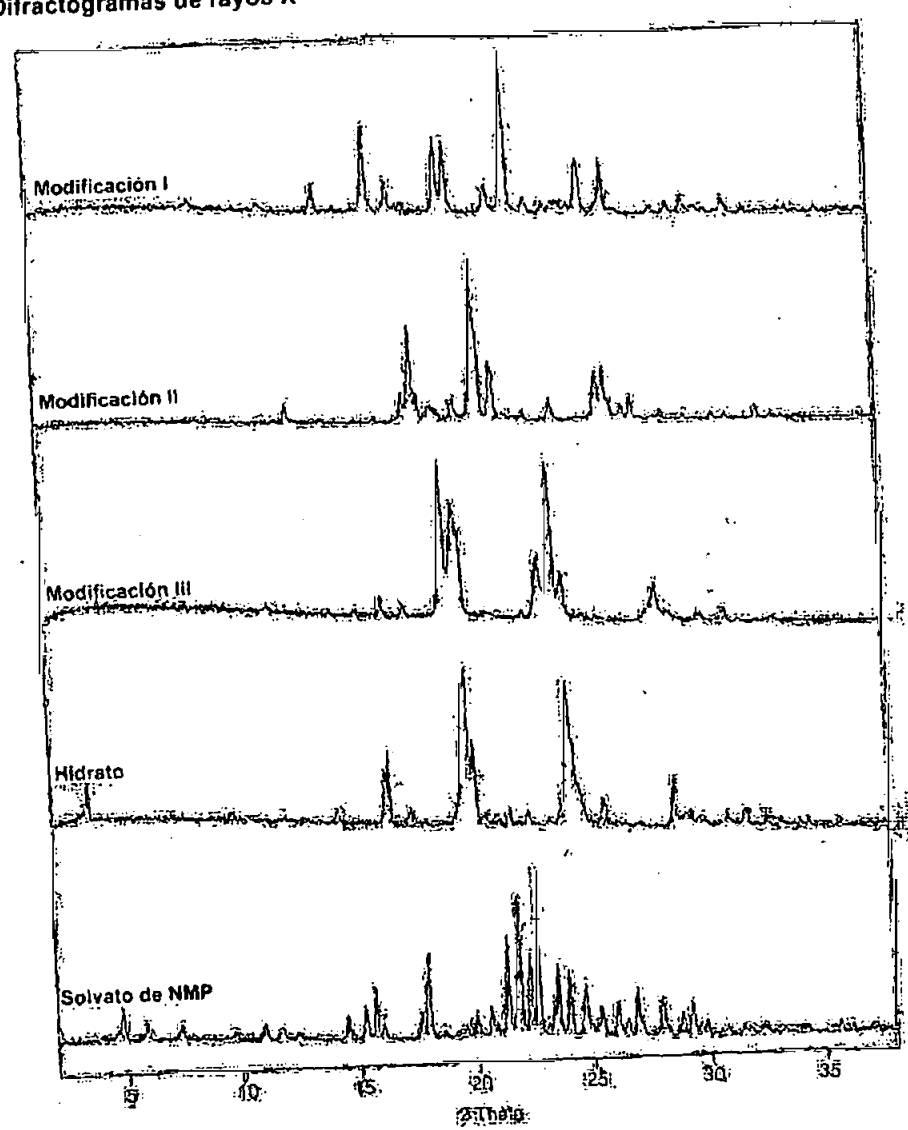


Fig. 3: Espectros IR

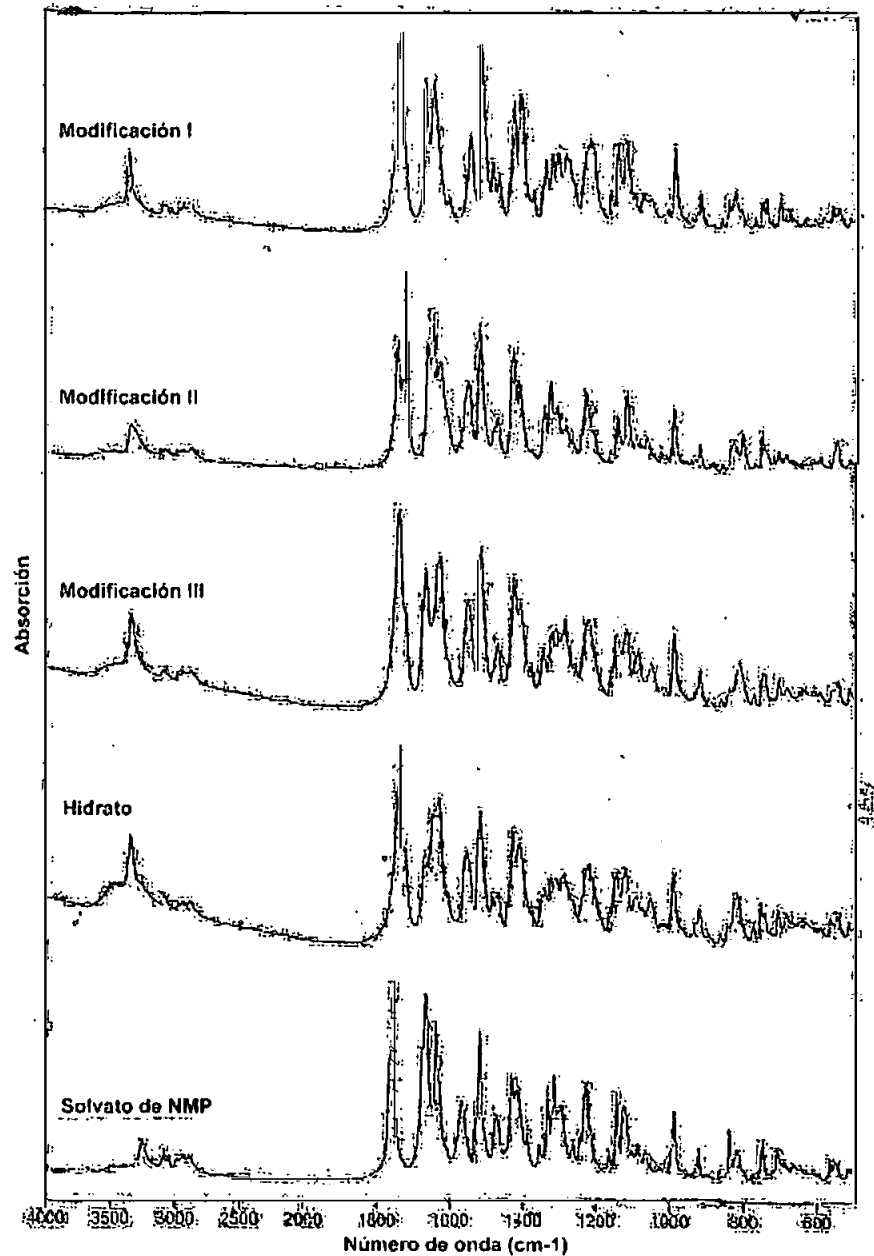


Fig. 4

Espectros Raman

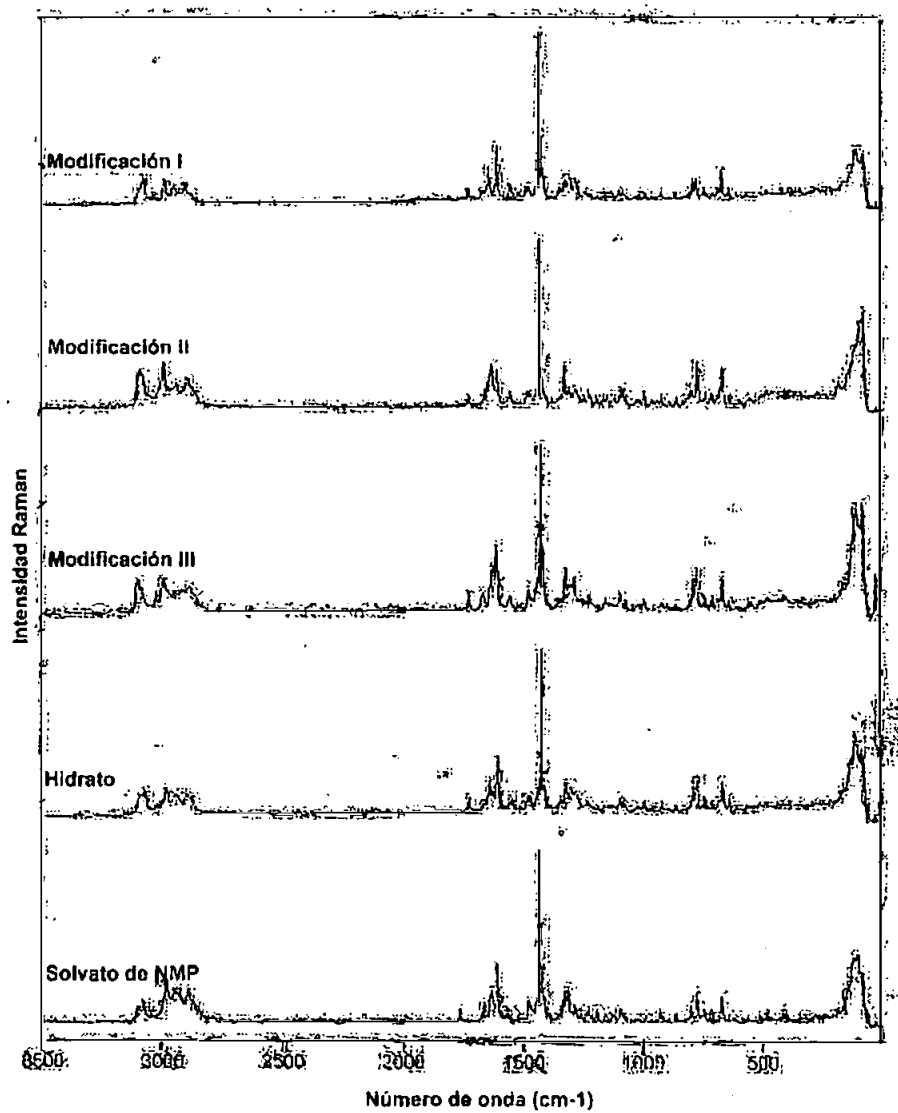


Fig. 5
Espectros FIR

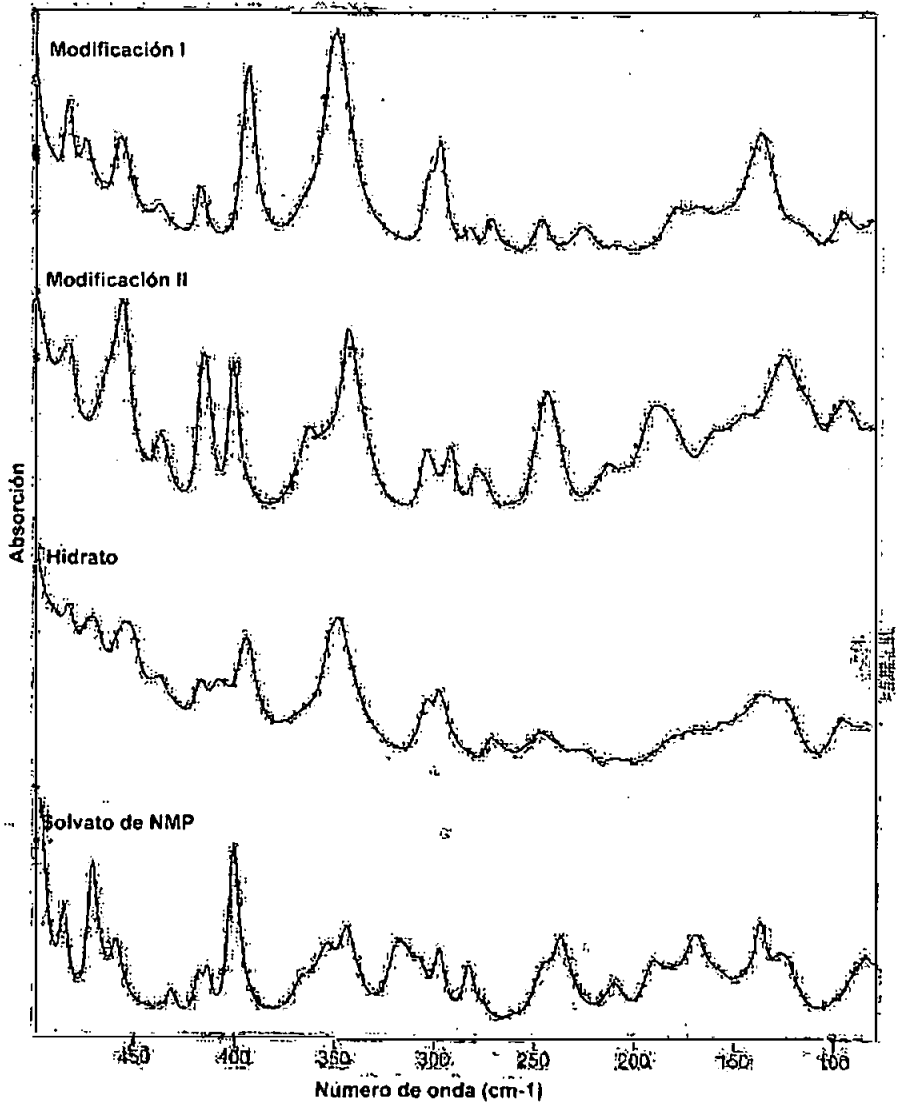


Fig. 6
Espectros NIR

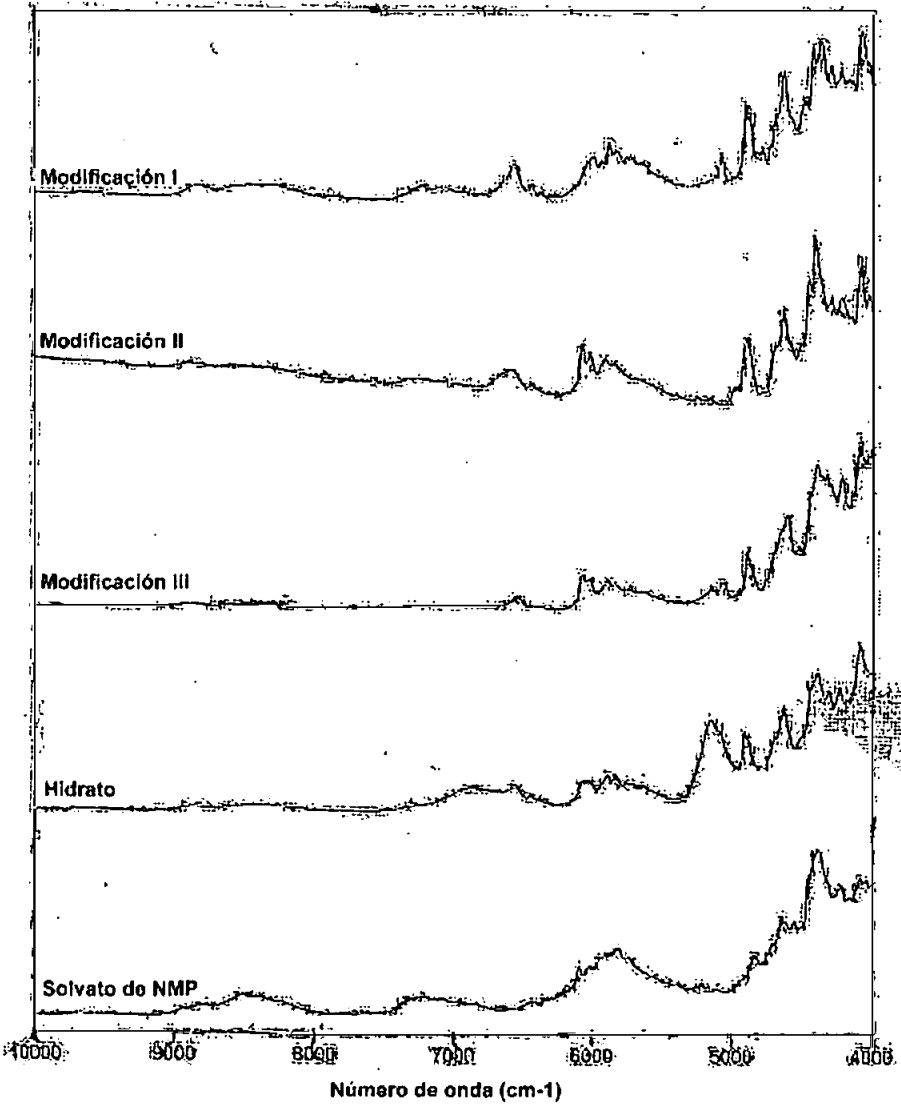


Fig. 7: Termograma de DSC (forma amorfa)

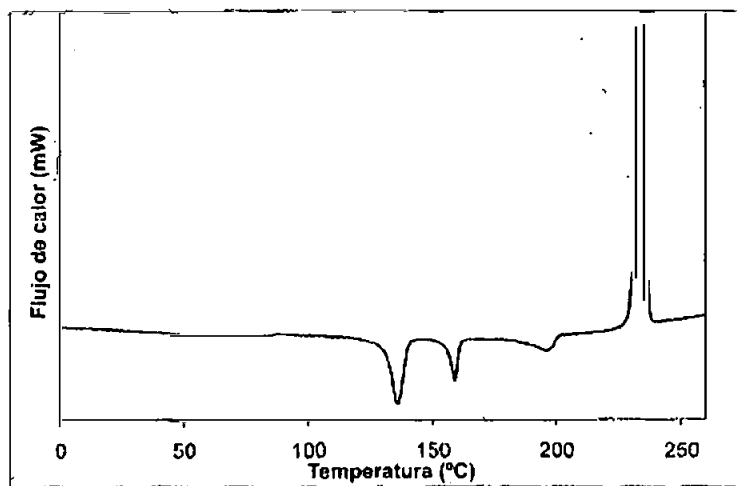


Fig. 8: Difractograma de rayos X (forma amorfa)

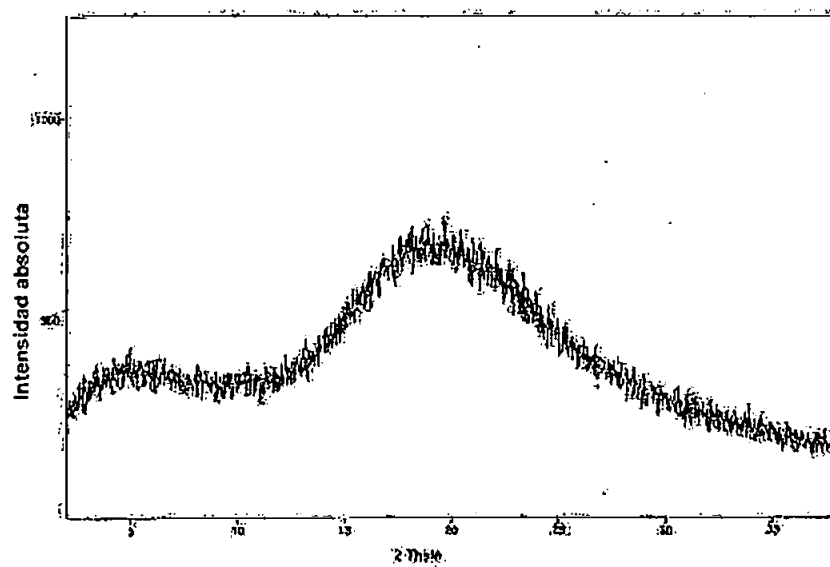


Fig. 9: Espectro IR (forma amorfa)

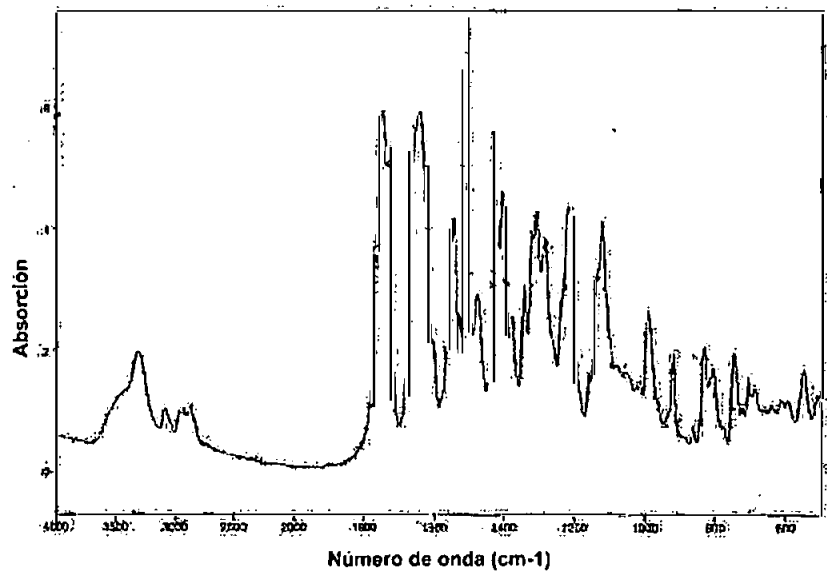


Fig. 10: Espectro Raman (forma amorfa)

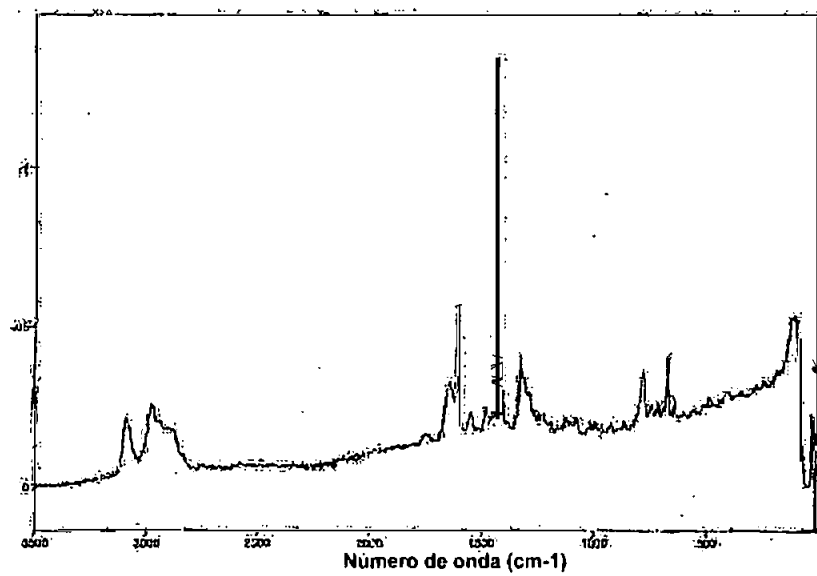


Fig. 11: Espectro FIR (forma amorfa)

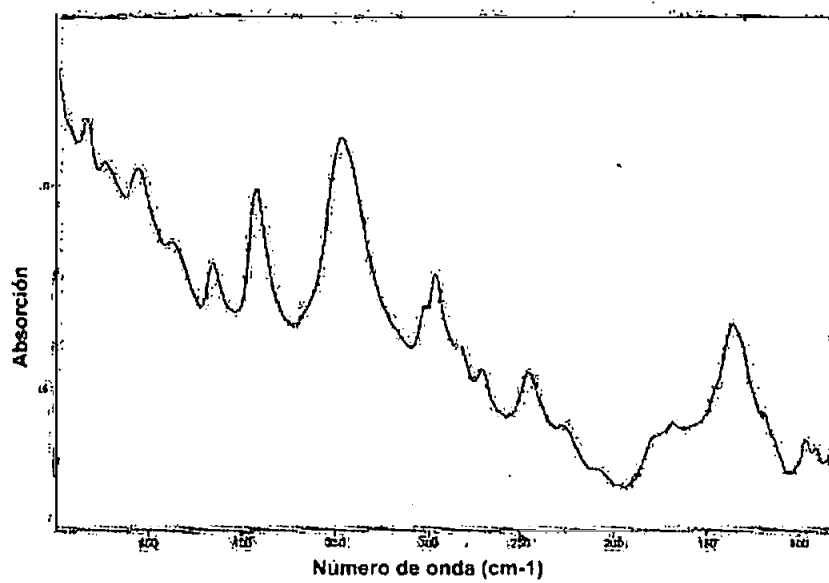
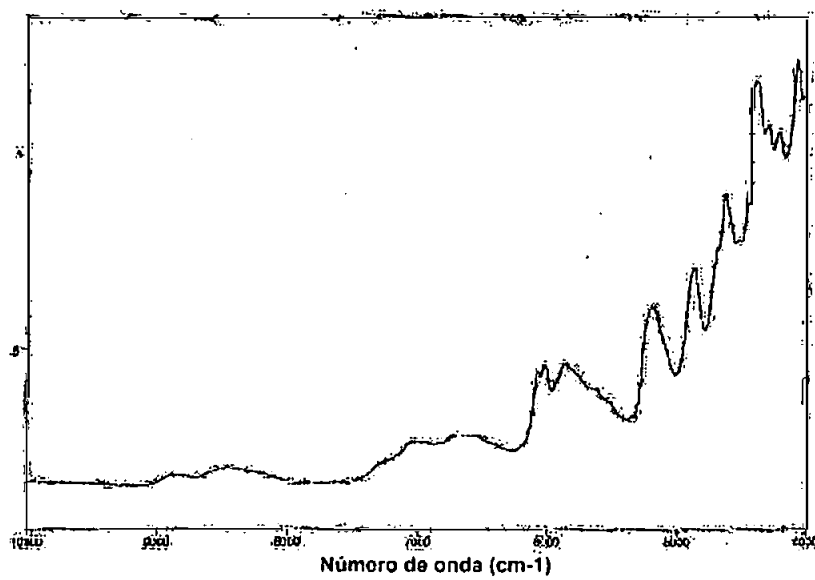


Fig. 12: Espectro NIR (forma amorfa)



INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Número
internacional de
expediente
PCT/EP2006/0092
.02

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D413/14 A61K31/5377 A61P7/02

De acuerdo con la Clasificación Internacional de patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D A61K A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X, Y	WO 01/47919 A1 (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE];	1 – 14

X, Y	POHLMANN JENS) 5 de julio de 2001 (05-07-2001) Resumen; reivindicaciones; páginas 80-83, ejemplo 44. ----- DE 101 29 725 A1 (BAYER AG [DE]) 2 de enero de 2003 (02-01-2003)	1 – 14
X, Y	Resumen; reivindicaciones; página 28, párrafo [0130] ----- WO 2004/060887 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; THOMAS CHRISTIAN R [DE]) 22 de julio de 2004 (22-07-2004) citado en la solicitud Resumen; página 1, apartados 2-3; páginas 10-11, etapa de preparación 5; ----- -----	1 – 14
☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros Documentos		☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo
*categorías especiales de documentos "I" documento ulterior publicado con citados. posterioridad a la fecha de "A" documento que define el estado presentación internacional o de general de la técnica no considerado prioridad que no pertenece al estado como particularmente relevante de la técnica pero que se cita por		

permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención	
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referenciar al documento aisladamente considerado.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio	otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes
Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda de tipo	Fecha de expedición del informe de búsqueda de tipo internacional

internacional 9 de febrero de 2007	22/02/2007
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional Oficina de Patentes Europea, P.B 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Weisbrod, Thomas

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Número
internacional de
expediente
PCT/EP2006/0092
02

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X, Y	WO 2005/068456 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; BERWE MATHIAS [DE]; THOMAS CHRISTIAN [DE]; R) 28 de julio de 2005 (28- 07-2005) Resumen; página 1, apartados 2-3; páginas 8-9, etapas de preparación 2 y 3.	1 – 14
X, Y	----- ROEHRIG, S. y col.; "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)tiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor" J. MED. CHEM., vol. 48, 22 de septiembre de 2005 (22-09-	1 – 14

A	2005), páginas 5900-5908, XP002418821 página 5900, resumen; páginas 5901 y 5906: Compuesto 5. ----- WO 01/47949 A1 (AJINOMOTO KK [JP]; NAGASHIMA KAZUTAKA [JP]; AOKI YUUICHI [JP]; ONO ERI) 5 de julio de 2001 (05-07-2001)	1 – 14
Y	Citado en la solicitud Título; resumen. ----- CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE,	1 – 14
Y	vol. 198, 1998, páginas 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 El documento completo. ----- HANCOCK B C y col.: "CHARACTERISTICS AND SIGNIFICANCE OF THE AMORPHOUS STATE IN PHARMACEUTICAL SYSTEMS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL	1 – 14

	SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US vol. 86, nº 1, enero de 1997 (01-1997), páginas 1-12, XP000929450 ISSN: 0022-3549 El documento completo. -----	
--	---	--

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Número internacional de expediente PCT/EP2006/0092 02

Recuadr	Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones o II. no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)
----------------	---

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones núms.:

se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

Aunque la reivindicación 13 se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal, la búsqueda se llevó a cabo y se basó en los efectos establecidos del compuesto o composición.

2. ☐ Las reivindicaciones núms.:

se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

3. ☐ Las reivindicaciones núms.: son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la Regla 6.4(a).	
Recuadr	Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación o III. del punto 3 de la primera hoja)
La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:	
1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.	
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.	
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones núms.:	

4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones núms.:

Indicación en cuanto a la protesta

- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL			Número internacional de expediente PCT/EP2006/009202
Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de la publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO A1	0147919 05-07-2001	A 032436	A1 12-11-2003
		R 289605	T 15-03-2005
		A 775126	B2 15-07-2004
		T 2841401	A 09-07-2001
		A 20042187	A1 04-11-2004
		U 29	A 28-02-2003
		A 106825	A 05-11-2002
		U 0017050	A1 05-07-2001
		A 2396561	A 06-08-2003
		U 1434822	A 17-05-2006
		B 1772751	A 24-01-2007
		G 1900074	A3 13-11-2002
		B 20022202	A1 05-07-2001
		R 19962924	A 15-10-2003
		C 20020034	A1 04-12-2002

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Número internacional
de expediente
PCT/EP2006/009202

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de la publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de la publicación
		A 1 T3	01-08-2005
		C 1261606 A2	31-12-2004
		N 2237497 A2	31-12-2006
		C 20020617 A2	28-03-2003
		N 20060251 T	17-06-2003
		C 0203902 A	17-03-2005
		N 20035191 A1	31-12-2002
		C 41 A	28-01-2003
		Z 20050681 A	14-08-2002
		D 64 A	25-02-2005
		E 25646 A	28-04-2006
		E PA020062 A1	04-05-2004
		E 41 T	29-07-2005
		E 20023043 A3	01-04-2003
		P 519730 T2	21-10-2002
		E 537058 T2	23-08-2004
		S 355665 B	11-01-2005

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL			Número internacional de expediente PCT/EP2006/009202
Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de la publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de la publicación
		H 1261606 C2	15-10-2002
		R 9082002 A1	14-08-2003
		H 20020163 A	27-05-2003
		R 6	
		H 20040131	
		U 4	
		JP 226330	
		JP 73339	
		M 20031536	
		A 10	
		M 20020418	
		X 8	
		N	
		O	
		N	
		Z	
		N	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL			Número internacional de expediente PCT/EP2006/009202
Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de la publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de la publicación
Z P L P T S K T R T R T W U A U S			

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Número internacional
de expediente
PCT/EP2006/009202

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de la publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de la publicación
Z			
A			
DE	10129725	02-01-2003	B 108443 A 31-03-2005
A1			G 0210941 A 08-06-2004
			B 2451258 A1 03-01-2003
			R 1523986 A 25-08-2004
			C 20033451 A3 17-03-2004
			A 20040002 A 15-04-2004
			C 0 A1 03-01-2003
			N 03000256 A1 28-04-2004
			C 1411932 A2 30-04-2005
			Z 20040042 A2 30-08-2004
			E 0400240 T 11-11-2004
			E 20045340 A 28-10-2004
			W 83 A 29-07-2005
			O PA030115 A1 02-12-2004

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Número internacional
de expediente
PCT/EP2006/009202

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de la publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de la publicación
		E 19 A	20-12-2004
		P 530223	
		H 20042426	
		R 60	
		H 20030979	
		U 9	
		JP	
		M	
		X	
		N	
		Z	
		U	
		S	
		Z	
		A	
		A 20032967 A1	29-07-2004

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Número internacional
de expediente
PCT/EP2006/009202

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de la publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 2004060887 A	22-07-2004	U 28 C 2512504 A 10300111 D 1583761 E 20065132 E 27 P JP	A1 22-07-2004 A1 15-07-2004 A1 12-10-2005 T 20-04-2006
WO 2005068456 A	28-07-2005	A 047389 R 20043136 A 94 U 2553237 C 1906191 A 10200400 C 2044 N 1720866	A1 18-01-2006 A1 28-07-2005 A1 28-07-2005 A 31-01-2007 A1 04-08-2005 A1 15-11-2006 A1 18-08-2005

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Número internacional
de expediente
PCT/EP2006/009202

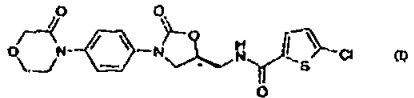
Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de la publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de la publicación
D 20051820 E 55 E P U S			
W0 A1	0147949 05-07-2001	A 2225901 U 0016316 B 2395948 R 1413218 C 1245573 A 2222544 C 20030090 N 50 E P	A 09-07-2001 A 03-12-2002 A1 05-07-2001 A 23-04-2003 A1 02-10-2002 C1 27-01-2004 A1 09-01-2003

158

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Número internacional
de expediente
PCT/EP2006/009202

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de la publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de la publicación
R U U S			

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO													
PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐													
(21) N° de solicitud: _____ (51) Clasificación Internacional: _____ (71) Solicitante(s): BAYER HEALTHCARE AG (72) Inventor(es): GRUNENBERG, Alfons; LENZ, Jana; BRAUN, Gerhard, Arnold; KEIL, Birgit y THOMAS, Christian (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS													
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">(30) Prioridad</td> <td style="width: 25%;">(31) No. Prioridad</td> <td style="width: 15%;">(32) Fecha</td> <td style="width: 15%;">(33) Pais</td> </tr> <tr> <td></td> <td>102005047584.7</td> <td>04-10-05</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td></td> <td>102005047563.9</td> <td>04-10-05</td> <td>DE</td> </tr> </table>		(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais		102005047584.7	04-10-05	DE		102005047563.9	04-10-05	DE
(30) Prioridad		(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais									
		102005047584.7	04-10-05	DE									
	102005047563.9	04-10-05	DE										
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-05-08 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 22-09-06 No. de solicitud: PCT/EP2006/009202	(87) Publicación internacional: Fecha: 12-04-07 No. Publicación: WO2007/039132 A1												
(54) 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													
Resumen: Compuesto de fórmula (I), en la modificación II o en la forma amorfa. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la modificación II, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) en la modificación I se disuelve en un disolvente inerte y el compuesto precipita mediante adición un agente precipitante.													
CONTINUA AL RESPALDO													

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante (s) **BAYER HEALTHCARE AG**

(72) Inventor(es) **GRUNENBERG, Alfons; LENZ, Jana; BRAUN, Gerhard, Arnold; KEIL, Birgit y THOMAS, Christian**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		102005047564.7		04-10-05		DE
		102005047563.9		04-10-05		DE

(85) Fecha inicio fase nacional: **04-05-08**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **22-09-06**

No. de solicitud **PCT/EP2006/009202**

(87) Publicación internacional

Fecha: **12-04-07** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO2007/039132 A1**

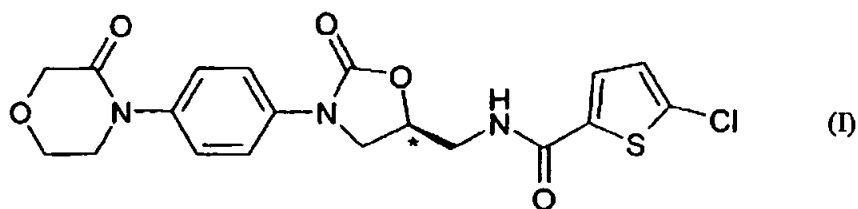
(54) Título:

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais 102005047564.7 04-10-05 DE 102005047563.9 04-10-05 DE		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER HEALTHCARE AG (72) Inventor(es) GRUNENBERG, Alfons; LENZ, Jana; BRAUN, Gerhard, Arnold; KEIL, Birgit THOMAS, Christian (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 04-05-2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 22-09-06 No. de solicitud PCT/EP2006/009202		(87) Publicación Internacional Fecha: 12-04-07 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO2007/039132 A1	
(54) Título: NUEVA FORMA POLIMORFICA 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			

Resumen - Reivindicación(es):

1. Compuesto de fórmula (I)



en la modificación II o en la forma amorfa.

2. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la modificación II, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) en la modificación I se disuelve en un disolvente inerte y el compuesto precipita mediante adición un agente precipitante.
3. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) en la modificación II, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) en la modificación I se disuelve en un disolvente inerte y la disolución se almacena a alta temperatura hasta la evaporación completa del disolvente.

162

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034004-00000-0000

Fecha: 2008-04-04 15:50:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE VII Eve. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26.601
FECHA : ABRIL 2 DE 2008

NIT : 800192089-2

Este recibo
Únicamente para
Mario Delgado Echeverry e Hija
Marca: PCT/ep 2006/009 202
Expediente:

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1103815	02/04/2008	16,034,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



No. 08-034004- -00000-0000

Fecha: 2008-04-04 15:50:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ♦ Descripción de la invención ☒
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica y 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 un Esquema de Trazado ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Eduar Navarro

Firma Responsable

104 ABR 2008

Fecha

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

164

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

REFERENCIA	Radicación No.	08 34004
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/009202
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

6263

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:

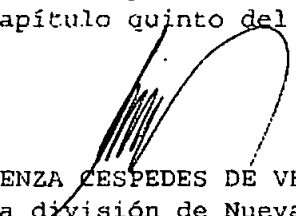
1. Se sugiere al solicitante, para eventos futuros, radicar la solicitud tal y como fue presentada en fase internacional y, omitir en su totalidad la presentación de documentos que no correspondan a la solicitud real (folios 5 a 49).

2. 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.

3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 6 MAYO 2008
adpall