Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 03-31217

54. **TÍTULO** Nuevos Agentes anticolinergicos que se pueden emplear como medicamentos, así como procedimientos para su preparación.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 451/10, A61K 31/46

71. **SOLICITANTE** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

DOMICILIO 55216 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania

74. **APODERADO** Emilio Corredor

Codigo 1092

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

[redacted]

03 031217 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03031217 00000000 Folios: 125
Fecha (AMD): 2003-04-11 17:29:26
Tramite : 011 PC1-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO 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)

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG
sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania.
Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.
Domicilio: Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

IDENTIFICACION
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____
Número: _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____
Número: 438.019 T.P. 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1-. Helmut MEISSNER
Hallgartenerstrasse 9,
D-55218 Ingelheim,
República Federal e Alemania.

2- Gerd MORSCHHÄUSER
Rissegger Steige 97,
D-88400 Biberach,
República Federal de Alemania.

3- Michael P. PIEPER
Geschwister-Scholl-Strasse 45,
D-88400 Biberach,
República Federal de Alemania.

4- Gerald POHL
Akazienweg 12,
D-88400 Biberach
República Federal de Alemania.

5- Richard REICHL
Im Hippel 55,
D-55435 Gau-Algesheim,
República Federal de Alemania.

6- Georg SPECK
In der Bitz 10,
D-55218 Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania.

7- Rolf BANHOLZER
Pfullinger Strasse 55,
D-70597 Stuttgart,
República Federal de Alemania.

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/11226 Fecha: 28 de septiembre de 2001
Publicación Internacional No. WO 02/32899 A1 Fecha : 25 de abril de 2002

6 Título (54) NUEVOS AGENTES ANTICOLINÉRGICOS QUE SE PUEDEN EMPLEAR COM MEDICAMENTOS, ASI COMO PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACI N

7 Clasificación Internacional (51) C07D 451/10 , A61K31/46

8 Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE.	14 de octubre de 2000	100 50 994.0

2

9 **Comprobante de pago No.:** 03 - 24.575 **Fecha:** 7 de abril de 2003

10

Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 400.000.oo.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JBP/mrm-ld-4.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, B - COLOMBIA

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo; contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official, or Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on the case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate,

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify, done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March

en/in Ingelheim

por/by

Firma

Signature

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

10 ABR 2003

JUAN MANUEL DOTERO MEDINA
NOTARIO

UR.Nr. 571/2003

5

AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de 1. Heinz-Gerd Kläs y 2. Michael Kompter es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Representantes de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania, que la dirección de dicha compañía es 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173, y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 MARZO 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and 2.Mr.Dr.Michael Kompter is authentic, that the signatory currently acts in the position of procurists of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, a company currently existing and organized under the laws of Germany, that the address is 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173, and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

The Notary Public
(Signature-seal)

Landgericht 15 Mainz

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 269/2003
9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift
In Vertretung:

(Dr. Harald Binz)
Vizepräsident

Landgericht 15 Mainz

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA DIAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 ABR 2003
JUAN MANUEL ROTERO REGINA
NOTARIO

KOSTENRECHNUNG:
Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: EUR 20.000,00
JVKostO v.26.7.57
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: EUR 18,00

Mainz, den 24.03.03

Justizsekretärin

6

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

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

---

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue autenticación notarial en español e inglés [illegible] antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.

COMO NOTARIO [illegible] DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 ABR 2003
JUAN MANUEL [illegible] MEDINA
NOTARIO

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA [illegible] OFICIAL
Resolución N. [illegible]

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs
3. Actuando en calidad de notario
4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz
6. el 24.03.03
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No 269/2003
9. Sello
Tribunal Regional de Mainz
10. Firma
Fdo. Ilegible
(Dr. Harald Binz)
Vicepresidente

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
10 ABR 2003

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

Bogotá, 7 de abril 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Resolución N. 599 Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA 09 ABR 2003

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 ABR - 8 1:08

JEFE DE LEGALIZACIONES D.S.N.D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES E.

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRITO PARA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

10 ABR 2003

JUAN MANUEL OTERO BEDINA
NOTARIO

(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
25. April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/32899 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 451/10, A61K 31/46, A61P 43/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11226

(22) Internationales Anmeldedatum: 28. September 2001 (28.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 50 994.0 14. Oktober 2000 (14.10.2000) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: MEISSNER, Helmut [DE/DE]; Hallgartenerstr. 9, 55218 Ingelheim (DE). MORSCHHÄUSER, Gerd [DE/DE]; Obere Muhl 9, 55218 Ingelheim (DE). PIEPER, Michael, Paul [DE/DE]; Selztalstr. 108, 55218 Ingelheim (DE). POHL, Gerald [DE/DE]; Akazienweg 12, 88400 Biberach (DE). REICHL, Richard [DE/DE]; Im Hippel 55, 55435 Gau-Algesheim (DE). SPECK, Georg [DE/DE]; In der Bitz 10, 55218 Ingelheim am Rhein (DE). BANHOLZER, Rolf [DE/DE]; Pfullinger Strasse 55, 70597 Stuttgart (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, 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 Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL ANTICHOLINERGIC AGENTS THAT CAN BE USED AS MEDICAMENTS AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE ALS ARZNEIMITTEL EINSETZBARE ANTICHOLINERGIKA SOWIE VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

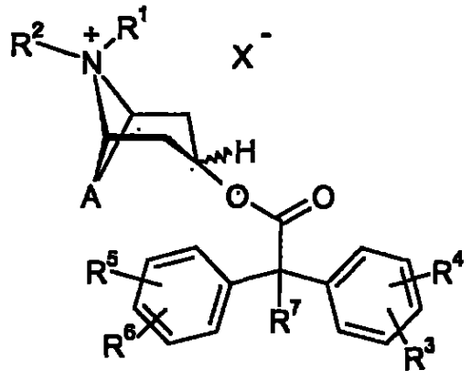
(57) Abstract: The invention relates to novel anticholinergic agents of general formula (1), wherein A, X^- and radicals R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 can have the meanings as cited in the claims and in the description. The invention also relates to the use of these agents as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anticholinergika der allgemeinen Formel (I) worin A, X- und die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, und R^7, die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

WO 02/32899 A1

Neue als Arzneimittel einsetzbare Anticholinergika sowie Verfahren zu deren Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anticholinergika der allgemeinen Formel 1



1

worin A, X^- und die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Hintergrund der Erfindung

Anticholinergika können bei einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch sinnvoll eingesetzt werden. Hervorzuheben sind hier beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Zur Therapie dieser Erkrankungen werden durch die WO 92/16528 Anticholinergika vorgeschlagen, die ein Scopin-, Tropenol- oder auch Tropin-Grundgerüst aufweisen.

Die der WO 92/16528 zugrunde liegende Aufgabe zielt auf die Bereitstellung von anticholinerg wirksamen Verbindungen, die durch eine lang andauernde Wirksamkeit gekennzeichnet sind. Zur Lösung dieser Aufgabe werden durch die WO 92/16528 unter anderem Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins offenbart.

Zur Therapie chronischer Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei. Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches

therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

Um als einmal täglich anwendbares Medikament zum Einsatz kommen zu können, sind an den zu applizierenden Wirkstoff besondere Anforderungen zu stellen. Zunächst sollte der nach Gabe des Arzneimittels erwünschte Wirkungseintritt relativ schnell erfolgen und im Idealfall über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Andererseits sollte die Wirkdauer des Arzneimittels einen Zeitraum von etwa einem Tag nicht wesentlich überschreiten. Im Idealfall zeigt ein Wirkstoff ein derart geartetes Wirkungsprofil, daß sich die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels, welches den Wirkstoff in therapeutisch sinnvollen Dosen enthält, gezielt steuern läßt.

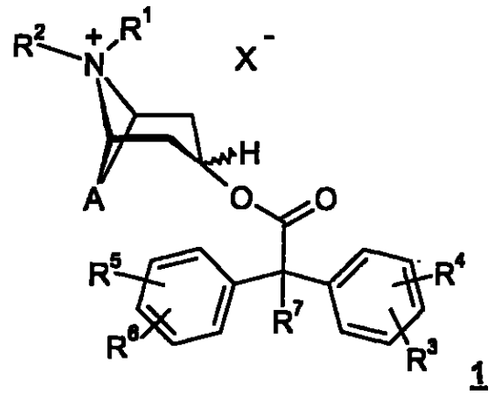
Es wurde gefunden, daß die in der WO 92/16528 offenbarten Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins diesen erhöhten Anforderungen nicht genügen. Sie sind aufgrund ihrer extrem langen Wirkungsdauer, die den vorstehend genannten Zeitraum von etwa einem Tag deutlich überschreiten, nicht als Einmalgabe pro Tag therapeutisch nutzbar.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Anticholinergika bereitzustellen, die aufgrund ihres Wirkungsprofils die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels erlauben. Es ist ferner Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die durch einen relativ raschen Wirkungseintritt gekennzeichnet sind. Es ist des weiteren Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die nach raschem Wirkungseintritt über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Ferner ist es Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, deren Wirkdauer einen Zeitraum von etwa einem Tag bei therapeutisch sinnvoll einsetzbaren Dosierungen nicht wesentlich überschreitet. Schließlich ist es Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die ein Wirkungsprofil aufweisen, welches eine gute Steuerbarkeit des therapeutischen Effekts (das heißt volle therapeutische Wirkung ohne Nebenwirkung durch Kumulation der Substanz im Organismus) gewährleistet.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die vorstehend genannten Aufgaben durch Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gelöst werden, in denen der Rest R^7 nicht Hydroxy bedeutet.

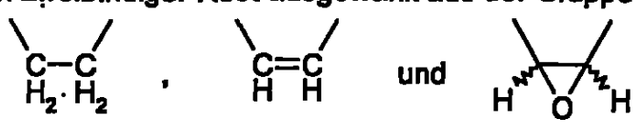
Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf Verbindungen der allgemeinen Formel 1



1

worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



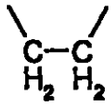
X^- ein einfach negativ geladenes Anion,

R^1 und R^2 C_1-C_4-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy, CF_3, CN, NO_2 oder Halogen;

R^7 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, C_1-C_4-Alkylen-Halogen, Halogen-C1-C4-Alkyloxy, C_1-C_4-Alkylen-OH, CF_3, -C_1-C_4-Alkylen-C_1-C_4-alkyloxy, -O-COC$_1$-C_4-Alkyl, -O-COC$_1$-C_4-Alkyl-Halogen, -O-COCF$_3$ oder Halogen, bedeuten,

wobei

falls A für  steht,

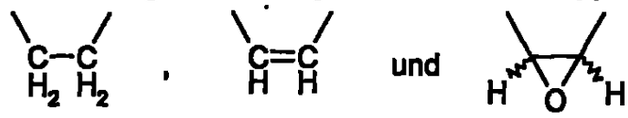
R^1 und R^2 Methyl bedeuten und

R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff stehen,

R^7 nicht ebenfalls Wasserstoff sein kann.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1,
worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



;

X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid,

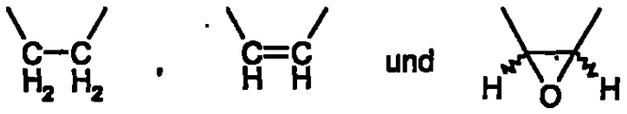
R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF_3 oder NO_2;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3, $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, -O-COMe, -O-COEt, $-O-COCF_3$, $-O-COCF_3$, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1,
worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



;

X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;

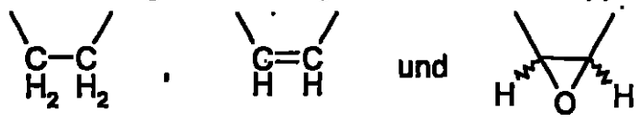
R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF_3, oder Fluor, bedeuten.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



;

X^- Bromid;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, bevorzugt Methyl;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Chlor oder Fluor;

R^7 Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

;

X^- Bromid;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;

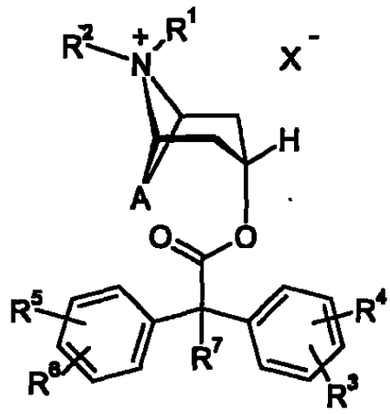
R^7 Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Fluor, besonders bevorzugt Methyl, bedeuten.

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen der Formel 1 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können die Reste R^3, R^4, R^5 und R^6, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur "-C- R^7"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R^3, R^4, R^5 und R^6 Wasserstoff bedeutet, sind R^3und R^5 bevorzugt in para-Position und R^4 und R^6 bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-Position verknüpft. Sofern einer der Reste R^3 und R^4 und einer der Reste R^5 und R^6 Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder para-Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der Reste R^3, R^4, R^5 und R^6 Wasserstoff bedeutet sind erfindungsgemäß die Verbindungen

der allgemeinen Formel 1 besonders bevorzugt, in denen die Reste R^3, R^4, R^5 und R^6 dieselbe Bedeutung aufweisen.

Von besonderer Bedeutung sind erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen der Ester-substituent am Stickstoff-bicylus α-konfiguriert ist Diese Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel 1-α



1-α

Die nachfolgenden Verbindungen sind erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung:

- 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-methobromid;
- 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-methobromid;
- 2-Fluor-2,2-Diphenylessigsäurescopinester-methobromid;
- 2-Fluor-2,2-Diphenylessigsäuretropenolester-methobromid;

Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

Als Alkylengruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

Als Alkylen-Halogen-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch ein Halogen substituiert sind. Dementsprechend werden als Alkylen-OH-Gruppen, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch ein Hydroxy substituiert sind.

Als Alkyloxygruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methylox, Ethyloxy, Propyloxy oder Butyloxy. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyloxy und Butyloxy alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyloxy n-Propyloxy und iso-Propyloxy, Butyloxy umfaßt iso-Butyloxy, sec. Butyloxy und tert.-Butyloxy etc. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyloxy auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

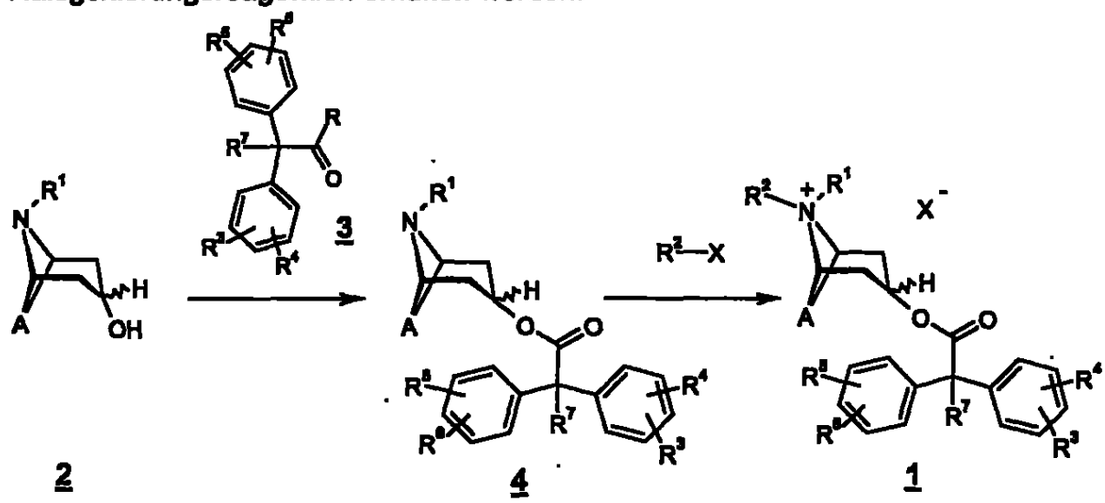
Als Alkylen-alkyloxy-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch eine Alkyloxygruppe substituiert sind.

Als -O-CO-Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über eine Estergruppe verknüpft sind. Dabei sind die Alkylgruppen direkt an den Carbonylkohlenstoff der Estergruppe gebunden. In analoger Art und Weise ist die Bezeichnung -O-CO-Alkyl-Halogen-gruppe zu verstehen. Die Gruppe -O-CO-CF_3 steht für Trifluoracetat.

Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor und Brom als bevorzugte Halogene. Die Gruppe CO bezeichnet eine Carbonylgruppe.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann, wie nachstehend erläutert, zum Teil in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen (Schema 1). Die Carbonsäurederivate der Formel 3 sind

im Stand der Technik bekannt oder können nach im Stand der Technik bekannten Syntheseverfahren erhalten werden. Sind lediglich geeignet substituierte Carbonsäuren im Stand der Technik bekannt, können die Verbindungen der Formel 3 auch direkt aus diesen durch Säure- oder Basen-katalysierte Veresterung mit den entsprechenden Alkoholen oder durch Halogenierung mit den entsprechenden Halogenierungsreagentien erhalten werden.



Schema 1:

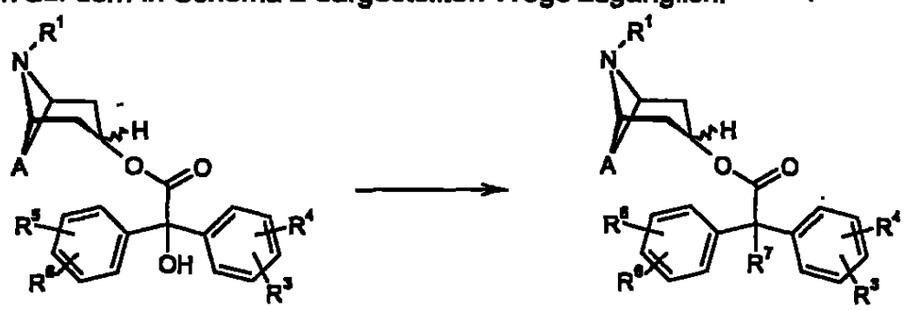
Ausgehend von den Verbindungen der Formel 2 gelingt der Zugang zu den Estern der allgemeinen Formel 4 durch Umsetzung mit den Carbonsäurederivaten der Formel 3, in denen R beispielsweise für Chlor oder einen C_1-C_4-Alkyloxyrest steht. Im Falle von R gleich C_1-C_4-Alkyloxy kann diese Umsetzung beispielsweise in einer Natriumschmelze bei erhöhter Temperatur, bevorzugt bei ca. 50-150°C, besonders bevorzugt bei etwa 90-100°C bei niedrigem Druck, bevorzugt bei unter 500mbar, besonders bevorzugt bei unter 75mbar durchgeführt werden. Alternativ dazu können statt der Derivate 3, in denen R C_1-C_4-Alkyloxy bedeutet auch die entsprechenden Säurechloride (R gleich Cl) eingesetzt werden.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel 4 lassen sich durch Umsetzung mit den Verbindungen R^2-X, in denen R2 und X die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, in die Zielverbindungen der Formel 1 überführen. Auch die Durchführung dieses Syntheseschritts kann in Analogie zu den in der WO 92/16528 offenbarten Synthesebeispielen erfolgen.

Alternativ zu der in Schema 1 dargestellten Vorgehensweise zur Synthese der Verbindungen der Formel 4 lassen sich die Derivate 4, in denen der Stickstoffbicyclus ein Scopin-Derivat darstellt, durch Oxidation (Epoxidierung) von

Verbindungen der Formel 4 erhalten, in denen der Stickstoffbicyclus ein Tropenyl-Rest ist. Hierzu kann erfindungsgemäß wie folgt vorgegangen werden.
Die Verbindung 4, in der A für -CH=CH- steht, wird in einem polaren organischen Lösemittel, bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid und Dimethylformamid, bevorzugt Dimethylformamid suspendiert und anschließend erwärmt auf eine Temperatur von ca. 30-90°C, vorzugsweise 40-70°C. Anschließend wird ein geeignetes Oxidationsmittel zugegeben und bei konstanter Temperatur 2 bis 8 Stunden, bevorzugt 3 bis 6 Stunden gerührt. Als Oxidationsmittel kommt bevorzugt Vanadiumpentoxid im Gemisch mit H_2O_2, besonders bevorzugt H_2O_2-Harnstoffkomplex in Kombination mit Vanadiumpentoxid zur Anwendung. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte kann je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder Chromatographie erfolgen.

Alternativ dazu sind die Verbindungen der Formel 4, in denen R^7 Halogen bedeutet auch auf dem in Schema 2 dargestellten Wege zugänglich.



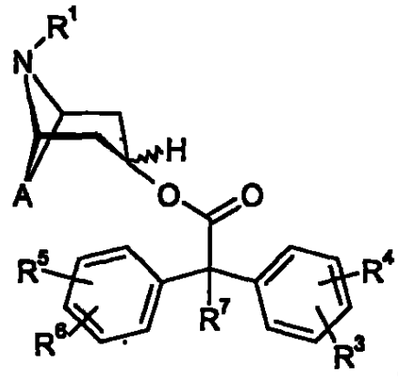
5 4 (mit R^7 Halogen)

Schema 2:

Hierzu werden die Benzilsäureester der Formel 5 unter Verwendung geeigneter Halogenierungsreagentien in die Verbindungen 4, in denen R^7 Halogen bedeutet. Die Durchführung der nach Schema 2 durchzuführenden Halogenierungsreaktionen ist im Stand der Technik hinreichend bekannt.

Die Benzilsäureester der Formel 5 sind nach oder on Analogie zu den im Stand der Technik bekannten Verfahren zugänglich (siehe z.B. WO 92/16528).

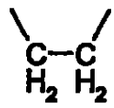
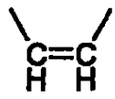
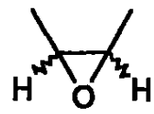
Wie in Schema 1 ersichtlich, kommt den Zwischenprodukten der allgemeinen Formel 4 eine zentrale Bedeutung zu. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Intermediate der Formel 4



4

worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

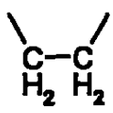
 ,  und  ;

R^1 C_1-C_4-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy, CF_3, CN, NO_2 oder Halogen;

R^7 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, C_1-C_4-Alkylen-Halogen, Halogen-C1-C4-Alkyloxy, C_1-C_4-Alkylen-OH, CF_3, -C_1-C_4-Alkylen-C_1-C_4-alkyloxy, -O-COC$_1$-C_4-Alkyl, -O-COC$_1$-C_4-Alkyl-Halogen, -O-COCF$_3$ oder Halogen, bedeuten,

wobei

falls A für  steht,

R^1 Methyl bedeutet und

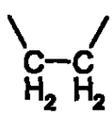
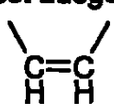
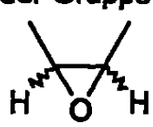
R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff stehen,

R^7 nicht n-Propyl sein kann.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1,

worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

 ,  und  ;

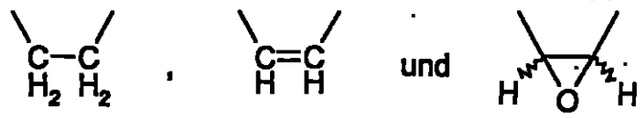
R^1 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF_3 oder NO_2;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3, $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, -O-COMe, -O-COEt, $-O-COCF_3$, $-O-COCF_3$, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



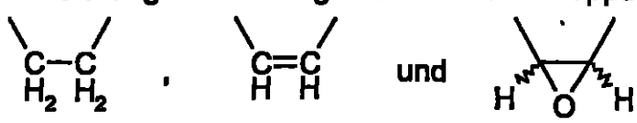
R^1 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF_3, oder Fluor, bedeuten.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



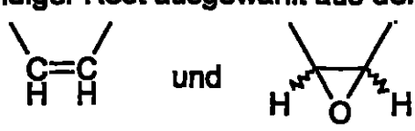
R^1 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, bevorzugt Methyl;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Chlor oder Fluor;

R^7 Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



R^1 gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

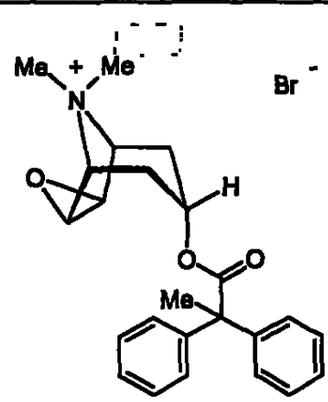
R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;

R^7 Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Fluor, besonders bevorzugt Methyl, bedeuten.

Wie in den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können auch in den Intermediaten der Formel 4 die Reste R^3, R^4, R^5 und R^6, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur "-C-OH"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R^3, R^4, R^5 und R^6 Wasserstoff bedeutet sind R^3und R^5 bevorzugt in para-Position und R^4 und R^6 bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-Position verknüpft. Sofern einer der Reste R^3 und R^4 und einer der Reste R^5 und R^6 Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder para-Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der Reste R^3, R^4, R^5 und R^6 Wasserstoff bedeutet sind erfindungsgemäß die Intermediate der allgemeinen Formel 4 besonders bevorzugt, in denen die Reste R^3, R^4, R^5 und R^6 die selbe Bedeutung aufweisen.

Die nachstehend beschriebenen Synthesebeispiele dienen der weitergehenden Illustration der vorliegenden Erfindung. Sie sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweisen zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf den nachfolgend exemplarisch beschriebenen Gegenstand zu beschränken.

Beispiel 1: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid :



1.1.: 2,2-Diphenylpropionsäurechlorid 3a:.

Zu einer Suspension aus 25,0 g (0,11 mol) 2,2-Diphenylpropionsäure, 100 ml Dichlormethan und 4 Tropfen Dimethylformamid.werden bei 20° C 52,08g (0,33 mol) Oxalylchlorid langsam zugetropft. Es wird 1 h bei 20°C und 0,5 h bei 50° C gerührt.

Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der verbleibende Rückstand ohne weitergehende Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

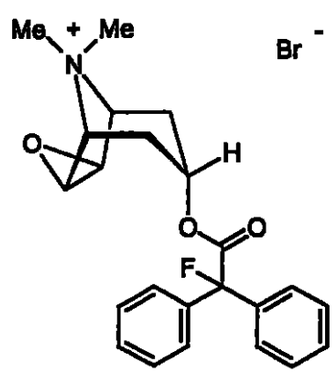
1.2.: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester 4a:

Der aus Stufe 1.1. erhaltene Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 40° C tropfenweise mit einer Lösung aus 51,45 g (0,33 mol) Scopin in 200 ml Dichlormethan versetzt. Die entstandene Suspension wird 24 h bei 40° C gerührt, anschließend der entstandene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat zunächst mit Wasser, dann wässriger Salzsäure sauer extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit wässriger Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, zur Trockene eingedampft und aus dem Rückstand das Hydrochlorid gefällt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Acetonitril.
Ausbeute: 20,85 g (= 47 % d. Th.)
DC: Rf-Wert: 0,24 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10);
Smp.: 203-204°C.

1.3: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid :

11,98 g (0,033 mol) 4a , 210 ml Acetonitril, 70 ml Dichlormethan und 20,16 g (0,1 mol) 46,92 % iges Brommethan in Acetonitril werden bei 20°C zusammengegeben und 3 Tage stehen gelassen. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.
Ausbeute: 11,34 g (= 75 % d. Th); Smp.: 208-209°C.
$C_{24}H_{28}NO_3xBr$ (458,4);
Elementaranalyse: berechnet: C (62,89) H (6,16) N (3,06)
gefunden.: C (62,85) H (6,12) N (3,07).

Beispiel 2: 2-Fluor-2,2-diphenylessigsäurescopinester-Methobromid :



2.1: Benzilsäurescopinester 5a:

Die Herstellung des Benzilsäurescopinesters ist im Stand der Technik bekannt. Sie wird in der WO 92/16528 beschrieben.

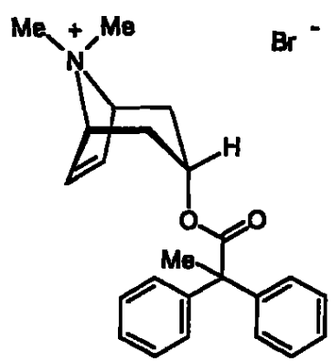
2.2: 2-Fluor-2,2-Diphenylessigsäurescopinester 4b:

2,66 g (0,02 mol) Dimethylaminoschwefeltrifluorid werden in 10 ml Dichlormethan auf 0°C gekühlt und eine Lösung aus 5,48 g (0,015 mol) Benzilsäurescopinester 5a in 100 ml Dichlormethan zugetropft. Anschließend wird 30 min bei 0°C und 30 min bei 20°C nachgerührt. Unter Kühlung wird die Lösung mit Wasser versetzt, $NaHCO_3$ zugegeben (bis pH 7-8) und die organische Phase abgetrennt. Die Wasserphase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft.
Aus dem Rückstand wird das Hydrochlorid gefällt und aus Acetonitril umkristallisiert.
Ausbeute: 6,90 g (= 85 % d. Th.)
Smp.: 227°-230° C.

2.3: 2-Fluor-2,2-Diphenylessigsäurescopinester-Methobromid :

2,88 g (0,0078 mol) der freien Base des Benzilsäurescopinesters werden analog zur Durchführung unter Stufe 1.3 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Isopropanol. Ausbeute: 2,62 g (= 73 % d. Th.)
DC: Rf-Wert: 0,31 (Laufmittel analog Stufe 1.2); Smp.: 130-134°C.

Beispiel 3: 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid :



3.1.: 2,2-Diphenylpropionsäuremethylester 3b:.

In die Suspension von 50,8 g (0,225 mol) 2,2-Diphenylpropionsäure und 200 ml Acetonitril werden bei 20°C 37,60 g (0,247 mol) DBU zugetropft. Zu der entstandenen Lösung werden 70,10 g (0,494 mol) Methyliodid innerhalb 30 min zugetropft. Anschließend wird über Nacht bei 20° C gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, der Rückstand mit Diethylether/Wasser extrahiert, die organische

Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 48,29 g viskoser Rückstand 32 (= 89 % d. Th.).

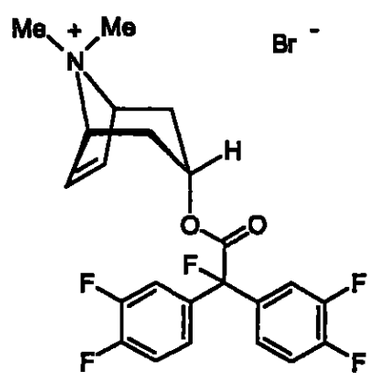
3.2: 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester 4c:

4,80 g (0,02 mol) 2,2-Diphenylpropionsäuremethylester 3b, 2,78 g (0,02 mol) Tropenol und 0,046 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird 4c als Hydrochlorid gefällt und dieses aus Aceton umkristallisiert.
Ausbeute: 5,13 g (= 67 % d. Th.);
DC: Rf-Wert: 0,28 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10);
Smp.: 134-135°C.

3.3: 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid :

2,20 g (0,006 mol) 4c werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.
Ausbeute: 1,84 g (=66 % d. Th.)
DC: Rf-Wert: 0,11 (Laufmittel analog Stufe 1.2); Smp.: 222-223°C.
$C_{24}H_{28}NO_2xBr$ (442,4);
Elementaranalyse: berechnet: C (65,16) H (6,38) N (3,17)
gefunden.: C (65,45) H (6,29) N (3,16).

Beispiel 4: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :



4.1.:3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäureethylester 3c:.

Die Herstellung des Grignard-Reagenzes erfolgt aus 2,24 g (0,092 mol) Magnesiumspäne, einigen Körnchen Jod und 17,80 g (0,092 mol) 1-Brom-3,4-

difluor-benzol in 100 ml THF bei 50° C. Nach beendeter Zugabe des Halogenids wird noch eine Stunde nachgerührt. Das so erhaltene Grignard-Reagenz wird zu 18,81 g (0,088 mol) 3,4-Difluorphenylglyoxylsäureethylester in 80 ml THF bei 10°-15° C tropfenweise zugesetzt und die erhaltene Mischung 2 Stunden bei 5° C gerührt. Die weiße Suspension wird zur Aufarbeitung auf Eis/Schwefelsäure gegossen, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (Laufmittel: Toluol).
Ausbeute: 10,80 g Öl 1 (= 38 % d. Th.)

4.2.: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester 5b:
4,27 g (0,013 mol) 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäureethylester 3c, 1,81 g (0,013 mol) Tropenol und 0,03 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingedampft.
Der verbleibende Rückstand wird mit Diethylether/Petrolether 1:9 versetzt, abgesaugt und gewaschen. Ausbeute: 2,50 g (= 46 % d. Th.);
DC: Rf-Wert: 0,29 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10);
Smp.: 147°-148°C.

4.3: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäuretropenolester 4d:
2,66 g (0,012 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid wurden in 10 ml Dichlormethan vorgelegt und innerhalb von 20 Minuten bei 15°–20° C mit einer Lösung aus 0,01 mol 5b in 65 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt.
Es wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt auf 0° C und vorsichtig mit 80 ml Wasser unter gutem Rühren versetzt. Anschließend wird vorsichtig mit wässeriger $NaHCO_3$-Lösung auf pH 8 eingestellt, die organische Phase abgetrennt, die Wasserphase erneut mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird das Hydrochlorid gefällt und aus Acetonitril/Diethylether umkristallisiert.
Ausbeute: 2,60 g weiße Kristalle (= 57 % d. Th.)
Smp.: 233° C

4.4: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :

2,20 g (0,0052 mol) 4d werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,95 g (=72 % d. Th.)

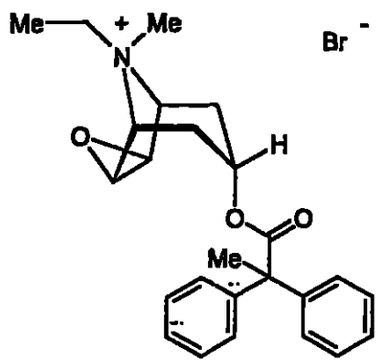
DC: Rf-Wert: 0,17 (Laufmittel: n-Butanol/Wasser/Ameisensäure(konz.)/Aceton/ Dichlormethan 36:15:15:15:5); Smp.: 247°C.

$C_{23}H_{21}F_5NO_2xBr$ (518,3);

Elementaranalyse: berechnet: C (53,30) H (4,08) N (2,70)

gefunden.: C (53,22) H (4,19) N (2,69).

Beispiel 5: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Ethylbromid :



1,81 g (0,005 mol) 4a , 35 ml Acetonitril und 1,64 g (0,015 mol) Ethylbromid werden bei 20°C zusammengegeben und 3 Tage stehen gelassen. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,38 g (= 58 % d. Th); Smp.: 208-209°C.

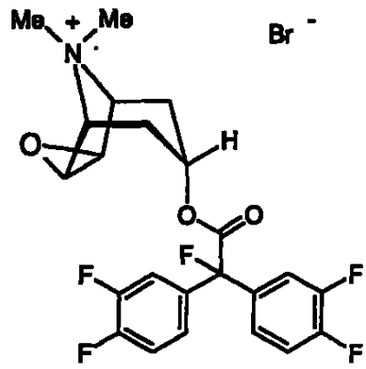
DC: Rf-Wert: 0,33 (Laufmittel analog Stufe 1.2); Smp.: 210-211°C.

$C_{25}H30NO_3xBr$ (472,42);

Elementaranalyse: berechnet: C (63,56) H (6,40) N (2,96)

gefunden.: C (63,49) H (6,24) N (2,88).

Beispiel 6: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäurescopinester-Methobromid :



6.1.: 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester 5c:

3,61 g (0,011 mol) 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäureethylester 3c, 1,71 g (0,011 mol) Scopin und 0,03 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mit Diethylether/Petrolether 1:9 versetzt, abgesaugt und gewaschen. Ausbeute: 1,75 g (= 36 % d. Th.); Smp.: 178-179°C.

6.2: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäurescopinester 4e:

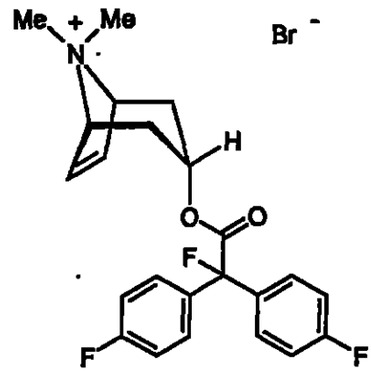
0,6 ml (0,0033 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden mit 1,2 g (0,0028 mol) 5c in Analogie zu Beispiel 4, Stufe 4.3 umgesetzt. Ausbeute: 1,15 g farbloses Öl (= 95 % d. Th.)

6.3: 2-Fluor-2,2-bis(3,4-difluorphenyl)essigsäurescopinester-Methobromid :

1,15 g (0,0026 mol) 4e und 1,5 g (0.0079 mol) 50%-ige Methylbromidlösung werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 0,88 g (=63 % d. Th.)
DC: Rf-Wert: 0,27 (Laufmittel: n-Butanol/Wasser/Ameisensäure(konz.)/Aceton/ Dichlormethan 36:15:15:15:5); Smp.: 212°C.
$C_{23}H_{21}F_5NO_3xBr$ (535,33);

Beispiel 7: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :



7.1.: 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester 3d:.

7.1.1.: 4,4'-Difluorbenzilsäure:

Zu einer Lösung aus 49,99 g (1,25 mol) NaOH-Plätzchen in 300 ml Wasser wird bei ca. 100° C eine Lösung aus 24,62 g (0,1 mol) 4,4'-Difluorbenzil in 250 ml Dioxan zugetropft und 2 h gerührt. Das Dioxan wird größtenteils abdestilliert und die verbleibende wässrige Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Beim Ansäuern der wässrigen Lösung mit Schwefelsäure fällt ein Niederschlag aus, der abgesaugt , gewaschen und getrocknet wird. Das Filtrat wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft.
Ausbeute: 25,01 g (= 95 % d. Th.); Smp.: 133°-136° C

7.1.2.: 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester:

Zu frisch hergestellter Natriumethanolatlösung aus 2,17 g (0,095 mol) Natrium und 200 ml Ethanol werden bei 20° C 25,0 g (0,095 mol) 4,4'-Difluorbenzilsäure zugegeben und 3 h gerührt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in DMF gelöst, bei 20° C tropfenweise mit 22,57 g (0,16 mol) Methyljodid versetzt und 24 h gerührt. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgt in Analogie zu Verbindung 3b. Ausbeute: 21,06 g 11 (= 80 % d. Th.)

7.2.: 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester 5d:

11,13 g (0,04 mol) 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylester 3d und 5,57 g (0,04 mol) Tropenol werden mit 0,09 g Natrium werden in Analogie zu Beispiel 3, Stufe 3.2 umgesetzt. Das Produkt wird aus Acetonitril umkristallisiert.
Ausbeute: 10,43 g (= 62 % d. Th.);
Smp.: 233-235°C.

7.3: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)-essigsäuretropenolester 4f:

2,94 g (0,013 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden mit 3,85 g (0,01 mol) 5d in Analogie zu Beispiel 4, Stufe 4.3 in 100 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Produkt wird in Form seines Hydrochlorids aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 2,93 g (= 69 % d. Th.)

7.4: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)-essigsäuretropenolester-Methobromid :

2,6 g (0,0067 mol) 4f und 1,9 g (0.0079 mol) 50%-ige Methylbromidlösung werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,82 g weiße Kristalle (=87 % d. Th.)

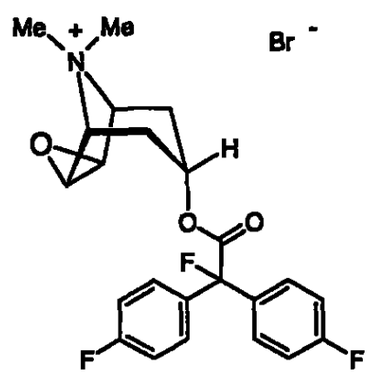
DC: Rf-Wert: 0,55 (Laufmittel: gemäß Beispiel 1, Stufe 1.2);

Smp.: 230-231°C.

$C_{23}H_{23}F_3NO_2xBr$ (482,34);

Elementaranalyse: berechnet: C (57,27) H (4,81) N (2,90)
gefunden.: C (57,15) H (4,84) N (2,96).

Beispiel 8: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)essigsäurescopinester-Methobromid :



8.1: 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester 5e:

4,22 g (0,01 mol) 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester 5d werden in 80 ml DMF suspendiert. Bei ca. 40°C Innentemperatur wird eine Lösung aus 2,57 g (0,0273 mol) H_2O_2-Harnstoff in 20 ml Wasser, sowie 0,2 g (0,0011 mol) Vanadium-(V)-oxid zugegeben und 4,5 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf 20°C wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mit 4 N Salzsäure auf pH 3 gestellt und mit $Na_2S_2O_5$ gelöst in Wasser versetzt. Die dadurch entstandene grüne Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die saure Wasserphase wird mit Na_2CO_3 basisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert.

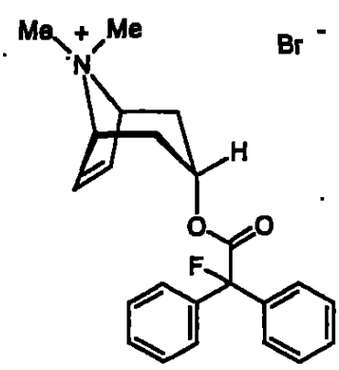
Anschließend erfolgte die Zugabe von 0,5 ml Acetylchlorid bei ca. 15°C und 1,5 h Rühren. Nach Extraktion mit 0,1 N Salzsäure wird die Wasserphase basisch gestellt, mit Dichlormethan extahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird das Hydrochlorid gefällt und aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.
Ausbeute: 3,61 g weiße Kristalle (= 78 % d. Th.);
Smp.: 243-244°C.

8.2: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)-essigsäurescopinester 4g:

1,48 g (0,0067 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden mit 2,0 g (0,005 mol) 5e in Analogie zu Beispiel 4, Stufe 4.3 in 80 ml Dichlormethan umgesetzt. Das Produkt wird in Form seines Hydrochlorids aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 2,07 g (= 94 % d. Th.); Smp.: 238-239°C.

8.3: 2-Fluor-2,2-bis(4-fluorphenyl)-essigsäurescopinester-Methobromid :
1,6 g (0,004 mol) 4g und 1,14 g (0.0079 mol) 50%-ige Methylbromidlösung werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Acetonitril umkristallisiert.
Ausbeute: 1,65 g weiße Kristalle (=61 % d. Th.)
DC: Rf-Wert: 0,25 (Laufmittel: gemäß Beispiel 1, Stufe 1.2);
Smp.: 213-214°C.
$C_{23}H_{23}F_3NO_3xBr$ (498,34);
Elementaranalyse: berechnet: C (55,43) H (4,65) N (2,81)
gefunden.: C (54,46) H (4,67) N (2,80).

Beispiel 9: 2-Fluor-2,2-diphenylessigsäuretropenolester-Methobromid :



9.1.: Benzilsäuretropenolester 5f:.

Der Benzilsäuretropenolester sowie Verfahren zu dessen Herstellung sind aus der WO 92/16528 bekannt.

9.2: 2-Fluor-2,2-diphenylessigsäuretropenolester 4h:

15,86 ml (0,086 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden mit 25 g (0,072 mol) 5f in Analogie zu Beispiel 4, Stufe 4.3 in 480 ml Chloroform umgesetzt. Das Produkt wird in Form seines Hydrochlorids aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 18,6 g weiße Kristalle (= 67 % d. Th.);

Smp.: 181-182°C;

9.3: 2-Fluor-2,2-diphenyl-essigsäuretropenolester-Methobromid :

11,12 g (0,032 mol) 4h und 18,23 g (0.096 mol) 50%-ige Methylbromidlösung werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 11,91 g weiße Kristalle (=83 % d. Th.)

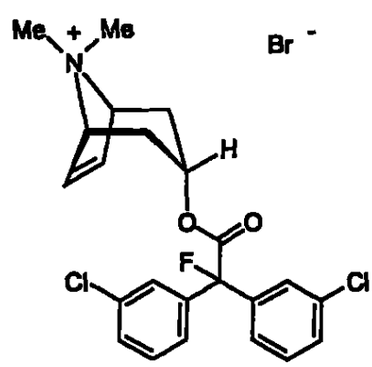
DC: Rf-Wert: 0,4 (Laufmittel: gemäß Beispiel 4, Stufe 4.4);

Smp.: 238-239°C.

$C_{23}H_{25}FNO_2xBr$ (446,36);

Elementaranalyse: berechnet: C (61,89) H (5,65) N (3,14)
gefunden.: C (62,04) H (5,62) N (3,17).

Beispiel 10: 2-Fluor-2,2-(3-chlorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :



10.1.:3,3'-Dichlorbenzilsäuremethylester 3e:.

10.1.1.: 3,3'-Dichlorbenzil:

100 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur vorgelegt und 50,0 g (0,356 mol) 3-Chlorbenzaldehyd und 4,54 g (0,018 mol) 3-Ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoliumbromid zugegeben. Anschließend werden 10,7 g (0,11 mol) Triethylamin zugetropft. Es wird 3 h unter Rückfluß gekocht und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser,

Natriumpyrosulfit in Wasser und Na2CO3-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über MgSO4 wird bis zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Produkt wird aus Isopropanol und Petrolether umkristallisiert.
Ausbeute: 13,2 g weiße Kristalle (= 13% d. Th.); Smp.: 69-70°C.

13,0 g des so erhattenen Acyloins werden in 460 ml Acetonitril bei RT gelöst, 0,0867 g Vanadium-(V)-oxytrichlorid zugegeben und Sauerstoff eingeleitet. Nach 1,5 h wird die Lösung zur Trockene eingedampft, mit Ethylacetat und Wasser, sowie Na2CO3-Lösung extrahiert, über MgSO4 getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mit Petrolether/Ethylacetat 95:5 ausgerührt.
Ausbeute: 12,59 g gelbe Kristalle (= 97% d. Th.); Smp.: 116-117°C.

10.1.2.: 3,3'-Dichlorbenzilsäure:
51,45 g (1,286 mol) Natriumhydroxid in 1000 ml Wasser werden unter gutem Rühren im kochenden Wasserbad vorgelegt und eine Lösung aus 28,5 g (0,102 mol) 3,3'-Dichlorbenzil in 700 ml Dioxan zugetropft und anschließende 1 h nachgerührt. Nach Abkühlung wird das Dioxan eingedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird sauer gestellt , mit Dichlormethan extrahiert, über MgSO4 getrocknet, zur Trockene eingedampft.
Ausbeute: 32,7 g (= 71% d. Th.).

10.1.3.: 3,3'-Dichlorbenzilsäuremethylester:
Aus 100 ml Ethanol und 1,97 g (0,0855 mol) Natrium wird eine Natriumethanolatlösung hergestellt, zu der 26,6 g (0,0855 mol) 3,3'-Dichlorbenzilsäure in 50 ml Ethanol getropft wird. anschließend wird 4 h bei Raumtemeperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in 150 ml DMF gelöst und 24,27 g (0,171 mol) Methyljodid zugetropft, anschließend weitere 24 h gerührt. Unter Eiskühlung werden 300 ml Wasser und 200 ml Diethylether zugetropft, die Phasen getrennt, die Wasserphase mit Diethylether extrahiert, anschließend die organischen Phasen mit Na2CO3-Lösung gewaschen und mit Wasser neutral geschüttelt. Nach Trocknen über Na2SO4 wird zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 22,91 g gelbes Öl (= 82% d. Th.).

<u>10.2.: 3,3'-Dichlorbenzilsäuretropenolester 5g:</u>
22,9 g (0,074 mol) 3,3'-Dichlorbenzilsäuremethylester <u>3e</u>, 15,37 g (0,11 mol) Tropenol und 0,17 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der

Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Das Produkt wird in Form seines HYdrochlorids aus Acetonitril umkristallisiert.
Ausbeute: 16,83 g weiße Kristalle (= 50 % d. Th.);
Smp.: 184-185°C.

10.3: 2-Fluor-2,2-bis(3-chlorphenyl)essigsäuretropenolester 4l:
1,48 g (0,0067 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden in 10 ml Dichlormethan vorgelegt und innerhalb von 20 Minuten bei 15°–20° C mit einer Lösung aus 2,09 g 5g in 65 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt.
Es wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt auf 0° C und vorsichtig mit 80 ml Wasser unter gutem Rühren versetzt. Anschließend wird vorsichtig mit wässeriger $NaHCO_3$-Lösung auf pH 8 eingestellt, die organische Phase abgetrennt, die Wasserphase erneut mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es wird das Hydrochlorid gefällt und aus Acetonitril/Diethylether umkristallisiert.
Ausbeute: 1,20 g weiße Kristalle (= 53 % d. Th.)
Smp.: 136-137° C

10.4: 2-Fluor-2,2-bis(3-chlorphenyl)essigsäuretropenolester-Methobromid :
1,0 g (0,002 mol) 4h werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.
Ausbeute: 0,82 g weiße Kristalle (=80 % d. Th.)
DC: Rf-Wert: 0,14 (Laufmittel: n-Butanol/Wasser/Ameisensäure(koriz.)/Aceton/ Dichlormethan 36:15:15:15:5); Smp.: 180-181°C.
$C_{23}H_{23}Cl_2FNO_2xBr$ (515,25);

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Anticholinergikum bevorzugt zur Anwendung gelangen können. Dies sind beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können ferner zur Behandlung vagal bedingter Sinusbradykardien und zur Behandlung von Herz-Rhythmus-Störungen zum Einsatz

gelangen. Generell lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen ferner zur Behandlung von Spasmen beispielsweise im Gastrointestinaltrakt mit therapeutischem Nutzen einsetzen. Sie können ferner bei der Behandlung von Spasmen in harnableitenden Wegen sowie beispielsweise bei Menstruationsbeschwerden zum Einsatz gelangen.
Von den vorstehend beispielhaft aufgeführten Indikationsgebieten, kommt der Therapie von Asthma und COPD mittels der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 eine besondere Bedeutung zu.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen der Formel 1 zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei insbesondere um Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Corticosteroiden, sowie Wirkstoffkombinationen davon.

Als Beispiel für Betamimetika, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt Verbindungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl}ethyl]-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol, 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-*tert.*-butylamino)ethanol und 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(*tert.*-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate. Besonders bevorzugt gelangen als Betamimetika solche Wirkstoffe in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

Fenoterol, Formoterol, Salmeterol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate. Von den vorstehend genannten Betamimetika kommt hierbei den Verbindungen Formoterol und Salmeterol gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate besondere Bedeutung zu.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat Methansulfonat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Xinafoat, von denen die Sulfate und Xinafoate besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung sind Salmeterol x ½ H_2SO_4 und Salmeterolxinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist Formoterolfumarat.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Corticosteroiden, die gegebenenfalls in Kombination mit den Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und Dexametasone. Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Corticosteroide ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone, wobei hier dem Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide, insbesondere dem Budesonid und dem Fluticason eine besondere Bedeutung zukommt. Gegebenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung statt der Bezeichnung Corticosteroide auch nur die Bezeichnung Steroide verwendet. Eine Bezugnahme auf Steroide schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate, die von den

Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Furoate. Gegebenenfalls können die Corticosteroide auch in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Dopamin-Agonisten, die gegebenenfalls in Kombination mit den Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Terguride und Viozan. Bevorzugt werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Dopamin-Agonisten als Kombinationspartner mit den Verbindungen der Formel 1 eingesetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pramipexol, Talipexol und Viozan, wobei Pramipexol eine besondere Bedeutung zukommt. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Dopamin-Agonisten schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze und gegebenenfalls deren Hydrate ein. Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von den vorstehend genannten Dopaminagonisten gebildet werden können, werden beispielsweise pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure sind.

Als Beispiel für Antiallergika, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Desloratidin und Meclozin. Bevorzugte Antiallergika, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Ebastin, Desloratidin und Mizolastin wobei Epinastin und Desloratidin besonders bevorzugt sind. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Antiallergika schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

Als Beispiel für PAF-Antagonisten, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können seien genannt 4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f] [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin, 6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclopenta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin.

Werden die Verbindungen der Formel 1 in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt, ist von den vorstehend genannten Verbindungsklassen die Kombination mit Steroiden oder Betamimetika besonders bevorzugt. Der Kombination mit Betamimetika, insbesondere mit langwirksamen Betamimetika kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Als besonders bevorzugt ist die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 mit Salmeterol oder Formoterol anzusehen, wobei die Kombination mit Formoterol höchst bevorzugt ist.

Geeignete Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel 1 sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen etc. Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist (insbesondere bei der Behandlung von Asthma oder COPD) die inhalative Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.
Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.
Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, bei der Therapie von Asthma oder COPD vorzugsweise inhalativ.
Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können

Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist naturgemäß stark von der Applikationsart und der zu therapierenden Erkrankung abhängig. Bei inhalativer Applikation zeichnen sich die Verbindungen der Formel 1 bereits bei Dosen im µg-Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des µg-Bereichs, lassen sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Grammbereich liegen. Insbesondere bei nicht inhalativer Applikation können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit höherer Dosierung appliziert werden (beispielsweise, aber nicht limitierend im Bereich von 1 bis 1000mg).

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)

Tabletten	pro Tablette
Wirkstoff	100 mg
Milchzucker	140 mg
Maisstärke	240 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Magnesiumstearat	5 mg
	500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B) Tabletten

	pro Tablette
Wirkstoff	80 mg
Milchzucker	55 mg
Maisstärke	190 mg
Mikrokristalline Cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
Magnesiumstearat	2 mg
	400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullenlösung

Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

D) Dosieraerosol

Wirkstoff	0,005
Sorbitantrioleat	0,1
Monofluortrichlormethan und Difluordichlormethan 2 : 3	ad 100

Die Suspension wird in ein n üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann gewünschtenfalls auch höher dosiert werden (z.B. 0.02 Gew.-%).

E) Lösungen (in mg/100ml)

Wirkstoff	333.3 mg
Formoterolfumarat	333.3 mg
Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
EDTA	50.0 mg
HCl (1n)	ad pH 3.4

Diese Lösung kann in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

F) Inhalationpulver

Wirkstoff	6 µg
Formoterolfumarat	6 µg
Lactose Monohydrat	ad 25 mg

Die Herstellung des Inhaltionspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

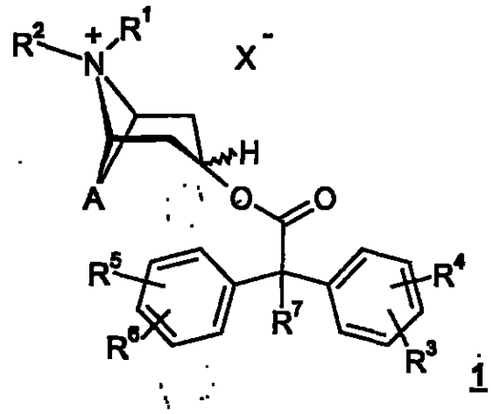
G) Inhalationpulver

Wirkstoff	10 µg
Lactose Monohydrat	ad 5 mg

Die Herstellung des Inhaltionspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1

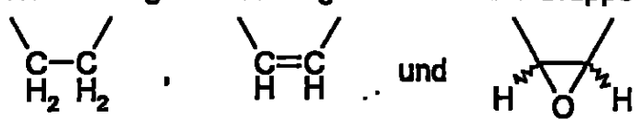


1

worin

worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



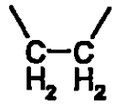
X^- ein einfach negativ geladenes Anion,

R^1 und R^2 C_1-C_4-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy, CF_3, CN, NO_2 oder Halogen;

R^7 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, C_1-C_4-Alkylen-Halogen, Halogen-C1-C4-Alkyloxy, C_1-C_4-Alkylen-OH, CF_3, -C_1-C_4-Alkylen-C_1-C_4-alkyloxy, -O-COC_1-C_4-Alkyl, -O-COC_1-C_4-Alkyl-Halogen, -O-$COCF_3$ oder Halogen, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate wobei

falls A für  steht,

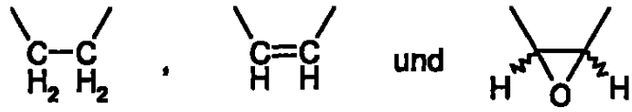
R^1 und R^2 Methyl bedeuten und

R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff stehen,

R^7 nicht ebenfalls Wasserstoff sein kann.

2) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



;

X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;

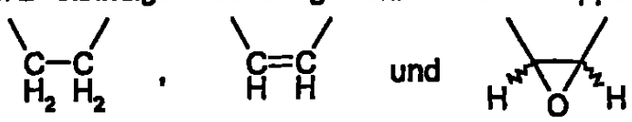
R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF_3 oder NO_2;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3, $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, -O-COMe, -O-COEt, $-O-COCF_3$, $-O-COCF_3$, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



;

X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;

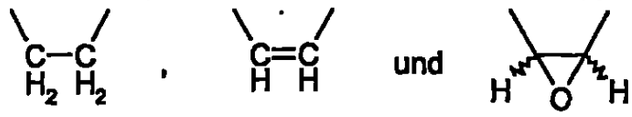
R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF_3, oder Fluor, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



;

X^- Bromid;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl;

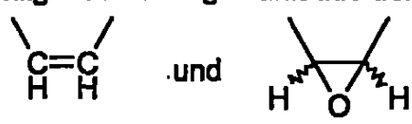
R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Chlor oder Fluor;

R^7 Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

5) Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



;

X^- Bromid;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor;

R^7 Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

6) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Arzneimittel.

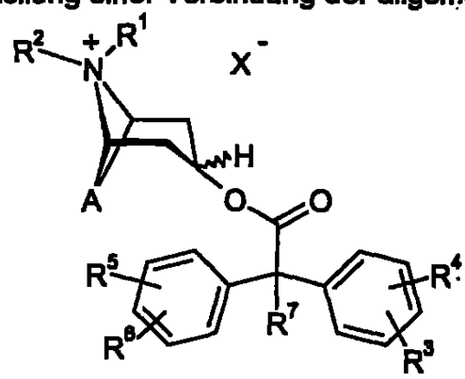
7) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

8) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Störungen, Spasmen im Gastrointestinaltrakt, Spasmen in harnableitenden Wegen und Menstruationsbeschwerden.

9) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere V rbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

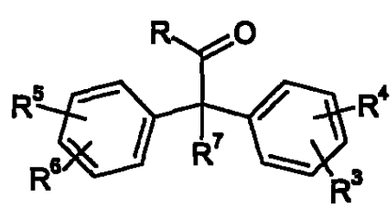
10) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Steroide.

11) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1



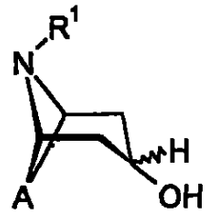
1

worin A, X^- und die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem ersten Schritt eine Verbindung der allgemeinen Formel 3



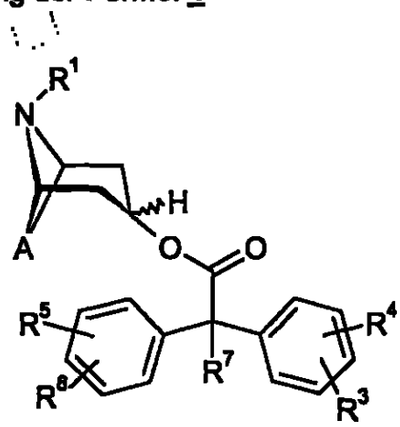
3

worin die Reste R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können und R für Chlor oder einen C_1-C_4-Alkyloxy steht mit einer Verbindung der Formel 2



2

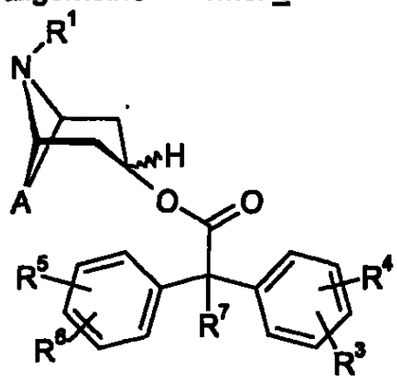
worin A und R^1 die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können zu einer Verbindung der Formel 4



4

worin A und die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können, umsetzt und diese anschließend durch Umsetzung mit einer Verbindung R^2-X, worin R^2 und X die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können zu einer Verbindung der Formel 1 quarternisiert.

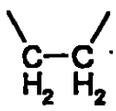
12) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4



4

worin A und die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können,

wobei

falls A für  steht,

R^1 Methyl bedeutet und

R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff stehen,

R^7 nicht *n*-Propyl sein kann.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11226

28

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P43/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K 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)

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	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 1 October 1992 (1992-10-01) cited in the application page 9 -page 10; tables II,NR.11	1,6,7
X	DE 40 03 270 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 8 August 1991 (1991-08-08) column 2, line 44,48	1,6-8

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 March 2002	26/03/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Van Bijlen, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 17, 24 April 1995 (1995-04-24) Columbus, Ohio, US; abstract no. 204554f, SCAPECCHI, S. ET AL.: "Dialkylaminoalkyl esters of 2,2,-diphenyl-2-alkylthioacetic acids: a new class of potent and functionally selective muscarinic antagonists" XP002192832 -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 122:204554, XP002192841 Verbindung mit RN 161988-21-2 und -20-1 & BIOORG. MED. CHEM., vol. 2, no. 10, - 1994 pages 1061-1074,	1,12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 9, 3 March 1975 (1975-03-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 51342p, ABRAMSON, F.B. ET AL.: "Relations between chemical structure and affinity for postganglionic acetylcholine receptors of the guinea-pig ileum" XP002192833 abstract -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 82:51342, XP002192842 Verbindungen mit RN 53949-95-4, -98-7 und -96-5 & BR. J. PHARMACOL., vol. 51, no. 1, - 1974 pages 81-93,	1,12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 21, 20 November 1972 (1972-11-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 135027z, KORETSKAYA, N.I. ET AL.: "Synthesis and pharmacological study of tropine esters of alpha-substituted tropic acid" XP002192834 abstract -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 77:135027, XP002192843 Verbindungen mit RN 38545-50-5 und -64-1 & KHIM.-FARM. ZH., vol. 6, no. 7, - 1972 pages 3-8,	1

-/—

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 21, 25 May 1998 (1998-05-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 252519u, XU, RONG ET AL.: "Synthesis, antimuscarinic activity and quantitative structure-activity relationship (QSAR) of tropinyl and ppiperidinyl esters" XP002192835 abstract & CHEM. PHARM. BULL., vol. 46, no. 2, - 1998 pages 231-241, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 128:252519 , XP002192844 Verbindung mit RN 106784-74-1	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 22, 2 June 1997 (1997-06-02) Columbus, Ohio, US; abstract no. 292958b, XU, RONG ET AL.: "Structure-hydrolyzability relationships in a series of piperidinyl and tropinyl esters with antimuscarinic activity" XP002192836 abstract & CHEM. PHARM. BULL., vol. 45, no. 3, - 1997 pages 476-481, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 126:292958, XP002192845 Verbindung mit RN 120253-84-1	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 23, 4 June 1979 (1979-06-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 179952v, MASHKOVSKII, M.D. ET AL.: "Antihistaminic and antiserotonin properties of new tropine esters" XP002192837 abstract -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 90:179952, XP002192846 Verbindungen mit RN 38545-48-1, -51-6, -54-9; 40797-12-4; 69946-33-4 & FARMAKOL. TOKSIKOL. (MOSCOW), vol. 42, no. 1, - 1979 pages 3-7, -/—	12

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 13, 27 September 1976 (1976-09-27) Columbus, Ohio, US; abstract no. 87108t, FEHER, O. ET AL.: "The effect of tertiary tropine derivatives on cerebral convulsions" XP002192838 abstract & ACTA BIOL.(SZEGED), vol. 21, no. 1-4, - 1975 pages 113-125, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 85:87108, XP002192847 Verbindung mit RN 60002-00-8	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 5, 31 July 1972 (1972-07-31) Columbus, Ohio, US; abstract no. 28759t, MASHKOVSKII, M.D. ET AL.: "Cholinolytic activity of hydroxymethyl analogs of atropine and tropacine" XP002192839 abstract & FARMAKOL. TOKSIKOL. (MOSCOW), vol. 35, no. 2, - 1972 pages 155-159, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 77:28759t, XP002192848 Verbindung mit RN 35080-14-9	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67, no. 15, 9 October 1967 (1967-10-09) Columbus, Ohio, US; abstract no. 73724g, N. A. ZAKHAROVA ET AL.: "Esters of trine, 1-diethylamino)-2-propanol, and beta-(diethylamino)ethanol" XP002192840 abstract & ZH. ORG. KHIM., vol. 3, no. 6, - 1967 pages 1128-1136, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 67:73724, XP002192849 Verbindung mit RN 16658-63-2	12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In onal Application No
PCT/EP 01/11226

32

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9216528	A	01-10-1992	DE	4108393	A1	17-09-1992
			AT	202778	T	15-07-2001
			AU	662128	B2	24-08-1995
			AU	1345792	A	21-10-1992
			CA	2105575	A1	16-09-1992
			CZ	9301917	A3	18-05-1994
			DE	59209907	D1	09-08-2001
			DK	579615	T3	17-09-2001
			WO	9216528	A1	01-10-1992
			EP	0579615	A1	26-01-1994
			ES	2160577	T3	16-11-2001
			FI	934000	A	13-09-1993
			HU	65132	A2	28-04-1994
			IE	920815	A1	23-09-1992
			IL	101225	A	14-05-1996
			JP	6505718	T	30-06-1994
			MX	9201139	A1	01-10-1992
			NO	933274	A	12-11-1993
			NZ	241961	A	26-07-1995
			PL	179673	B1	31-10-2000
			PT	100234	A ,B	30-07-1993
			SG	43037	A1	17-10-1997
			SK	94993	A3	06-04-1994
			US	5654314	A	05-08-1997
			ZA	9201875	A	13-09-1993
DE 4003270	A	08-08-1991	DE	4003270	A1	08-08-1991
			AT	185587	T	15-10-1999
			AU	656129	B2	27-01-1995
			AU	7211691	A	21-08-1991
			CA	2075060	A1	04-08-1991
			CS	9100265	A2	15-09-1991
			DE	59109161	D1	18-11-1999
			DK	513099	T3	10-04-2000
			WO	9111496	A1	08-08-1991
			EP	0513099	A1	19-11-1992
			ES	2139574	T3	16-02-2000
			FI	923491	A	03-08-1992
			GR	3032176	T3	27-04-2000
			HK	1010737	A1	04-08-2000
			HR	940737	A1	30-06-1997
			HU	62455	A2	28-05-1993
			HU	218664	B	28-10-2000
			JP	5504350	T	08-07-1993
			NO	302420	B1	02-03-1998
			NZ	236974	A	27-07-1993
			PT	96635	A ,B	31-10-1991
			SI	9110155	A ,B	30-04-1998
			SK	281440	B6	12-03-2001
			RU	2118170	C1	27-08-1998
			ZA	9100756	A	28-10-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intl. Aktenzeichen
PCT/EP 01/11226

31

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P43/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 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)
CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 1. Oktober 1992 (1992-10-01) in der Anmeldung erwähnt Seite 9 -Seite 10; Tabellen II,NR.11	1,6,7
X	DE 40 03 270 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 8. August 1991 (1991-08-08) Spalte 2, Zeile 44,48	1,6-8
	-/-	

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] 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
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt 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" Spätere 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
12. März 2002	26/03/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Van Bijlen, H

32

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts *(falls gewünscht)* *(max. 12 Zeichen)* Case 1/1151-PCT

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Neue als Arzneimittel einsetzbare Anticholinergika sowie Verfahren zu deren Herstellung

Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Telefonnr.: 06132/77-2463

Telefaxnr.: 06132/77-4377

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

MEISSNER, Helmut
Hallgartenerstr. 9

55218 Ingelheim

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
-A Patente -
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Telefonnr.: 06132/77-2463

Telefaxnr.: 06132/77-4377

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Blatt Nr. 2.....

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

MORSCHHÄUSER, Gerd
Obere Muhl 9

55218 Ingelheim

Diese Person ist:
- [ ] nur Anmelder
- [x] Anmelder und Erfinder
- [ ] nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: [ ] alle Bestimmungsstaaten [ ] alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika [x] nur die Vereinigten Staaten von Amerika [ ] die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

PIEPER, Michael Paul
Selztalstr. 108
55218 Ingelheim

Diese Person ist:
- [ ] nur Anmelder
- [x] Anmelder und Erfinder
- [ ] nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: [ ] alle Bestimmungsstaaten [ ] alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika [x] nur die Vereinigten Staaten von Amerika [ ] die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

POHL, Gerald
Akazienweg 12
88400 Biberach

Diese Person ist:
- [ ] nur Anmelder
- [x] Anmelder und Erfinder
- [ ] nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: [ ] alle Bestimmungsstaaten [ ] alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika [x] nur die Vereinigten Staaten von Amerika [ ] die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

REICHL, Richard
Im Hippel 55
55435 Gau-Algesheim

Diese Person ist:
- [ ] nur Anmelder
- [x] Anmelder und Erfinder
- [ ] nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: [ ] alle Bestimmungsstaaten [ ] alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika [x] nur die Vereinigten Staaten von Amerika [ ] die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

[x] Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Blatt Nr. .3.....

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

SPECK, Georg
In der Bitz 10
55218 Ingelheim am Rhein

Diese Person ist:
- [ ] nur Anmelder
- [x] Anmelder und Erfinder
- [ ] nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: [ ] alle Bestimmungsstaaten [ ] alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika [x] nur die Vereinigten Staaten von Amerika [ ] die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

BANHOLZER, Rolf
Pfullinger Str. 55
70597 Stuttgart

Diese Person ist:
- [ ] nur Anmelder
- [x] Anmelder und Erfinder
- [ ] nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*: DE

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*: DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: [ ] alle Bestimmungsstaaten [ ] alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika [x] nur die Vereinigten Staaten von Amerika [ ] die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:
- [ ] nur Anmelder
- [ ] Anmelder und Erfinder
- [ ] nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: [ ] alle Bestimmungsstaaten [ ] alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika [ ] nur die Vereinigten Staaten von Amerika [ ] die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:
- [ ] nur Anmelder
- [ ] Anmelder und Erfinder
- [ ] nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit *(Staat)*:

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: [ ] alle Bestimmungsstaaten [ ] alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika [ ] nur die Vereinigten Staaten von Amerika [ ] die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

[ ] Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN *Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.*

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

☐ AP **ARIPO-Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist

☒ EA **Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist

☒ EP **Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, CH &LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist

☒ OA **OAPI-Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)* .....

Nationales Patent *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):*

☒ AE Vereinigte Arabische Emirate	☒ GH Ghana	☒ MX Mexiko .....
☒ AG Antigua und Barbuda	☒ GM Gambia	☒ MZ Mosambik
☒ AL Albanien	☒ HR Kroatien	☒ NO Norwegen
☒ AM Armenien	☒ HU Ungarn	☒ NZ Neuseeland .....
☒ AT Österreich	☒ ID Indonesien	☒ PL Polen .....
☒ AU Australien	☒ IL Israel	☒ PT Portugal .....
☒ AZ Aserbaidschan	☒ IN Indien	☒ RO Rumänien
☒ BA Bosnien-Herzegovina	☒ IS Island	☒ RU Russische Föderation .....
☒ BB Barbados	☒ JP Japan	.....
☒ BG Bulgarien	☒ KE Kenia	☒ SD Sudan
☒ BR Brazilien	☒ KG Kirgisistan	☒ SE Schweden
☒ BY Belarus	☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea	☒ SG Singapur
☒ BZ Belize		☒ SI Slowenien .....
☒ CA Kanada	☒ KR Republik Korea	☒ SK Slowakei .....
☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein	☒ KZ Kasachstan	☒ SL Sierra Leone .....
☒ CN China	☒ LC Saint Lucia	☒ TJ Tadschikistan .....
☒ CO Kolumbien	☒ LK Sri Lanka	☒ TM Turkmenistan .....
☒ CR Costa Rica	☒ LR Liberia	☒ TR Türkei .....
☒ CU Kuba	☒ LS Lesotho	☒ TT Trinidad und Tobago .....
☒ CZ Tschechische Republik	☒ LT Litauen	.....
☒ DE Deutschland	☒ LU Luxemburg	☒ TZ Vereinigte Republik Tansania
☒ DK Dänemark	☒ LV Lettland	☒ UA Ukraine .....
☒ DM Dominica	☒ MA Marokko	☒ UG Uganda .....
☒ DZ Algerien	☒ MD Republik Moldau	☒ US Vereinigte Staaten von Amerika ..
☒ EC Ecuador	.....	.....
☒ EE Estland	☒ MG Madagaskar	☒ UZ Usbekistan .....
☒ ES Spanien	☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	☒ VN Vietnam .....
☒ FI Finnland		☒ YU Jugoslawien .....
☒ GB Vereinigtes Königreich	☒ MN Mongolei	☒ ZA Südafrika .....
☒ GD Grenada	☒ MW Malawi	☒ ZW Simbabwe .....
☒ GE Georgien		

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

☒ PH .Philippinen	☐	☐ .....
☐	☐	☐ .....

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. *(Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)*

Blatt Nr. ..5...

Zusatzfeld *Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so sollte dieses Blatt den Antrag nicht beigefügt werden.*

1. Wenn der Platz in einem Feld nicht für alle Angaben ausreicht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. ..." [Nummer des Feldes angeben] und machen die Angaben entsprechend der in dem Feld, in dem der Platz nicht ausreicht, vorgeschriebenen Art und Weise, ausbesondere:

(i) Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein "Fortsetzungsblatt" zur Verfügung steht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. III" und machen für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgeschriebenen Angaben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.

(ii) Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "alle im Zusatzfeld angegebenen Staaten" angekreuzt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Anmelders oder die Namen der Anmelder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, euroasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Anmelder ist.

(iii) Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungsstaaten oder für die Vereinigten Staaten von Amerika als Erfinder benannt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Erfinders oder die Namen der Erfinder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, euroasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Erfinder ist.

(iv) Wenn zusätzlich zu dem Anwalt oder den Anwälten, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Anwälte bestellt sind: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. IV" und machen für jeden weiteren Anwalt die entsprechenden, in Feld Nr. IV vorgeschriebenen Angaben.

(v) Wenn in Feld Nr. V bei einem Staat (oder bei OAPI) die Angabe "Zusatzpatent" oder "Zusatzzertifikat," oder wenn in Feld Nr. V bei den Vereinigten Staaten von Amerika die Angabe "Fortsetzung" oder "Teilfortsetzung" hinzugefügt wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. V" und geben den Namen des betreffenden Staats (oder OAPI) an und nach dem Namen jedes solchen Staats (oder OAPI) das Aktenzeichen des Hauptschutzrechts oder der Hauptschutzrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptschutzrechts oder der Einreichung der Hauptschutzrechtsanmeldung.

(vi) Wenn in Feld Nr. VI die Priorität von mehr als drei früheren Anmeldungen beansprucht wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und machen für jede weitere frühere Anmeldung die entsprechenden, in Feld Nr. VI vorgeschriebenen Angaben.

(vii) Wenn in Feld Nr. VI die frühere Anmeldung eine ARIPO Anmeldung ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und geben, unter Angabe der Nummer der Zeile, in der die die frühere Anmeldung betreffenden Angaben gemacht sind, mindestens einen Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder ein Mitglied der Welthandelsorganisation (WTO) (das nicht Mitgliedstaat der Verbandsübereinkunft ist) an, und für dasselbe die frühere Anmeldung erfolgte.

2. Wenn, im Hinblick auf die Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen in Feld Nr. V, der Anmelder Staaten von dieser Erklärung ausnehmen möchte: In diesem Fall schreiben Sie "Bestimmung(en), die von der Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen ausgenommen ist(sind)" und geben den Namen oder den Zweibuchstaben-Code jedes so ausgeschlossenen Staates an.

3. Wenn der Anmelder für bestimmte Bestimmungsstaat die Vorteile nationaler Vorschriften betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit in Anspruch nimmt: In diesem Fall schreiben Sie "Erklärung betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit" und geben im folgenden die entsprechende Erklärung ab.

Fortsetzung von Feld IX:

Helmut MEISSNER — Gerd MORSCHHÄUSER

Michael-Paul PIEPER — Gerald POHL

Richard REICHL — Georg SPECK

Rolf BANHOLZER

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung *(Tag/Monat/Jahr)*	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 14. Oktober 2000	P 100 50 994.0	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln *(nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)*:

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

** Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde.* .....

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) *(falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)*:

ISA / .....

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche *(falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von Ihr durchgeführt worden ist)*:

Datum *(Tag/Monat/Jahr)* Aktenzeichen Staat *(oder regionales Amt)*

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen *(Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an)*: Anzahl der Erklärungen

☐	Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :	
☐	Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :	
☐	Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :	
☐	Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :	
☐	Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit :	

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) die folgende Anzahl an Blättern Papier:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	: 7
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil)	: 32
Ansprüche	: 6
Zusammenfassung	: 1
Zeichnungen	:
Teilanzahl	: 46
Sequenzprotokollteil der Beschreibung *(Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird)*	:
Gesamtanzahl	: 46

(b) Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerlesbarer Form eingereicht

(i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801(a)(i))

(ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801(a)(ii))

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist *(zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) in der rechten Spalte angeben)*: .....

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei *(kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)* — **Anzahl**

1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung : 1
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): ..... :
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :
6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: ..... : 1
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: ..... :
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :
9. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige))
   - (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13*ter* (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
   - (ii) ☐ *(nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurde)* zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13*ter* :
   - (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind) :
10. ☐ Sonstige *(einzeln aufführen)*: ..... :

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

i.V. i.A.

Dr.Weymann Dr. Fuchs

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:
2. Zeichnungen: ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:
5. Internationale Recherchenbehörde *(falls zwei oder mehr zuständig sind)*: ISA /
6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

39

Dieses Blatt ist nicht Teil und zählt nicht als Blatt der internationalen Anmeldung.

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag

Von Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Eingangsstempel des Anmeldeamts

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1151-PCT

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

BERECHNUNG DER VORGESCHRIEBENEN GEBÜHREN

1. ÜBERMITTLUNGSGEBÜHR . . . . . 102 [T]
2. RECHERCHENGEBÜHR . . . . . 945 [S]

   Die internationale Recherche ist durchzuführen von _____

   (Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig, ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll.)

3. INTERNATIONALE GEBÜHR

   Grundgebühr

   Soweit Punkt (b) von Feld Nr. IX Anwendung findet, Teilanzahl an Blättern
   Soweit Punkt (b) von Feld Nr. IX keine Anwendung findet, Gesamtanzahl an Blättern } 46

   [b1] die ersten 30 Blätter . . . . . 409 [b1]

   [b2] 16 (Anzahl der Blätter über 30) x 9 (Zusatzgebühr) = 144 [b2]

   [b3] zusätzliche Komponente (nur falls der Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerlesbarer Form nach Abschnitt 801(a)(i), oder sowohl in dieser Form als auch auf Papier nach Abschnitt 801(a)(ii) eingereicht wird):

   400 x _____ (Zusatzgebühr) = _____ [b3]

   Addieren Sie die in Feld b1, b2 und b3 eingetragenen Beträge und tragen Sie die Summe in Feld B ein . . . . . 553 [B]

   Bestimmungsgebühren

   Die internationale Anmeldung enthält 89 Bestimmungen.

   6 (Anzahl der zu zahlenden Bestimmungsgebühren *(maximal 6)*) x 88 (Bestimmungsgebühr) = 528 [D]

   Addieren Sie die in Feld B und D eingetragenen Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein . . . . . 1081 [I]

   ((Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der internationalen Gebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld I einzutragende Gesamtbetrag 25% der Summe der in Feld B und D eingetragenen Beträge.)

4. GEBÜHR FÜR PRIORITÄTSBELEG *(ggf)* . . . . . [P]
5. GESAMTBETRAG DER ZU ZAHLENDEN GEBÜHREN . . . . . 2128 €

   Addieren Sie die in Feldern T, S, I und P eingetragenen Beträge, und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein — INSGESAMT

☐ Die Bestimmungsgebühren werden jetzt noch nicht gezahlt.

ZAHLUNGSWEISE

☒ Abbuchungsauftrag (siehe unten) ☐ Postanweisung ☐ Barzahlung ☐ Kupons

☐ Scheck ☐ Bankwechsel ☐ Gebührenmarken ☐ Sonstige *(einzeln angeben)*:

ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSAUFTRAG

(diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

☐ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.

☐ *(dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften des Anmeldeamts über laufende Konten dieses Verfahren erlauben)* Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

☐ Ermächtigung, die Gebühr für die Ausstellung des Prioritätsbeleges abzubuchen.

Anmeldeamt: RO/ EP

Kontonummer: 2800.0140

Datum: 27. September 2001

Name: Boehringer Ingelheim GmbH

Unterschrift: [signature] Dr. Weinmann — I.A. [signature] Dr. Fuchs

Siehe Anmerkungen zum Blatt für die Gebührenberechnung

WO 02/32899
PCT/EP01/11226

YO

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
-A Patente-
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang B Patente
- 6. Mai 2002
SB | gesehen | erledigt

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

Date of mailing (day/month/year) 25 April 2002 (25.04.02)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1151-PCT	IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP01/11226	28 September 2001 (28.09.01)	14 October 2000 (14.10.00)

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

   KP,KR,US

   In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

   AE,AG,AL,AM,AP,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EA,EC, EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA, MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OA,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,

   The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on

   25 April 2002 (25.04.02) under No. WO 02/32899

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into national phase

   The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of the designated Office. For further details, see PCT Gazette No.44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

   In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits(20,21,30 or 31 months , or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette, the PCT Newsletter and the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   For filing a demand for international preliminary examination, see the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Only an an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II.)

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.91.11

41

Continuation of Form PCT/IB/308

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

Date of mailing (day/month/year) 25 April 2002 (25.04.02)	IMPORTANT NOTICE
Applicant's or agent's file reference Case 1/1151-PCT	International application No. PCT/EP01/11226

The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.

Eingang CD Patents
24. Juni 2002
gesehen | erledigt
PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
-A Patente-
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

Date of mailing (day/month/year) 12 June 2002 (12.06.02)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1151-PCT	IMPORTANT INFORMATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP01/11226	28 September 2001 (28.09.01)	14 October 2000 (14.10.00)

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

   EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR
   National :AU,BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,NZ,PL,RO,RU,SE,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

   AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW
   EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
   OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
   National :AE,AG,AL,AM,AT,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE, ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG, MK,MW,MX,MZ,PH,PT,SD,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing , if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

   Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

   The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: A.ZOLTANSKI Telephone No. (41-22) 338.83.38

V3

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/ EP

PCT

KAPITEL II

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben).

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
		Case 1/1151-PCT
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	(Frühester) Prioritätstag *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP 01/11226	28. September 2001	14. Oktober 2000
Bezeichnung der Erfindung Neue als Arzneimittel einsetzbare Anticholinergika sowie Verfahren zu deren Herstellung		

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein DE	Telefonnr.: 06132-77 2463 Telefaxnr.: 06132-77 4377 Fernschreibnr.: Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*	
MEISSNER, Helmut Hallgartenerstr. 9 55218 Ingelheim DE	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*	
MORSCHHÄUSER, Gerd Rissegger Steige 97 88400 Biberach DE	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

UX

Blatt Nr. ...2...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/11226

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staates anzugeben.)*

PIEPER, Michael Paul
Waldstr. 20
55411 Bingen
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staates anzugeben.)*

POHL, Gerald
Akazienweg 12
88400 Biberach
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staates anzugeben.)*

REICHL, Richard
Im Hippel 55
55435 Gau-Algesheim
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staates anzugeben.)*

SPECK, Georg
In der Bitz 10
55218 Ingelheim
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

☒ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

XJ

Blatt Nr. ...3...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/11226

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

BANHOLZER, Rolf
Pfullinger Str. 55
70597 Stuttgart
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):

☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

V6

Blatt Nr. ..4...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/11226

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

und ☐ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.

☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.

☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*	Telefonnr.:
	Telefaxnr.:
	Fernschreibnr.:
	Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ *Zustellanschrift:* Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage

☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung

der Beschreibung ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit Begleitschreiben)
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

aufgenommen wird.

2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.

3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)*

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: Deutsch ;

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten *(das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)*

mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

47

Blatt Nr. ..5...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/11226

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:			Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen	
			erhalten	nicht erhalten
1. Übersetzung der internationalen Anmeldung	:	Blätter	☐	☐
2. Änderungen nach Artikel 34	:	Blätter	☐	☐
3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19	:	Blätter	☐	☐
4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19	:	Blätter	☐	☐
5. Begleitschreiben	:	Blätter	☐	☐
6. Sonstige *(einzeln aufführen)*	:	Blätter	☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
6. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form
7. ☐ sonstige *(einzeln aufführen)*:

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

ppa. i.V.

Dr. Kompter Dr.Weymann

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:
2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:
3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung. ☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet
4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.
5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

48

KAPITEL II

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Internationales Aktenzeichen	PCT/EP 01/11226
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	Case 1/1151-PCT

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Eingangsstempel der IPEA

Anmelder
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren

1. Gebühr für die vorläufige Prüfung	1.530	P
2. Bearbeitungsgebühr *(Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.)*	159	H
3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein	1.689 €	INSGESAMT

Zahlungsart

- [x] Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)
- [ ] Scheck
- [ ] Postanweisung
- [ ] Bankwechsel
- [ ] Barzahlung
- [ ] Gebührenmarken
- [ ] Kupons
- [ ] Sonstige *(einzeln angeben):*

ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSAUFTRAG
(diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

- [x] Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.
- [x] *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben)* Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

IPEA/ EP

Kontonummer: 2800.0140

Datum: 28. März 2002

Name: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH

Unterschrift: i.V. Dr. Kompter i.V. Dr. Weymann

Siehe Anmerkungen zum Blatt für die Gebührenberechnung

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Bingerstr. 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang B Patente
18. April 2002
SB | gesehen | erledigt

MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE

(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)

Absendedatum (*Tag/Monat/Jahr*) 17. 04. 02

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1151-PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (*Tag/Monat/Jahr*)	Prioritätsdatum (*Tag/Monat/Jahr*)
PCT/EP 01/11226	28/09/2001	14/10/2000

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

   30/03/2002

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

   [X] dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).

   [ ] dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).

   [ ] dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. [ ] ACHTUNG: Das Eingangsdatum liegt NACH dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt die im Antrag erfolgte Auswahl von Vertragsstaaten nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase bis zu 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)). Daher müssen die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 22) vorgenommen werden. Nähere Einzelheiten sind dem *PCT-Leitfaden für Anmelder*, BAND II zu entnehmen.

   [ ] *(falls zutreffend)* Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am _____ per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	AIMALE MURILLO J Tel. (+49-89) 2399-8059

EUROPÄISCHES PATENTAMT · EUROPEAN PATENT OFFICE · OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Bingerstr. 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents
01. Okt. 2002

SB	gesehen	erledigt
WY		

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	30.09.2002
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts: Case 1/1151-PCT	WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP01/11226	28/09/2001	14/10/2000

Anmelder
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.

2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.

3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amts wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. **ERINNERUNG**

   Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

   Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

   Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

   Über die Entscheidung, ob die beanspruchte Erfindung patentfähig ist oder nicht, kann jedes ausgewählte Amt Kriterien aufstellen, die zusätzlich zu oder abweichend von denen sind, die dem internationalen vorläufigen Prüfungsbericht zugrundeliegen (siehe Artikel 27 (5), 33 (5)). Zusätzliche Kriterien können z.B. einschließen: Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Ferro Vasconcelos, M Tel. +49 89 2399-7905

57

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1151-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11226	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 28/09/2001	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Tag)* 14/10/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D451/10		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

   ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

   Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

   - I ☒ Grundlage des Berichts
   - II ☐ Priorität
   - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
   - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
   - V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
   - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
   - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
   - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 30/03/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30.09.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Friebel, F Tel. Nr. +49 89 2399 8552

J2

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11226

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-32 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-11 eingegangen am 07/08/2002 mit Schreiben vom 05/08/2002

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11226

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen;sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja:	Ansprüche	1-11
	Nein:	Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja:	Ansprüche	1-11
	Nein:	Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja:	Ansprüche	1-11
	Nein:	Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

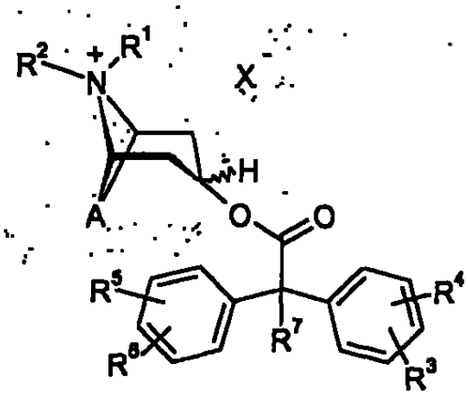
Punkt V:

Gegenstand der Anmeldung sind Anticholinergika, die sich ableiten vom Dehydrotropin bzw. Scopin. Wesentlich ist dabei neben dem bicyclischen Aminoalkohol der über die C-3 Hydroxygruppe gebundene Diphenylessigsäurerest.

Um sich gegenüber dem im Intern.Recherchenbericht zitierten Stand der Technik abzugrenzen, hat die Anmelderin einerseits die Tropine gestrichen (siehe die eingeschränkte Definition der Teilstruktur A) und andererseits die Substituenten am alpha C-Atom des Diphenylessigsäurerestes präzisiert (siehe den Rest R^7); R^7 = Wasserstoff wurde gestrichen. Damit kommt dieser Teilstruktur jetzt auch eine wesentliche Bedeutung zu, was zudem durch die mit der Antwort auf den schriftl.Bescheid vorgelegten Test-Daten unterstrichen wird. Damit scheinen die im vorliegenden Fall beanspruchten Anticholinergika in nicht naheliegender Weise die gestellte Aufgabe, nämlich die Bereitstellung von Derivaten mit einem Wirkungsprofil, das die Herstellung von Arzneimitteln zur einmal täglichen Gabe erlaubt, zu erfüllen. Der Gegenstand der im Prüfungsverfahren vorgelegten Ansprüche erfüllt die Anforderungen der Art.33(2)(3) PCT.

Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



1

worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;

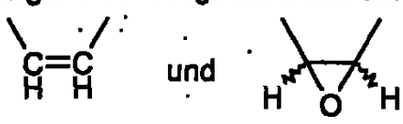
R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF_3 oder NO_2;

R^7 Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3, $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, -O-COMe, -O-COEt, $-O-COCF_3$, $-O-COCF_3$, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

2) Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß Anspruch 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat;

56

R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;

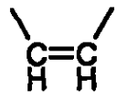
R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

R^7 Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF_3, oder Fluor, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus


und

;

X^- Bromid;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl;

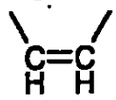
R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Chlor oder Fluor;

R^7 Methyl oder Fluor, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus


und

;

X^- Bromid;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor;

R^7 Methyl oder Fluor, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

5) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 als Arzneimittel.

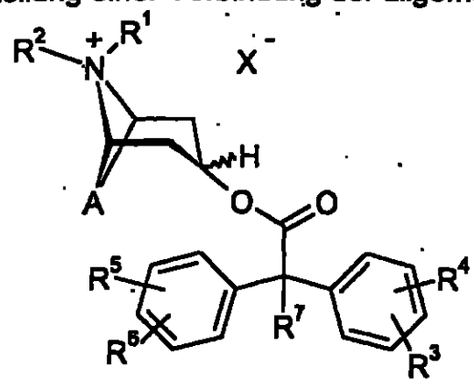
6) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Störungen, Spasmen im Gastrointestinaltrakt, Spasmen in harnableitenden Wegen und Menstruationsbeschwerden.

7) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD.

8) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

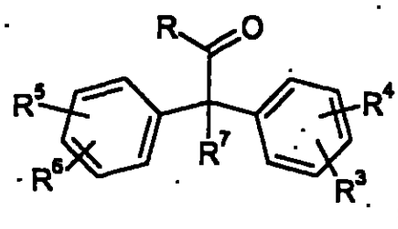
9) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Steroide.

10) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1



1

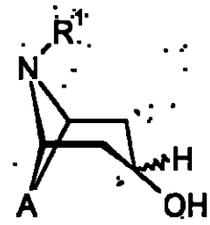
worin A, X^- und die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem ersten Schritt eine Verbindung der allgemeinen Formel 3



3

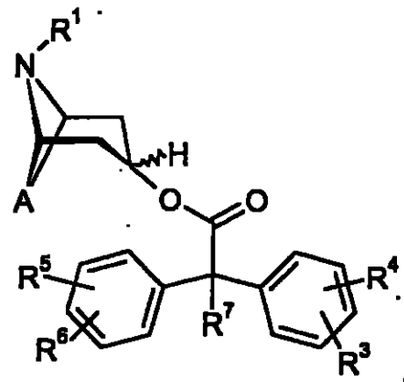
GEAENDERTES BLATT

worin die Reste R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können und R für Chlor oder einen C_1-C_4-Alkyloxy steht mit einer Verbindung der Formel 2



2

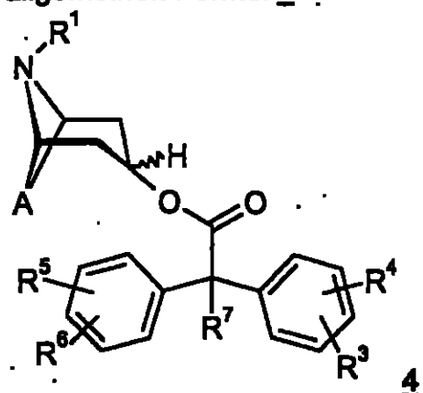
worin A und R^1 die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können zu einer Verbindung der Formel 4



4

worin A und die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können, umsetzt und diese anschließend durch Umsetzung mit einer Verbindung R^2-X, worin R^2 und X die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können zu einer Verbindung der Formel 1 quarternisiert.

11) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4



4

worin A und die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können.

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim Pharma KG · 55216 Ingelheim am Rhein

Europäisches Patentamt
D-80298 München

Boehringer Ingelheim
Pharma KG

A Patente

05 August 2002

Internationale Patentanmeldung Nr.: PCT/EP01/11226
Anmelder: Boehringer Ingelheim Pharma KG
Unser Zeichen: Case 1/1151

Our reference
Wy/Zl 1/1151

Dr. Markus Weymann
Phone +49/61 32/77-24 63
Fax +49/61 32/77-43 77

Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany
Phone +49/61 32/77-0
Fax +49/61 32/72-0
www.boehringer-ingelheim.com

Auf die Mitteilung nach Regel 66 PCT vom 10. Juni 2002:

Die Anmelderin reicht in der Anlage neue Ansprüche 1-11 zu den Akten, die dem weiteren Prüfungsverfahren als Formulierungsvorschlag zugrunde gelegt werden sollen.

Der ursprüngliche Hauptanspruch wurde gestrichen. Die hiermit vorgelegten Ansprüche 1 bis 4 basieren auf den ursprünglich eingereichten Ansprüchen 2 bis 5, wurden allerdings wie folgt beschränkt. Die Gruppe A kann nunmehr lediglich für eine Vinylen- oder Ethylenoxid-Brücke stehen, die Bedeutung R7 = Wasserstoff wurde gestrichen.
Die Ansprüche 5, 6 und 8-11 entsprechen inhaltlich den ursprünglichen Ansprüchen 6, 8 und 9-12. Anspruch 7 zielt auf bevorzugte Indikationen, in denen die erfindungsgemäßen Verbindungen zum Einsatz gelangen können. Der wegen mangelnder Klarheit beanstandete ursprüngliche Anspruch 7 wurde gestrichen.

Nach Auffassung der Anmelderin genügen die hiermit vorgelegten Patentansprüche gegenüber den seitens der Prüfungsstelle genannten Entgegenhaltungen D1 bis D8 dem Erfordernis des Art. 33(2) PCT.

Ferner erfüllt die vorliegende Erfindung die Kriterien des Art. 33(3) PCT. Die Anmelderin begründet ihre diesbezügliche Einschätzung wie folgt. Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Anticholinergika bereitzustellen, die aufgrund ihres Wirkungsprofils die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels erlauben (vgl. Beschreibung S. 2, Zeilen 22-24). Die einmal tägliche Applikation eines Wirkstoffs ist besonders wünschenswert, da der Patient sich dadurch relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments gewöhnen kann. Für den Erfolg

Board
Ulrich Pitkamin
(Chairman)

Seat Ingelheim am Rhein
Commercial Register
Bingen HR A 2206

Deutsche Bank AG
BLZ 550 700 40
Account No. 0110 320

einer Langzeittherapie ist diese "compliance" des Patienten von mitentscheidender Bedeutung.

Nächstliegender Stand der Technik ist nach Auffassung der Anmelderin die WO 92/16528 (D1).
Die D1 offenbart ebenfalls Anticholinergika, die in den der vorliegenden Erfindung zugrunde liegenden medizinischen Anwendungsbereichen zum Einsatz gelangen können. Anders als die erfindungsgemäß beanspruchten Verbindungen sind die in der D1 offenbarten Strukturen jedoch nicht zur einmal täglichen Applikation geeignet.

In der Anlage reicht die Anmelderin experimentelle Daten zu den Akten, die die protektive Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung Beispiel 1 im Kallos-Pagel Modell verdeutlichen. Danach fällt die protektive Wirkung der Verbindung Beispiel 1 nach etwa 24 Stunden auf einen Wert von ca. 30% ab.

Die zu Beispiel 1 strukturell ähnlichen Verbindungen aus D1 (Tabelle II, Beispiele 5 und 10) weisen dagegen bei gleicher Konzentration im gleichen Experiment nach etwa 20 Stunden (und länger) noch eine 100%-ige protektive Wirkung auf.
Diese außerordentlich lange Wirkdauer läßt die Stand der Technik Verbindungen für eine einmal tägliche Applikation als nachhaltig ungeeignet erscheinen. Die wiederholte Applikation einer Verbindung zu einem Zeitpunkt, an dem sie nach erster Gabe noch immer ihre volle therapeutische Wirksamkeit entfaltet, kann für den Patienten aufgrund der möglicherweise unkontrollierten Verstärkung der Wirkung zu unerwünschten oder gar schädlichen Nebenwirkungen führen.

Im o.g. Bescheid wurde explizit auf Beispiel 11 (Tabelle II) der D1 verwiesen. Dieser Verweis erfolgte nicht im Rahmen eines Einwands der mangelnden erfinderischen Tätigkeit. Dennoch nahm die Anmelderin diesen Verweis zum Anlaß, um auch diese durch die D1 offenbarte Verbindung im Kallos-Pagel Modell zu untersuchen (siehe Anlage). Insofern die genannte Verbindung bereits nach etwa 12 Stunden keinerlei Wirksamkeit mehr aufweist, ist sie für eine einmal tägliche Applikation, die eine etwa doppelt solange Wirkdauer erfordert, ebenfalls nicht geeignet.

Im Lichte der oben genannten experimentellen Befunde, vermag es die D1 nicht, dem Fachmann die Lehre der vorliegenden Erfindung in nahelegender Weise zu vermitteln.

Boehringer Ingelheim

Es wird gebeten, die Prüfung der hiermit vorgelegten neuen Patentansprüche unter Berücksichtigung der vorgetragenen Argumente fortzusetzen.

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

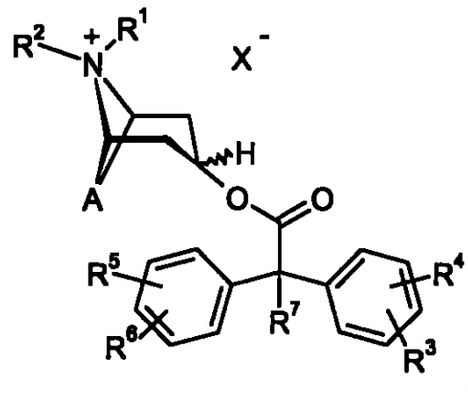
i.V. i.V.

Dr. Fuchs Dr. Weymann

Anlagen: experimentelle Daten
neue Ansprüche (dreifach)

Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



1

worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

und ;

X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;

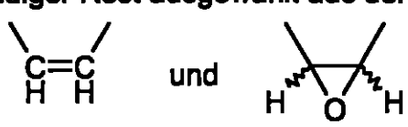
R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF_3 oder NO_2;

R^7 Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3, $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, -O-COMe, -O-COEt, $-O-COCF_3$, $-O-COCF_3$, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

2) Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß Anspruch 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



und ;

X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;

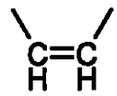
R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

R^7 Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF_3, oder Fluor, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



und

;

X^- Bromid;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl;

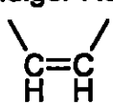
R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Chlor oder Fluor;

R^7 Methyl oder Fluor, bedeuten,

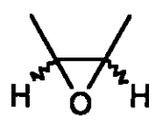
gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



und



;

X^- Bromid;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl;

R^3, R^4, R^5 und R^6, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor;

R^7 Methyl oder Fluor, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

5) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 als Arzneimittel.

6X

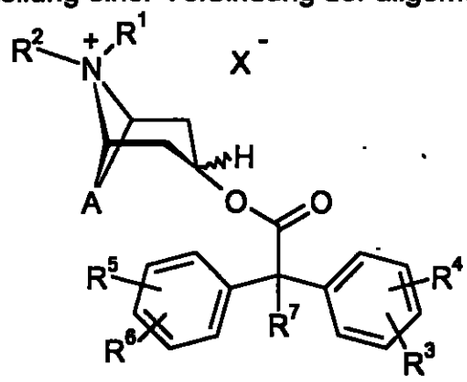
6) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Störungen, Spasmen im Gastrointestinaltrakt, Spasmen in harnableitenden Wegen und Menstruationsbeschwerden.

7) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD.

8) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

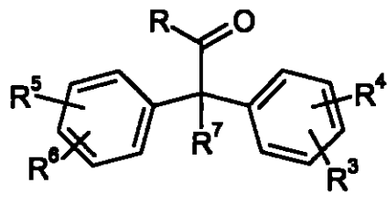
9) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Steroide.

10) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1



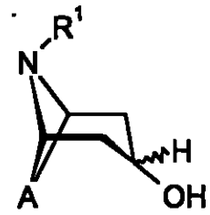
1

worin A, X^- und die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem ersten Schritt eine Verbindung der allgemeinen Formel 3



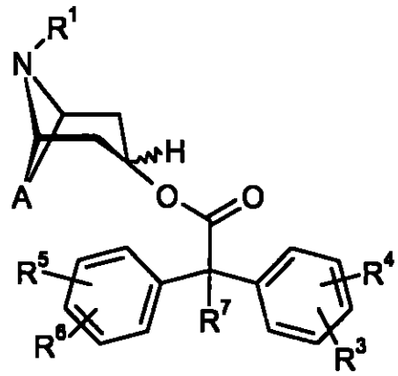
3

worin die Reste R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können und R für Chlor oder einen C_1-C_4-Alkyloxy steht mit einer Verbindung der Formel 2



2

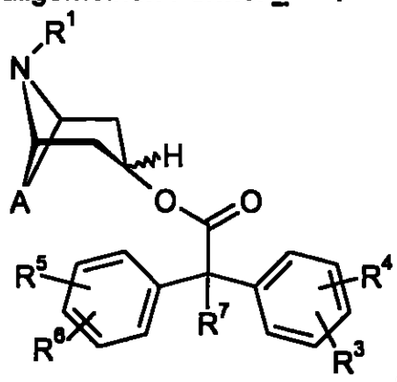
worin A und R^1 die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können zu einer Verbindung der Formel 4



4

worin A und die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können, umsetzt und diese anschließend durch Umsetzung mit einer Verbindung R^2-X, worin R^2 und X die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können zu einer Verbindung der Formel 1 quarternisiert.

11) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4



4

worin A und die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7, die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können.

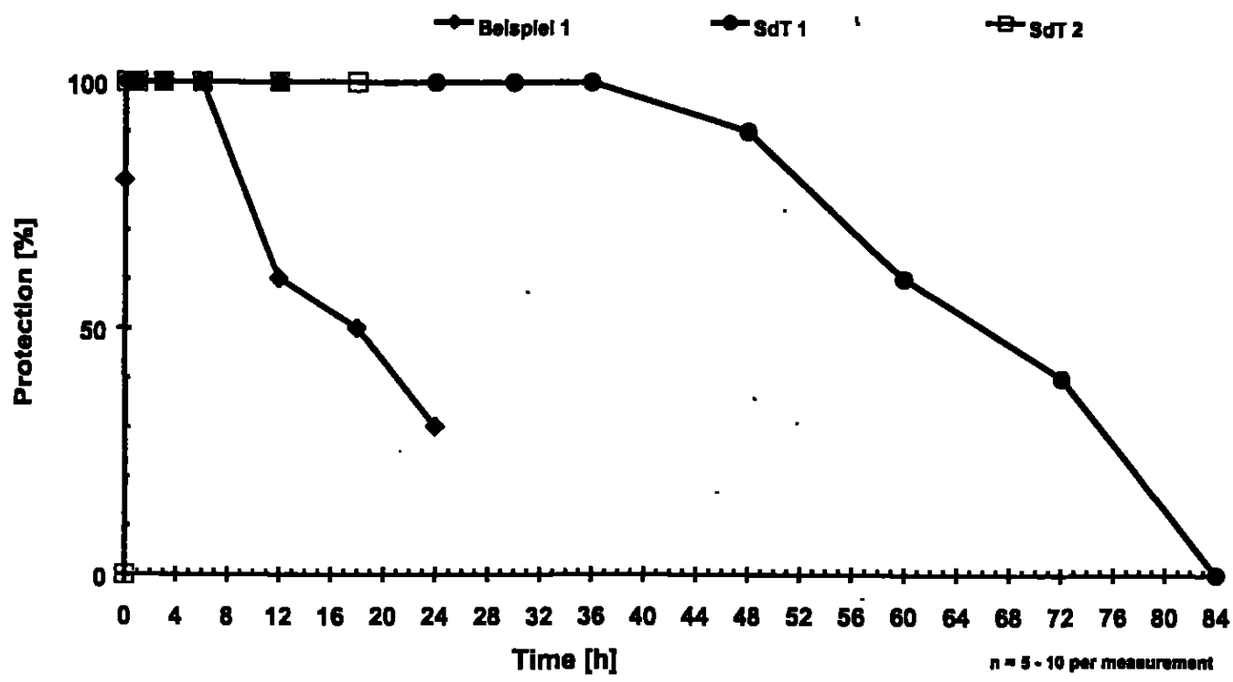
Anlage: experimentelle Daten:

Protektive Wirkung nach inhalativer Applikation wäßriger Lösungen gegen einen Acetylcholin-induzierten bronchospastischen Kollaps an wachen Meerschweinchen (Kallos-Pagel Modell)

Erläuterung:

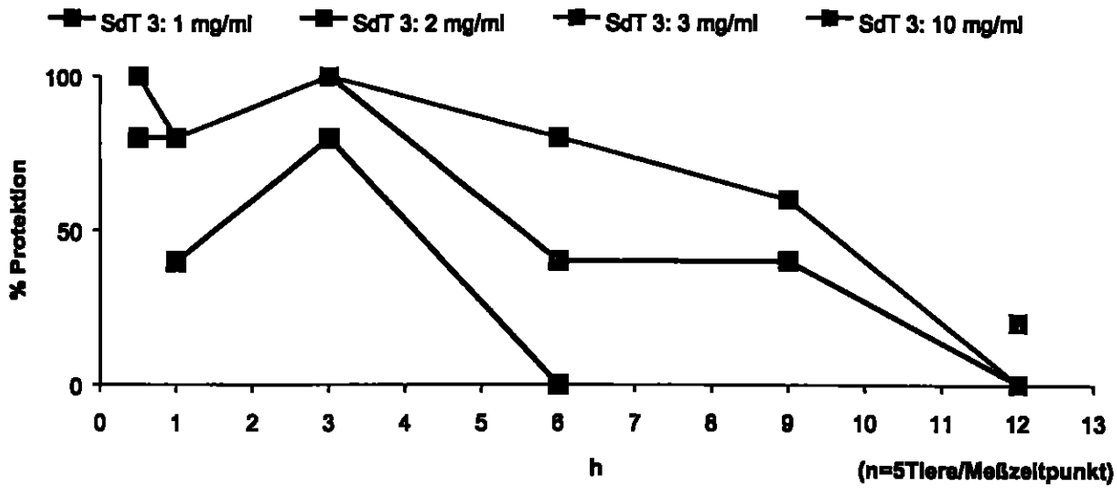
Beispiel 1	=	Beispiel 1 der vorliegenden Patentanmeldung;
SdT 1	=	WO 92/16528, Tabelle II, Beispiel 10;
SdT 2	=	WO 92/16528, Tabelle II, Beispiel 5;

Dosierung: alle Verbindungen wurden in einer Konzentration von 3 mg/ml appliziert;



Anlage: experimentelle Daten:

SdT 3 = WO 92/16528, Tabelle II, Beispiel 11;



PCT/EP01/11226

68 2

Eingang CD Patents
24. Juli 2002
PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
-A Patente-
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 12 July 2002 (12.07.02)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1151-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP01/11226	International filing date (day/month/year) 28 September 2001 (28.09.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
PIEPER, Michael, Paul Seiztalstr. 108 55218 Ingelheim Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
PIEPER, Michael, Paul Waldstr. 20 55411 Bingen Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer A.ZOLTANSKI Telephone No.: (41-22) 338.83.38

69

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1151-PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/11226	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 28/09/2001	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 14/10/2000
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

[X] Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Grundlage des Berichts**

   a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   [ ] Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

   b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

   [ ] in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

   [ ] zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   [ ] bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

   [ ] bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   [ ] Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

   [ ] Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. [ ] **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. [ ] **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [ ] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [ ] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

   [ ] wie vom Anmelder vorgeschlagen

   [ ] weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

   [ ] weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

   [X] keine der Abb.

70

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
-A Patente-
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 12 July 2002 (12.07.02)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1151-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP01/11226	International filing date (day/month/year) 28 September 2001 (28.09.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
MORSCHHÄUSER, Gerd Obere Muhl 9 55218 Ingelheim Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
MORSCHHÄUSER, Gerd Rissegger Steige 97 88400 Biberach Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

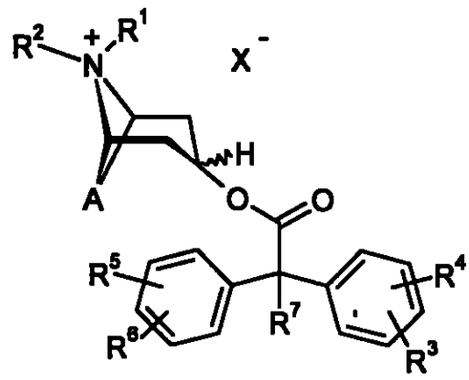
4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer A.ZOLTANSKI Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Nuevos agentes anticolinérgicos que se pueden emplear como medicamentos, así como procedimientos para su preparación

El presente invento se refiere a nuevos agentes anticolinérgicos de la fórmula general 1



1

en los que A, X^- y los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a procedimientos para su preparación, así como a su utilización como medicamentos.

Antecedentes del invento

Los agentes anticolinérgicos se pueden emplear en el caso de un gran número de enfermedades de un modo conveniente terapéuticamente. Se han de resaltar en este caso por ejemplo la terapia del asma o de la COPD (de Chronic Obstructive Pulmonary Disease = enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Para la terapia de estas enfermedades, mediante el documento de Solicitud de Patente Internacional WO 92/16528 se proponen agentes anticolinérgicos, que tienen un entramado fundamental de escopina, tropenol o también de tropina.

La misión en la que se basa el documento WO 92/16528 tiene como meta la puesta a disposición de compuestos activos como agentes anticolinérgicos, que están caracterizados por una actividad largamente persistente. Para la resolución del problema planteado por esta misión se divulgan por el mencionado documento WO 92/16528, entre otros, ésteres con ácido benzílico de escopina, tropenol o también tropina.

Para la terapia de enfermedades crónicas es con frecuencia deseable poner a disposición medicamentos con una duración más larga del efecto. Mediante esto se puede garantizar por regla general que se presente durante un período de tiempo más largo la concentración de la sustancia activa en el organismo, que es necesaria para

conseguir el efecto terapéutico, sin tener que llevar a cabo una toma repetida, demasiado frecuente, del medicamento. La aplicación de una sustancia activa a intervalos de tiempo más largos contribuye por lo demás en alto grado al bienestar del paciente. Es especialmente deseable la puesta a disposición de un medicamento, que se pueda emplear de modo terapéuticamente conveniente por aplicación en una sola vez por día (toma de una vez). Una aplicación que se efectúa una vez por día tiene la ventaja de que el paciente se puede habituar con relativa rapidez a la ingestión regular del medicamento en determinados momentos del día.

Con el fin de poder pasar a emplearse como medicamento aplicable una vez por día, han de establecerse requisitos especiales para la sustancia activa que se ha de aplicar. En primer lugar, la iniciación del efecto, que se desea después de la toma del medicamento, debería efectuarse con relativa rapidez, y en el caso ideal éste debería presentar una actividad lo más constante que sea posible a lo largo de un período de tiempo más largo que sigue a ello. Por otro lado, la duración del efecto del medicamento no debería sobrepasar esencialmente un período de tiempo de aproximadamente un día. En el caso ideal, una sustancia activa muestra un perfil de efectos de tal índole que se pueda controlar de manera deliberada la preparación de un medicamento aplicable una vez por día que contenga la sustancia activa en dosis terapéuticamente convenientes.

Se encontró que los ésteres con ácido benzílico de escopina, tropenol o también de tropina, divulgados en ese documento WO 92/16528, no satisfacen estos requisitos acrecentados y agudizados. Por causa de su duración del efecto extremadamente larga, que supera manifiestamente el período de tiempo precedentemente mencionado de aproximadamente un día, éstos no son utilizables terapéuticamente como toma en una vez por día.

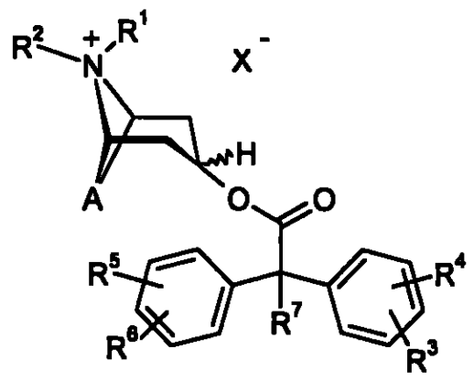
Por lo tanto, es misión del presente invento poner a disposición nuevos agentes anticolinérgicos, que por causa de su perfil de efecto permitan la preparación de un medicamento aplicable una vez por día. Es además misión del invento poner a disposición compuestos que estén caracterizados por una iniciación relativamente rápida del efecto. Por lo demás, es misión del invento poner a disposición compuestos, que después de una rápida iniciación del efecto, presenten una actividad lo más constante que sea posible durante un período de tiempo más largo a continuación de aquélla. Además, es misión del invento poner a disposición compuestos, cuya duración del efecto no supere esencialmente un período de tiempo de aproximadamente un día en el caso de dosificaciones que se puedan emplear de un modo terapéuticamente con-

veniente. Finalmente, es misión del invento poner a disposición compuestos que presenten un perfil de efecto que garantice una buena posibilidad de controlar el efecto terapéutico (es decir un pleno efecto terapéutico, sin ningún efecto colateral por acumulación de la sustancia en el organismo).

Descripción detallada del Invento

Sorprendentemente, se encontró que las misiones precedentemente mencionadas se pueden resolver mediante compuestos de la fórmula general 1, en los que el radical R^7 no ha de significar hidroxi.

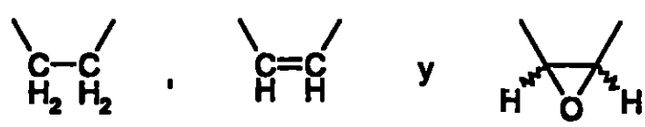
Correspondientemente, el presente invento tiene como meta compuestos de la fórmula general 1



1

en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



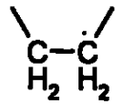
X^- significa un anión cargado negativamente una vez;

R^1 y R^2 significan alquilo C_1-C_4, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxi o halógeno;

R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alquiloxi C_1-C_4, hidroxi, CF_3, CN, NO_2 o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alquiloxi C_1-C_4, alquilen C_1-C_4-halógeno, halógeno-alquiloxi C_1-C_4, alquilen C_1-C_4-OH, CF_3, alquilen C_1-C_4-alquiloxi C_1-C_4, -O-CO-alquilo C_1-C_4, -O-CO-alquil C_1-C_4-halógeno, -O-$COCF_3$ o halógeno;

realizándose que

caso de que A represente 

R^1 y R^2 signifiquen metilo y

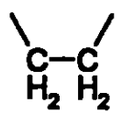
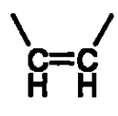
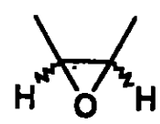
R^3, R^4, R^5 y R^6 representen hidrógeno,

R^7 no puede ser asimismo hidrógeno.

Son preferidos los compuestos de la fórmula general 1,

en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de

 ,  y  ;

X^- significa un anión cargado negativamente una vez, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro, metilsulfato, 4-toluenosulfonato y metanosulfonato, de modo preferido bromuro;

R^1 y R^2 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxi o fluoro, de modo preferido metilo sin sustituir;

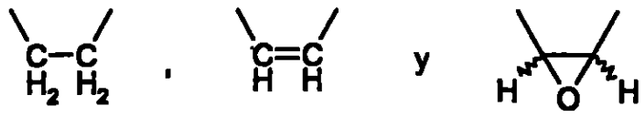
R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxi, fluoro, cloro, bromo, CN, CF_3 ó NO_2;

R^7 significa hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3, $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, -O-COMe, -O-COEt, $-O-COCF_3$, $-O-COCF_3$, fluoro, cloro o bromo.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula general 1,

en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



X^- significa un anión cargado negativamente una vez, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro y metanosulfonato, de modo preferido bromuro;

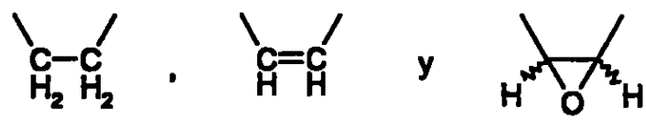
R^1 y R^2 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre metilo y etilo, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxi o fluoro, de modo preferido metilo sin sustituir;

R^3, R^4, R^5 y R^6, *iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi,* hidroxi, fluoro, cloro o bromo;

R^7 significa hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, CF_3 o fluoro.

Son preferidos conforme al invento los compuestos de la fórmula general 1, en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



X^- significa bromuro;

R^1 y R^2 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre metilo y etilo, de modo preferido metilo;

R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, metiloxi, cloro o fluoro;

R^7 significa hidrógeno, metilo o fluoro.

Son de importancia especial conforme al invento los compuestos de la fórmula general 1, en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de

X^- significa bromuro;

R^1 y R^2 iguales o diferentes, significan metilo o etilo, de modo preferido metilo;

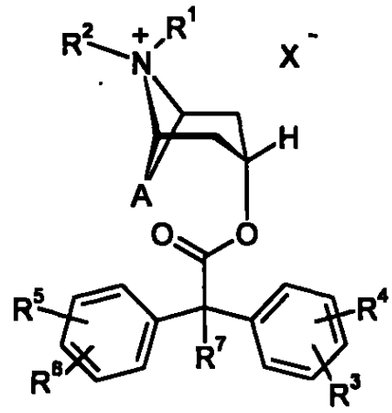
R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno o fluoro, de modo preferido hidrógeno;

R^7 significa hidrógeno, metilo o fluoro, de modo preferido metilo o fluoro, de modo especialmente preferido metilo.

Son objeto del invento los respectivos compuestos de la fórmula 1, eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos.

En los compuestos de la fórmula general 1 los radicales R^3, R^4, R^5 y R^6, siempre y cuando que no signifiquen hidrógeno, pueden estar dispuestos en cada caso en posición orto, meta o para con respecto a la unión con el grupo "-C-R^7-". Siempre y cuando que ninguno de los radicales R^3, R^4, R^5 y R^6 signifique hidrógeno, R^3 y R^5 están unidos de modo preferido en posición para, y R^4 y R^6 están unidos de modo preferido en posición orto o meta, de modo especialmente preferido en posición meta. Siempre y cuando que uno de los radicales R^3 y R^4 y uno de los radicales R^5 y R^6 signifiquen hidrógeno, el respectivo otro radical está unido de modo preferido en posición meta o para, de modo especialmente preferido en posición para. Siempre y cuando que ninguno de los radicales R^3, R^4, R^5 y R^6 signifique hidrógeno, conforme al invento son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula general 1, en los que los radicales R^3, R^4, R^5 y R^6 presentan los mismos significados.

Son de importancia especial conforme al invento los compuestos de la fórmula general 1, en los que el sustituyente éster situado junto al anillo bicíclico con nitrógeno está configurado como α. Estos compuestos corresponden a la fórmula general 1-α



1-α

Los siguientes compuestos presentan una importancia especial conforme al invento;

- metobromuro del éster de tropenol con ácido 2,2-difenil-propiónico;
- metobromuro del éster de escopina con ácido 2,2-difenil-propiónico;
- metobromuro del éster de escopina con ácido 2-fluoro-2,2-difenil-acético;
- metobromuro del éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-difenil-acético.

Como grupos alquilo, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta, se designan grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, se mencionan: metilo, etilo, propilo o butilo. Para la denominación de los grupos metilo, etilo, propilo o también butilo se utilizan eventualmente también las abreviaturas Me, Et, Prop ó Bu. Siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, las definiciones de propilo y butilo abarcan todas las formas isómeras concebibles de los respectivos radicales. Así, por ejemplo, propilo abarca n-propilo e iso-propilo, butilo abarca iso-butilo, sec.-butilo y terc.-butilo, etc.

Como grupos alquileno, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta, se designan puentes de alquilo bivalentes, ramificados y sin ramificar, con 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo se mencionan: metileno, etileno, propileno o butileno.

Como grupos alquilen-halógeno se designan, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta, puentes de alquilo bivalentes, ramificados y sin ramificar, con 1 a 4 átomos de carbono, que están sustituidos una vez, o dos o tres veces, de modo preferido una vez, con un halógeno. De modo correspondiente, se designan como grupos alquilen-OH, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta, puentes de alquilo bivalentes, ramificados y sin ramificar, con 1 a 4 átomos de carbono, que están sustituidos una vez, o dos o tres veces, de modo preferido una vez, con un hidroxi.

Como grupos alquiloxi se designan, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta, grupos alquilo ramificados y sin ramificar, con 1 a 4 átomos de carbono, que están unidos a través de un átomo de oxígeno. A modo de ejemplo, se mencio-

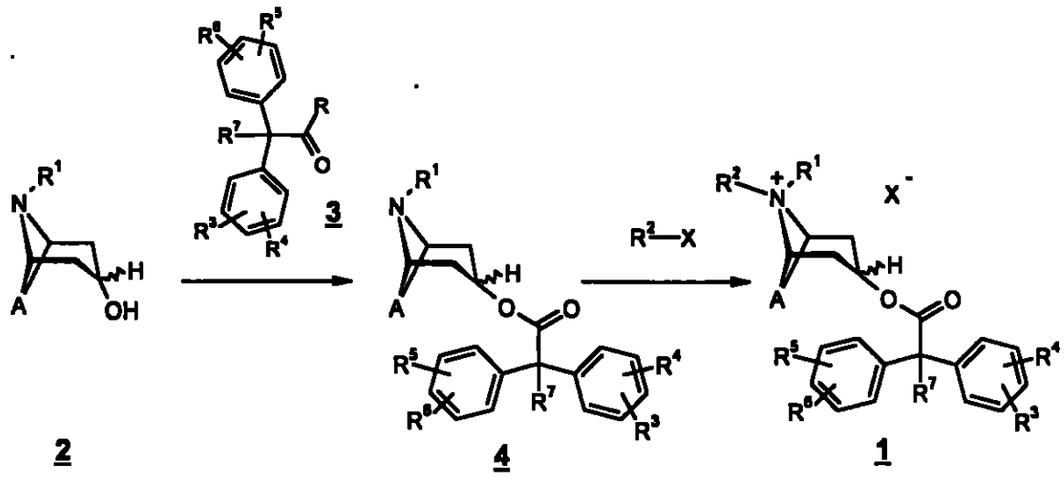
nan: metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi. Para la denominación de los grupos metiloxi, étiloxi, propiloxi o también butiloxi se utilizan eventualmente también las abreviaturas MeO, EtO, PropO ó BuO. Siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, las definiciones de propiloxi y butiloxi abarcan todas las formas isómeras concebibles de los respectivos radicales. Así, por ejemplo, propiloxi abarca n-propiloxi e iso-propiloxi, butiloxi abarca iso-butiloxi, sec.-butiloxi y terc.-butiloxi, etc. Eventualmente, dentro del marco del presente invento, en vez de la denominación alquiloxi, se utiliza también la denominación alcoxi. Para la denominación de los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o también butiloxi, pasan a utilizarse de modo correspondiente eventualmente también las expresiones metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

Como grupos alquilen-alquiloxi, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta, se designan puentes de alquilo bivalentes, ramificados y sin ramificar, con 1 a 4 átomos de carbono, que están sustituidos una vez, o dos o tres veces, de modo preferido una vez, con un grupo alquiloxi.

Como grupos O-CO-alquilo se designan, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta, grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono, que están unidos a través de un grupo de éster. En este caso, los grupos alquilo están unidos directamente al carbono de carbonilo del grupo de éster. De un modo análogo ha de entenderse la denominación de grupos -O-CO-alquil-halógeno. El grupo $-O-CO-CF^3$ representa trifluoroacetato.

Un halógeno representa, dentro del marco del presente invento, fluoro, cloro, bromo o yodo. Siempre y cuando que no se indique lo contrario, los fluoro y bromo se consideran como halógenos preferidos. El grupo CO designa un grupo carbonilo.

La preparación de los compuestos conformes al invento se puede efectuar, tal seguidamente se explica, en parte por analogía a modos de proceder ya conocidos en el estado de la técnica (Esquema 1). Los derivados de ácidos carboxílicos de la fórmula 3 son conocidos en el estado de la técnica o se pueden obtener de acuerdo con procedimientos de síntesis conocidos en el estado de la técnica. Si se conocen en el estado de la técnica solamente ácidos carboxílicos apropiadamente sustituidos, los compuestos de la fórmula 3 se pueden obtener también directamente a partir de éstos mediante esterificación, catalizada por un ácido o una base, con los correspondientes alcoholes, o mediante halogenación con los correspondientes reactivos de halogenación.



Esquema 1:

Partiendo de los compuestos de la fórmula 2, el acceso a los ésteres de la fórmula general 4 se consigue por reacción con los derivados de ácidos carboxílicos de la fórmula 3, en los que R representa por ejemplo cloro o un radical alquiloxi C_1-C_4. En el caso de que R sea igual a alquiloxi C_1-C_4, esta reacción se puede llevar a cabo por ejemplo en una masa fundida de sodio a una temperatura elevada, de modo preferido a aproximadamente 50-150°C, de modo especialmente preferido a aproximadamente 90-100°C a una presión baja, de modo preferido a una situada por debajo de 500 mbar, de modo especialmente a una situada por debajo de 75 mbar. Alternativamente a ello, en vez de los derivados 3, en los que R significa alquiloxi C_1-C_4, se pueden emplear también los correspondientes cloruros de ácidos (en los que R es igual a Cl).

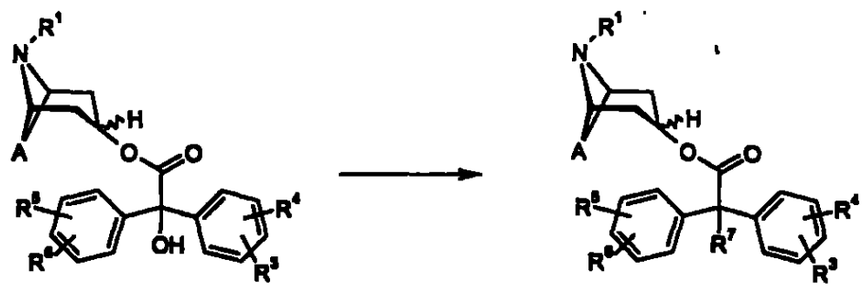
Los compuestos de la fórmula 4, así obtenidos, se pueden transformar en los compuestos dianas de la fórmula 1, por reacción con los compuestos R^2-X, en los que R^2 y X pueden tener los significados precedentemente mencionados. También la realización de esta etapa de síntesis puede efectuarse por analogía a los ejemplos de síntesis divulgados en el documento WO 92/16528.

Alternativamente al modo de proceder representado en el Esquema 1 para la síntesis de los compuestos de la fórmula 4, los derivados 4, en los que el anillo bicíclico con nitrógeno representa un derivado de escopina, se pueden obtener por oxidación (epoxidación) de compuestos de la fórmula 4, en los que el anillo bicíclico con nitrógeno es un radical tropenilo. Para ello se puede proceder conforme al invento de la siguiente manera.

El compuesto 4, en el que A representa -CH=CH-, se suspende en un disolvente orgánico polar, de modo preferido en un disolvente seleccionado entre el conjunto for-

mado por N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetil-acetamida y dimetil-formamida, de modo preferido dimetil-formamida, y a continuación se calienta a una temperatura de aproximadamente 30-90°C, de modo preferido 40-70°C. A continuación se añade un apropiado agente de oxidación y se agita a una temperatura constante durante 2 a 8 horas, de modo preferido durante 3 a 6 horas. Como agente de oxidación pasa a utilizarse de modo preferido pentóxido de vanadio en mezcla con H_2O_2, de modo especialmente preferido con un complejo de H_2O_2 y urea, en combinación con pentóxido de vanadio. El tratamiento se efectúa por una vía usual. La purificación de los productos puede efectuarse, dependiendo de la tendencia a la cristalización, por cristalización o cromatografía.

Alternativamente a ello, los compuestos de la fórmula 4, en los que R^7 significa halógeno, son accesibles por la vía representada en el Esquema 2.



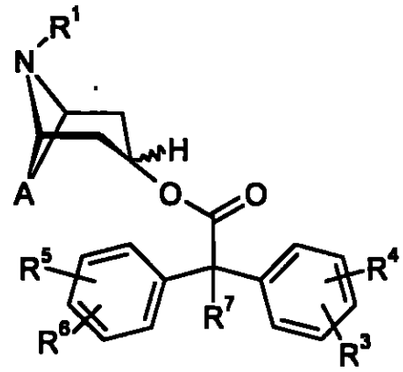
5 4 (con R^7 halógeno)

Esquema 2:

Para ello, los ésteres de ácido benzílico de la fórmula 5 se transforman, mediando utilización de apropiados reactivos de halogenación, en los compuestos 4, en los que R^7 significa halógeno. La realización de las reacciones de halogenación llevadas a cabo de acuerdo con el Esquema 2, es suficientemente conocida en el estado de la técnica.

Los ésteres de ácido benzílico de la fórmula 5 son accesibles de acuerdo con, o por analogía, a los procedimientos conocidos en el estado de la técnica (véase, p.ej. el documento WO 92/16528).

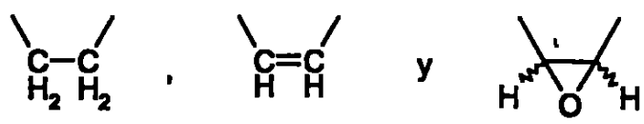
Como puede observarse en el Esquema 1, a los productos intermedios de la fórmula general 4 les corresponde una importancia primordial central. Correspondientemente, un aspecto adicional del presente invento tiene como meta los compuestos intermedios de la fórmula 4



4

en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de

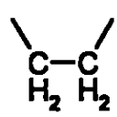


R^1 significa alquilo C_1-C_4, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxi o halógeno;

R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alquiloxi C_1-C_4, hidroxi, CF_3, CN, NO_2 o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alquiloxi C_1-C_4, alquilen C_1-C_4-halógeno, halógeno-alquiloxi C_1-C_4, alquilen C_1-C_4-OH, CF_3, alquilen C_1-C_4-alquiloxi C_1-C_4, -O-CO-alquilo C_1-C_4, -O-CO-alquil C_1-C_4-halógeno, -O-$COCF_3$ o halógeno;

realizándose que

caso de que A represente 

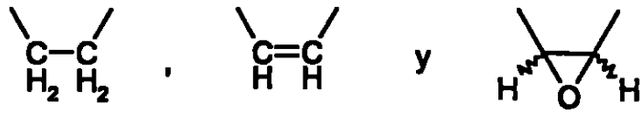
R^1 signifique metilo y

R^3, R^4, R^5 y R^6 representen hidrógeno,

que R^7 no puede ser n-propilo.

Son preferidos los compuestos intermedios de la fórmula general 4, en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



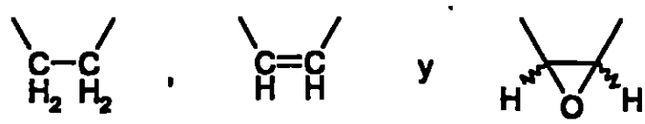
los R^1 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxi o fluoro, de modo preferido metilo sin sustituir;

R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxi, fluoro, cloro, bromo, CN, CF_3 ó NO_2;

R^7 significa hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3, $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, -O-COMe, -O-COEt, $-O-COCF_3$, $-O-COCF_3$, fluoro, cloro o bromo.

Son especialmente preferidos los compuestos intermedios de la fórmula general 4, en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



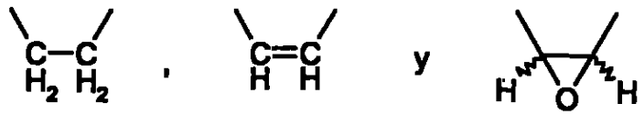
los R^1 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre metilo y etilo, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxi o fluoro, de modo preferido metilo sin sustituir;

R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxi, fluoro, cloro o bromo;

R^7 significa hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, CF_3 o fluoro.

Son preferidos conforme al invento los compuestos intermedios de la fórmula general 4, en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



los R^1 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre metilo y etilo, de modo preferido metilo;

R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, metiloxi, cloro o fluoro;

R^7 significa hidrógeno, metilo o fluoro.

Son de importancia especial conforme al invento los compuestos intermedios de la fórmula general 4, en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de

los R^1 iguales o diferentes, significan metilo o etilo, de modo preferido metilo;

R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno o fluoro, de modo preferido hidrógeno;

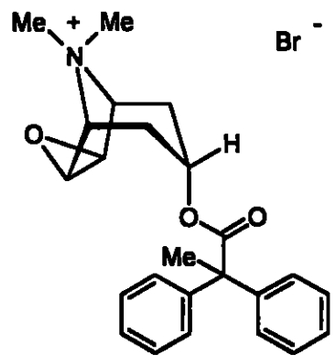
R^7 significa hidrógeno, metilo o fluoro, de modo preferido metilo o fluoro, de modo especialmente preferido metilo.

Como en los compuestos de la fórmula general 1, también en los compuestos intermedios de la fórmula 4 los radicales R^3, R^4, R^5 y R^6, siempre y cuando que no signifiquen hidrógeno, pueden estar dispuestos en cada caso en posición orto, meta o para con respecto a la unión con el grupo "C-OH". Siempre y cuando que ninguno de los radicales R^3, R^4, R^5 y R^6 signifique hidrógeno, R^3 y R^5 están unidos de modo preferido en posición para, y R^4 y R^6 están unidos de modo preferido en posición orto o meta, de modo especialmente preferido en posición meta. Siempre y cuando que uno de los radicales R^3 y R^4 y uno de los radicales R^5 y R^6 signifiquen hidrógeno, el respectivo otro radical está unido de modo preferido en posición meta o para, de modo especialmente preferido en posición para. Siempre y cuando que ninguno de los radicales R^3,

R^4, R^5 y R^6 signifique hidrógeno, son preferidos especialmente conforme al invento los compuestos intermedios de la fórmula general 4, en los que los radicales R^3, R^4, R^5 y R^6 presentan los mismos significados.

Los Ejemplos de síntesis seguidamente descritos sirven para la ilustración más amplia del presente invento. No obstante, éstos han de entenderse solamente como modos de proceder ejemplares para la explicación más amplia del invento, sin limitar el mismo al objeto descrito seguidamente de modo ejemplar.

Ejemplo 1: Metobromuro del éster de escopina con ácido 2,2-difenil-propiónico:



1.1.: Cloruro de ácido 2,2-difenil-propiónico 3a:

A una suspensión de 25,0 g (0,11 mol) de ácido 2,2-difenil-propiónico, 100 ml de diclorometano y 4 gotas de dimetil-formamida se le añaden gota a gota con lentitud a 20°C 52,08 g (0,33 mol) de cloruro de oxalilo. Se agita durante 1 h a 20°C y durante 0,5 h a 50°C. El disolvente se separa por destilación y el residuo remanente se emplea en la siguiente etapa sin ninguna purificación más amplia.

1.2: Éster de escopina con ácido 2,2-difenil-propiónico 4a:

El residuo obtenido a partir de la Etapa 1.1 se disuelve en 100 ml de diclorometano y se mezcla a 40°C gota a gota con una solución de 51,45 g (0,33 mol) de escopina en 200 ml de diclorometano. La suspensión resultante se agita durante 24 h a 40°C, a continuación el precipitado resultante se filtra con succión y el material filtrado se extrae primeramente con agua, y luego con ácido clorhídrico acuoso en condiciones ácidas. Las fases acuosas reunidas se alcalinizan con una solución acuosa de carbonato de sodio, se extraen con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se concentra por evaporación hasta sequedad y a partir del residuo se precipita el hidro-

cloruro. La purificación se efectúa por recristalización a partir de acetonitrilo. Rendimiento 20,85 g (= 47 % del teórico)

DC: (cromatografía de capa fina): valor de Rf: 0,24 (agente eluyente: una mezcla de butanol secundario, ácido fórmico y agua 75:15:10); p.f. (punto de fusión): 203-204°C.

1.3: Metobromuro del éster de escopina con ácido 2,2-difenil-propiónico:

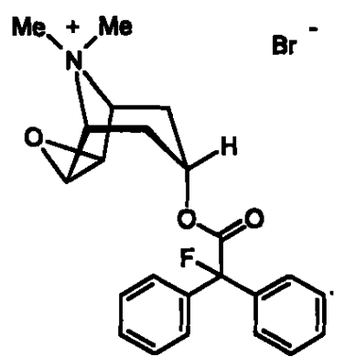
11,98 g (0,033 mol) de 4a, 210 ml de acetonitrilo, 70 ml de diclorometano y 20,16 g (0,1 mol) de bromometano al 46,92 % en acetonitrilo, se reúnen a 20°C y se dejan reposar durante 3 días. La solución se concentra por evaporación hasta sequedad y el residuo se recristaliza a partir de isopropanol.

Rendimiento: 11,34 g (= 75 % del teórico), p.f.: 208-209°C.

$C_{24}H_{28}NO_3xBr$ (458,4);

Análisis elemental:	calculado:	C (62,89) H (6,16) N (3,06)
	encontrado:	C (62,85) H (6,12) N (3,07)

Ejemplo 2: Metobromuro del éster de escopina con ácido 2-fluoro-2,2-difenil-acético:



2.1.: Éster de escopina con ácido benzílico 5a:

La preparación del éster de escopina con ácido benzílico es conocida en el estado de la técnica. Es descrita en el documento WO 92/16528.

2.2: Éster de escopina con ácido 2-fluoro-2,2-difenil-acético 4b:

2,66 g (0,02 mol) de trifluoruro de dimetilamino-azufre se enfrían en 10 ml de diclorometano a 0°C y se añade gota a gota una solución de 5,48 g (0,015 mol) del éster de escopina con ácido benzílico 5a en 100 ml de diclorometano. A continuación, se sigue agitando durante 30 min a 0°C y durante 30 min a 20°C. Mediando enfriamiento, la solución se mezcla con agua, se añade $NaHCO_3$ (hasta un pH de 7-8) y la fase orgánica se separa. La fase de agua se extrae con diclorometano, las fases orgánicas reuni-

das se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran por evaporación hasta sequedad.

A partir del residuo, el hidrocloruro se precipita y se recristaliza a partir de acetonitrilo.

Rendimiento: 6,90 g (= 85 % del teórico),

p.f. : 227°-230°C.

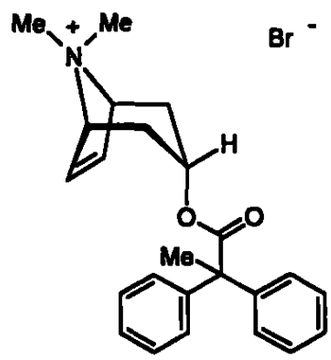
2.3: Metobromuro del éster de escopina con ácido 2-fluoro-2,2-difenil-acético:

2,88 g (0,0078 mol) de la base libre del éster de escopina con ácido benzílico se hacen reaccionar de modo análogo a la realización en la Etapa 1.3. La purificación se efectúa por recristalización a partir de isopropanol.

Rendimiento: 262 g (= 73 % del teórico)

DC: Rf: 0,31 (agente eluyente análogo al de la Etapa 1.2): p.f.: 130-134°C.

Ejemplo 3: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 2,2-difenil-propiónico:



3.1.: Éster metílico de ácido 2,2-difenil-propiónico 3b:

A la suspensión de 50,8 g (0,225 mol) de ácido 2,2-difenil-propiónico y 200 ml de acetonitrilo se le añaden a 20°C 37,60 g (0,247 mol) de DBU. A la solución resultante se le añaden gota a gota en el transcurso de 30 min 70,10 g (0,494 mol) de yoduro de metilo. A continuación se agita a 20°C durante una noche. El disolvente se concentra por evaporación, el residuo se extrae con una mezcla de dietil-éter y agua, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra por evaporación hasta sequedad. Rendimiento: 48,29 g de un residuo viscoso de 32 (= 89 % del teórico).

3.2: Éster de tropenol con ácido 2,2-difenil-propiónico 4c:

4,80 g (0,02 mol) del éster metílico de ácido 2,2-difenil-propiónico 3b, 2,78 g (0,02 mol) de tropenol y 0,046 g de sodio se calientan en forma de una masa fundida a 75 mbar

durante 4 h sobre un baño de agua hirviendo mediando ocasional sacudimiento. Después de haber enfriado, los restos de sodio se disuelven con acetonitrilo, la solución se concentra por evaporación hasta sequedad y el residuo se extrae con una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra por evaporación hasta sequedad. A partir del residuo se precipita el 4c en forma del hidrocloruro y éste se recristaliza a partir de acetona.

Rendimiento: 5,13 g (= 67 % del teórico);

DC: valor de Rf: 0,28 (agente eluyente: una mezcla de sec.-butanol, ácido fórmico y agua 75:15:10);

p.f. 134-135°C.

3.3: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 2,2-difenil-propiónico:

2,20 g (0,006 mol) de 4c se hacen reaccionar de manera análoga a la del Ejemplo 1, Etapa 1.3. los cristales resultantes se filtran con succión, se lavan con diclorometano, se secan y a continuación se recristalizan a partir de una mezcla de metanol y dietil-éter.

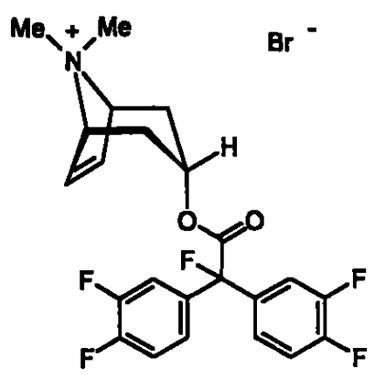
Rendimiento: 1,84 g (= 66 % del teórico)

DC: valor de Rf: 0,11 (agente eluyente análogo al de la Etapa 1.2); p.f.: 222-223°C.

$C_{24}H_{28}NO_2xBr$ (442,4);

Análisis elemental:	calculado:	C (65,16) H (6,38) N (3,17)
	encontrado:	C (65,45) H (6,29) N (3,16)

Ejemplo 4: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-bis(3,4-difluoro-fenil)acético:



4.1.: Éster etílico de ácido 3,3',4,4'-tetrafluoro-benzílico 3c:

La preparación del reactivo de Grignard se efectúa a partir de 2,24 g (0,092 mol) de virutas de magnesio, algunos granitos de yodo y 17,80 g (0,092 mol) de 1-bromo-3,4-difluoro-benceno en 100 ml de THF a 50°C. Después de haberse terminado la adición del halogenuro, se sigue agitando todavía durante una hora. El reactivo de Grignard así obtenido se añade gota a gota a 10-15°C a 18,81 g (0,088 mol) del éster etílico de ácido 3,4-difluoro-fenil-glioxílico en 80 ml de THF, y la mezcla obtenida se agita a 5°C durante 2 horas. La suspensión de color blanco se vierte para su tratamiento sobre una mezcla de hielo y ácido sulfúrico, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra por evaporación hasta sequedad. La purificación del producto bruto se efectúa por cromatografía en columna (con el agente eluyente: tolueno).
Rendimiento: 10,80 g de un aceite de 1 (= 38 % del teórico).

4.2: Éster de tropenol con ácido 3,3',4,4'-tetrafluoro-benzílico 5b:

4,27 g (0,013 mol) del éster metílico de ácido 3,3',4,4'-trifluoro-benzílico 3c, 1,81 g (0,013 mol) de tropenol y 0,03 g de sodio se calientan en forma de masa fundida a 75 mbar durante 4 h sobre un baño de agua hirviendo, mediando ocasional sacudimiento. Después de haber enfriado, los restos de sodio se disuelven con acetonitrilo, la solución se concentra por evaporación hasta sequedad y el residuo se extrae con una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo remanente se reúne con una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo 1:9, se filtra con succión y se lava.
Rendimiento: 2,50 g (= 46 % del teórico);
DC: valor de Rf: 0,29 (agente eluyente: una mezcla de sec.-butanol, ácido fórmico y agua 75:15:10);
p.f. 147-148°C.

4.3: Éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-bis(3,4-difluoro-fenil)acético 4d:

2,66 g (0,012 mol) de trifluoruro de bis-(2-metoxi-etil)-amino-azufre se dispusieron previamente en 10 ml de diclorometano y en el transcurso de 20 minutos se mezclaron gota a gota a 15°-20°C con una solución de 0,01 mol de 5b en 65 ml de diclorometano. Se agita durante 20 h a la temperatura ambiente, se enfría a 0°C y se mezcla cuidadosamente con 80 ml de agua mediando buena agitación. A continuación se ajusta cuidadosamente a un pH de 8 con una solución acuosa de $NaHCO_3$, la fase orgánica se separa, la fase de agua se extrae de nuevo con diclorometano, las fases orgánicas

reunidas se lavan con agua, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran por evaporación hasta sequedad. El hidrocloruro se precipita y se recristaliza a partir de una mezcla de acetonitrilo y dietil-éter.

Rendimiento: 2,60 g, de cristales de color blanco (= 57 % del teórico)

p.f.: 233°C.

4.4: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-bis(3,4-difluoro-fenil)acético:

2,20 g (0,0052 mol) de 4d se hacen reaccionar de manera análoga a la del Ejemplo 1, Etapa 1.3. Los cristales resultantes se filtran con succión, se lavan con diclorometano, se secan y a continuación se recristalizan a partir de una mezcla de metanol y dietil-éter.

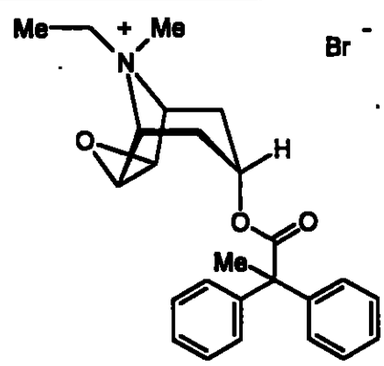
Rendimiento: 1,95 g (= 72 % del teórico)

DC: valor de Rf: 0,17 (agente eluyente: una mezcla de n-butanol, agua, ácido fórmico (concentrado), acetona y diclorometano 36:15:15:15:5); p.f.: 247°C.

$C_{23}H_{21}F_5NO_2xBr$ (518,3);

Análisis elemental:	calculado:	C (53,30) H (4,08) N (2,70)
	encontrado:	C (53,22) H (4,19) N (2,69)

Ejemplo 5: Etilbromuro del éster de escopina con ácido 2,2-difenil-propiónico:



1,81 g (0,005 mol) de 4a, 35 ml de acetonitrilo y 1,64 g (0,015 mol) de bromuro de etilo se reúnen a 20°C y se dejan reposar durante 3 días. La solución se concentra por evaporación hasta sequedad y el residuo se recristaliza a partir de etanol.

Rendimiento: 1,38 g (= 58 % del teórico); p.f.: 208-209°C.

DC: valor de Rf: 0,33 (agente eluyente análogo al de la Etapa 1.2);

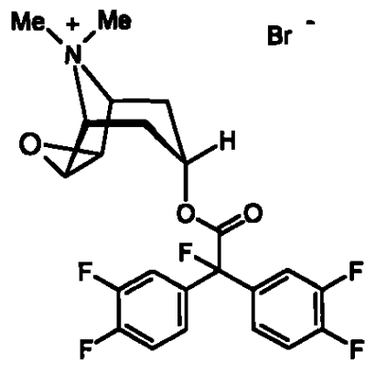
p.f.: 210-211°C.

$C_{25}H_{30}NO_3xBr$ (472,42)

Análisis elemental: calculado: C (63,56) H (6,40) N (2,96)

encontrado: C (63,49) H (6,24) N (2,88).

Ejemplo 6: Metobromuro del éster de escopina con ácido 2-fluoro-2,2-bis(3,4-difluoro-fenil)acético:



6.1.: Éster de escopina con ácido 3,3',4,4'-tetrafluoro-benzílico 5c:

3,61 g (0,011 mol) del éster etílico de ácido 3,3',4,4'-tetrafluoro-benzílico 3c, 1,71 g (0,011 mol) de escopina y 0,03 g de sodio se calientan en forma de una masa fundida a 75 mbar durante 4 h sobre un baño de agua hirviendo, mediando ocasional sacudimiento. Después de haber enfriado, los restos de sodio se disuelven con acetonitrilo, la solución se concentra por evaporación hasta sequedad y el residuo se extrae con una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo remanente se reúne con una mezcla de dietil-éter y éter de petróleo 1:9, se filtra con succión y se lava. Rendimiento: 1,75 g (= 36 % del teórico),

p.f.: 178-179°C.

6.2: Éster de escopina con ácido 2-fluoro-2,2-bis-(3,4-difluoro-fenil)acético 4e:

0,6 ml (0,0033 mol) de trifluoruro de bis(2-metoxi-etil)-amino-azufre se hacen reaccionar con 1,2 g (0,0028 mol) de 5c por analogía al Ejemplo 4, Etapa 4.3.

Rendimiento: 1,15 g de un aceite incoloro (= 95 % del teórico)

6.3: Metobromuro del éster de escopina de ácido 2-fluoro-2,2-bis(3,4-difluoro-fenil)acético:

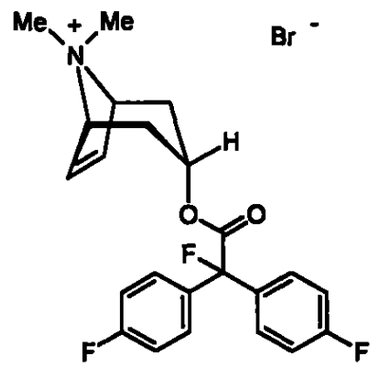
1,15 g (0,0026 mol) de 4e y 1,5 g (0,0079 mol) de una solución al 50 % de bromuro de metilo se hacen reaccionar de manera análoga a la del Ejemplo 1, Etapa 1.3. Los cristales resultantes se filtran con succión, se lavan con diclorometano, se secan y a continuación se recristalizan a partir de acetona.

Rendimiento: 0,88 g (= 63 % del teórico)

DC: valor de Rf: 0,27 (agente eluyente: una mezcla de n-butanol, agua, ácido fórmico (concentrado), acetona y diclorometano 36:15:15:15:5); p.f.: 212°C.

$C_{23}H_{21}F_5NO_3xBr$ (535,33)

Ejemplo 7: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-bis(4-fluoro-fenil)acético:



7.1.: Éster metílico de ácido difluoro-benzílico 3d:

7.1.1.: Ácido 4.4'-difluoro-benzílico:

A una solución de 49,99 g (1,25 mol) de escamas de NaOH en 300 ml de agua se le añade gota a gota a aproximadamente 100°C una solución de 24,62 g (0,1 mol) de 4,4'-difluoro-benzilo en 250 ml de dioxano y se agita durante 2 h. El dioxano se separa por destilación en su mayor parte, y la solución acuosa remanente se extrae con diclorometano. Al acidificar la solución acuosa con ácido sulfúrico se deposita un precipitado, que se filtra con succión, se lava y se seca. El material filtrado se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 25,01 g (= 95 % del teórico);

p.f.: 133-136°C.

7.1.2.: Éster metílico de ácido 4,4'-difluoro-benzílico:

A una solución de etanolato de sodio, recientemente preparada a partir de 2,17 g (0,095 mol) de sodio y 200 ml de etanol, se le añaden a 20°C 25,0 g (0,095 mol) de ácido 4,4'-difluoro-benzílico, y se agita durante 3 h. La solución se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se disuelve en DMF, se mezcla a 20°C gota a gota con 22,57 g (0,16 mol) de yoduro de metilo y se agita durante 24 h. El tratamiento y la purificación se efectúan por analogía al compuesto 3b.
Rendimiento: 21,06 g de 11 (= 80 % del teórico)

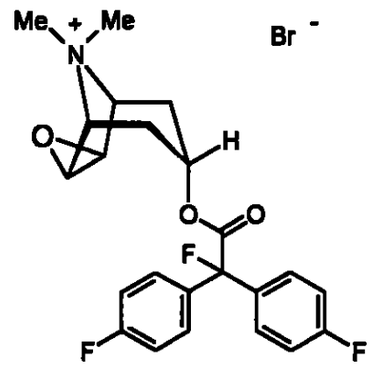
7.2.: Éster de tropenol con ácido 4,4'-difluoro-benzílico 5d:
11,13 g (0,04 mol) del éster metílico de ácido 4,4'-difluoro-benzílico 3d y 5,57 g (0,04 mol) de tropenol se hacen reaccionar con 0,09 g de sodio por analogía al Ejemplo 3, Etapa 3.2. El producto se recristaliza a partir de acetonitrilo.
Rendimiento: 10,43 g (= 62 % del teórico);
p.f.: 233-235°C.

7.3: Éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-bis(4-fluoro-fenil)-acético 4f:
2,94 g (0,013 mol) de trifluoruro de bis(2-metoxi-etil)-amino-azufre se hacen reaccionar con 3,85 g (0,01 mol) de 5d por analogía al Ejemplo 4, Etapa 4.3 en 100 ml de diclorometano. El producto se recristaliza a partir de acetonitrilo en forma de su hidrocloruro.
Rendimiento: 2,93 g (= 69 % del teórico).

7.4: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-bis(4-fluoro-fenil)-acético:
2,6 g (0,0067 mol) de 4f y 1,9 g (0,0079 mol) de una solución al 50 % de bromuro de metilo se hacen reaccionar de manera análoga a la del Ejemplo 1, Etapa 1.3. Los cristales resultantes se filtran con succión, se lavan con diclorometano, se secan y a continuación se recristalizan en una mezcla de metanol y dietil-éter.
Rendimiento: 2,82 g de cristales de color blanco (= 87 % del teórico)
DC: valor de Rf: 0,55 (agente eluyente: según el Ejemplo 1, Etapa 1.2);
p.f. : 230-231°C.
$C_{23}H_{23}F_3NO_2xBr$ (482,34);

Análisis elemental:	calculado:	C (57,27) H (4,81) N (2,90)
	encontrado:	C (57,15) H (4,84) N (2,96)

Ejemplo 8: Metobromuro del éster de escopina con ácido 2-fluoro-2,2-bis(4-fluoro-fenil)acético:



8.1.: Éster de escopina con ácido 4,4'-difluoro-benzílico 5e:

4,22 g (0,01 mol) del éster de tropenol con ácido 4,4'-difluoro-benzílico 5d se suspenden en 80 ml de DMF. A una temperatura interna de aproximadamente 40°C se añade una solución de 2,57 g (0,0273 mol) de H_2O_2-urea en 20 ml de agua así como 0,2 g (0,0011 mol) de óxido de vanadio-(V) y se agita durante 4,5 h a 60°C. Después de haber enfriado a 20°C, el precipitado resultante se filtra con succión. El material filtrado se ajusta a un pH de 3 con ácido clorhídrico 4 N y se mezcla con $Na_2S_2O_5$ disuelto en agua. La solución de color verde, que ha resultado con ello, se concentra por evaporación hasta sequedad, el residuo se extrae con una mezcla de diclorometano y agua. La fase de agua de carácter ácido se ajusta a carácter básico con Na_2CO_3, se extrae con diclorometano y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. A continuación se efectuó la adición de 0,5 ml de cloruro de acetilo a aproximadamente 15°C y con agitación durante 1,5 h. Después de haber extraído con ácido clorhídrico 0,1 N, la fase de agua se ajusta a carácter básico, se extrae con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra por evaporación hasta sequedad. A partir del residuo se precipita el hidrocloruro y se recristaliza a partir de una mezcla de metanol y dietil-éter.

Rendimiento: 3,61 g de cristales de color blanco (= 78 % del teórico);

p.f.: 243-244°C.

8.2: Éster de escopina con ácido 2-fluoro-2,2-bis(4-fluoro-fenil)-acético 4g:

1,48 g (0,0067 mol) de trifluoruro de bis-(2-metoxi-etil)-amino-azufre se hacen reaccionar con 2,0 g (0,005 mol) de 5e por analogía al Ejemplo 4, Etapa 4.3, en 80 ml de diclorometano. El producto se recristaliza a partir de etanol en forma de su hidrocloruro.

Rendimiento: 2,07 g (= 94 % del teórico);

p.f.: 238-239°C.

8.3: Metobromuro del éster de escopina con ácido 2-fluoro-2,2-bis(4-fluoro-fenil)-acético:

1,6 g (0,004 mol) de **4g** y 1,14 g (0,0079 mol) de una solución al 50 % de bromuro de metilo se hacen reaccionar de manera análoga a la del Ejemplo 1, Etapa 1.3. Los cristales resultantes se filtran con succión, se lavan con diclorometano, se secan y a continuación se recristalizan a partir de acetonitrilo.

Rendimiento: 1,65 g de cristales de color blanco (= 61 % del teórico)

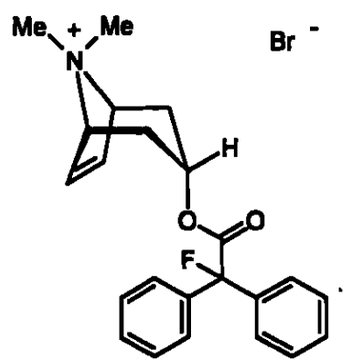
DC: valor de Rf: 0,25 (agente eluyente: según el Ejemplo 1, Etapa 1.2);

p.f.: 213-214°C.

$C_{23}H_{23}F_3NO_3xBr$ (498,34);

Análisis elemental:	calculado:	C (55,43) H (4,65) N (2,81)
	encontrado:	C (54,46) H (4,67) N (2,80).

Ejemplo 9: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-difenil-acético:



9.1.: Éster de tropenol con ácido benzílico 5f:

El éster de tropenol con ácido benzílico así como el procedimiento para su preparación son conocidos por el documento WO 92/16528.

9.2: Éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-difenil-acético 4h:

15,86 ml (0,086 mol) de trifluoruro de bis-(2-metoxi-etil)-amino-azufre se hacen reaccionar con 25 g (0,072 mol) de **5f** por analogía al Ejemplo 4, Etapa 4.3, en 480 ml de cloroformo. El producto se recristaliza a partir de acetona en forma de su hidrocloruro.

Rendimiento: 18,6 g de cristales de color blanco (= 67 % del teórico);

p.f.: 181-182°C:

9.3: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-difenil-acético:

11,12 g (0,032 mol) de 4h y 18,23 g (0,096 mol) de una solución al 50 % de bromuro de metilo se hacen reaccionar de manera análoga a la del Ejemplo 1, Etapa 1.3. Los cristales resultantes se recristalizan a partir de acetonitrilo.

Rendimiento: 11,91 g de cristales de color blanco (= 83 % del teórico)

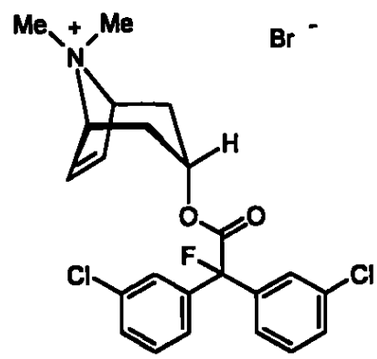
DC: valor de Rf: 0,4 (agente eluyente: según el Ejemplo 4, Etapa 4.4);

p.f. : 238-239°C.

$C_{23}H_{25}FNO_2xBr$ (446,36);

Análisis elemental:	calculado:	C (61,89) H (5,65) N (3,14)
	encontrado:	C (62,04) H (5,62) N (3,17).

Ejemplo 10: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-(3-cloro-fenil)-acético:



10.1.: Éster metílico de ácido 3,3'-dicloro-benzílico 3e:

10.1.1.: 3,3'-dicloro-benzilo:

100 ml de etanol se disponen previamente a la temperatura ambiente y se añaden 50,0 g (0,356 mol) de 3-cloro-benzaldehído y 4,54 g (0,018 mol) de bromuro de 3-etil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazolio. A continuación se añaden gota a gota 10,7 g (0,11 mol) de trietil-amina. Se hierve a reflujo durante 3 h y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo y se extrae con agua, con pirosulfito de sodio en agua y con una solución de Na_2CO_3. Después de haber secado sobre $MgSO_4$ se concentra por evaporación hasta sequedad. El producto obtenido se recristaliza a partir de etanol y éter de petróleo.

Rendimiento: 13,2 g de cristales de color blanco (= 13 % del teórico): p.f.: 69-70°C.

13,0 g de la aciloína así obtenida se disuelven a la TA (temperatura ambiente) en 460 ml de acetonitrilo, se añaden 0,0867 g de oxitricloruro de vanadio (V) y se introduce oxígeno. Después de 1,5 h, la solución se concentra por evaporación hasta sequedad, se extrae con acetato de etilo y con agua, así como con una solución de Na_2CO_3, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo remanente se extrae por agitación con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo 95:5.

Rendimiento: 12,59 g de cristales de color amarillo (= 97 % del teórico);

p.f.: 116-117°C.

10.1.2.: Ácido 3,3'-dicloro-benzílico:

51,45 g (1,286 mol) de hidróxido de sodio en 1.000 ml de agua se disponen previamente en un baño de agua hirviendo mediando buena agitación, y se añade gota a gota una solución de 28,5 g (0,102 mol) de 3,3'-dicloro-benzilo en 700 ml de dioxano y se sigue agitando a continuación durante 1 h. Después de haber enfriado, el dioxano se concentra por evaporación, el residuo se diluye con agua y se extrae con dietil-éter. La fase orgánica se ajusta a carácter ácido, se extrae con diclorometano, se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 32,7 g (= 71 % del teórico).

10.1.3.: Éster metílico de ácido 3,3'-dicloro-benzílico:

A partir de 100 ml de etanol y 1,97 g (0,0855 mol) de sodio se prepara una solución de etanolato de sodio, a la que se le añaden gota a gota 26,6 g (0,0855 mol) de ácido 3,3'-dicloro-benzílico en 50 ml de etanol, a continuación se agita durante 4 h a la temperatura ambiente. Después de haber separado el disolvente por destilación, el residuo se disuelve en 150 ml de DMF y se añaden gota a gota 24,27 g (0,171 mol) de yoduro de metilo y a continuación se agita durante otras 24 h adicionales. Mediando enfriamiento con hielo se añaden gota 300 ml de agua y 200 ml de dietil-éter, las fases se separan, la fase de agua se extrae con dietil-éter, a continuación las fases orgánicas se lavan con una solución de Na_2CO_3 y se agitan a neutralidad con agua. Después de haber secado sobre Na_2SO_4 se concentra por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 22,91 g de un aceite de color amarillo (= 82 % del teórico).

<u>10.2: Éster de tropenol con ácido 3,3'-dicloro-benzílico 5 g:</u>

22,9 g (0,074 mol) del éster metílico de ácido 3,3'-dicloro-benzílico 3e, 15,37 g (0,11 mol) de tropenol y 0,17 g de sodio se calientan en forma de una masa fundida a 75 mbar durante 4 h sobre un baño de agua hirviendo, con ocasional sacudimiento. Después de haber enfriado, los restos de sodio se disuelven con acetonitrilo, la solución se concentra por evaporación hasta sequedad y el residuo se extrae con una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra por evaporación hasta sequedad. El producto se recristaliza a partir de acetonitrilo en forma de su hidrocloruro.

Rendimiento: 16,83 g de cristales de color blanco (= 50 % del teórico);

p.f.: 184-185°C.

10.3: Éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-bis(3-cloro-fenil)acético 4i:

1,48 g (0,0067 mol) de trifluoruro de bis(2-metoxi-etil)-amino-azufre se disponen previamente en 10 ml de diclorometano y en el transcurso de 20 min se mezclan gota a gota a 15-20°C con una solución de 2,09 g de 5g en 65 ml de diclorometano.

Se agita durante 20 h a la temperatura ambiente, se enfría a 0°C y se mezcla cuidadosamente con 80 ml de agua mediando buena agitación. A continuación se ajusta cuidadosamente a un pH de 8 con una solución acuosa de $NaHCO_3$, la fase orgánica se separa, la fase de agua se extrae de nuevo con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan con $MgSO_4$ y se concentran por evaporación hasta sequedad. El hidrocloruro se precipita y se recristaliza a partir de una mezcla de acetonitrilo y dietil-éter.

Rendimiento 1,20 g de cristales de color blanco (= 53 % del teórico)

p.f.: 136-137°C.

10.4: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 2-fluoro-2,2-bis(3-cloro-fenil)-acético:

1,0 g (0,002 mol) de 4h se hacen reaccionar de manera análoga a la del Ejemplo 1, Etapa 1.3. Los cristales resultantes se filtran con succión, se lavan con diclorometano, se secan y a continuación se recristalizan a partir de una mezcla de metanol y dietil-éter.

Rendimiento: 0,82 g de cristales de color blanco (= 80 % de teórico)

DC: valor de Rf: 0,14 (agente eluyente: mezcla de n-butanol, agua, ácido fórmico (concentrado), acetona y diclorometano 36:15:15:15:5);

p.f.: 180-181°C

$C_{23}H_{23}Cl_2FNO_2xBr$ (515,25)

Tal como se encontró, los compuestos de la fórmula general 1 se distinguen por numerosas y variadas posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Han de resaltarse las posibilidades de aplicación, para las que los compuestos de la fórmula 1 conformes al invento pueden pasar a aplicarse de modo preferido por causa de su actividad farmacéutica como agente anticolinérgico. Estas posibilidades son por ejemplo la terapia del asma o de la COPD (de *chronic obstructive pulmonary disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Los compuestos de la fórmula general 1 pueden pasar a emplearse además para el tratamiento de bradicardias sinusoidales debidas a causas vagales y para el tratamiento de trastornos del ritmo cardíaco. Por lo general, los compuestos conformes al invento se pueden emplear con utilidad terapéutica además para el tratamiento de espasmos, por ejemplo en el tracto gastrointestinal. Además, éstos se pueden pasar a emplear en el caso del tratamiento de espasmos en las vías eferentes de orina así como por ejemplo en el caso de trastornos o molestias de la menstruación.

De los sectores de indicación precedentemente señalados a modo de ejemplo, le corresponde una importancia especial a la terapia del asma y de la COPD mediante los compuestos de la fórmula 1 conformes al invento.

Los compuestos de la fórmula general 1 pueden pasar a utilizarse a solas o en combinación con otras sustancias activas de la fórmula 1 conformes al invento. Eventualmente, los compuestos de la fórmula general 1 pueden pasar a emplearse también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas. Se trata en este caso en particular de agentes betamiméticos, antialérgicos, antagonistas del PAF, antagonistas de leucotrienos y corticoesteroides así como combinaciones de estas sustancias activas.

Como ejemplo de agentes betamiméticos, que pueden pasar a emplearse como combinación conforme al invento con los compuestos de la fórmula 1, se han de mencionar compuestos, que se seleccionan entre el conjunto que consta de bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-fenil-etoxi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil]-2-(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butil-amino]etanol, 1-[3-(4-metoxi-bencil-amino)-4-hidroxi-fenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butil-amino]etanol,

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol,
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxi-fenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol,
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxi-fenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol,
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butil-amino}-etanol,
5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropil-amino-butil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona,
1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-terc.-butil-amino)etanol y
1-(4-etoxi-carbonil-amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-(terc.-butil-amino)etanol,
eventualmente en forma de sus racemates, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas y sus hidratos. De modo especialmente preferido, pasan a utilizarse como agentes betamiméticos, en combinación con los compuestos de la fórmula 1 conformes al invento, las sustancias activas que se seleccionan entre el conjunto que consta de fenoterol, formoterol, salmeterol,
1-[3-(4-metoxi-bencil-amino)-4-hidroxi-fenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butil-amino]etanol,
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol,
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxi-fenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol,
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxi-fenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol,
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butil-amino}etanol,
eventualmente en forma de sus racemates, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas y sus hidratos. De los agentes betamiméticos precedentemente mencionados les corresponde una importancia especial en este caso a los compuestos formoterol y salmeterol, eventualmente en forma de sus racemates, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas y sus hidratos.

Son preferidas conforme al invento las sales por adición de ácidos de los agentes betamiméticos, que se seleccionan entre el conjunto que consta de hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, fumarato, metanosulfonato y xinafoato. Son especialmente preferidas, en el caso del salmeterol, las sales que se seleccionan entre hidrocloruro, sulfato y xinafoato, de las que se prefieren especialmente los sulfatos y xinafoatos. Son de importancia sobresaliente conforme al invento salmeterol x ½ H_2SO_4 y xinafoato de salmeterol. Se prefieren especialmente en el caso del formoterol las sales que se seleccionan entre hidrocloruro, sulfato y fumarato, de las que son especialmente preferidas el hidrocloruro y el fumarato. Es de importancia sobresaliente conforme al invento el fumarato de formoterol.

Dentro del marco del presente invento, se entienden como corticoesteroides, que pueden pasar a emplearse eventualmente en combinación con los compuestos de la fórmula 1, los compuestos que se seleccionan entre el conjunto que consta de flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budenosida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126 y dexametasona. Se prefieren dentro del marco del presente invento los corticoesteroides que se seleccionan entre el conjunto que consta de flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y dexametasona, correspondiéndoles aquí una importancia especial a budesonida, fluticasona, mometasona y ciclesonida, en particular a la budesonida y a la fluticasona. Eventualmente, dentro del marco de la presente solicitud de patente, en lugar de la denominación de corticoesteroides se utiliza también solamente la denominación de esteroides. Una referencia a esteroides incluye dentro del marco del presente invento una referencia a sales o derivados, que se pueden formar por los esteroides. Como posibles sales o derivados se mencionan por ejemplo: sales de sodio, sulfo-benzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógenofosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos. Eventualmente, los corticoesteroides pueden presentarse también en forma de sus hidratos.

Dentro del marco del presente invento, se entienden por agentes agonistas de dopamina, que pueden pasar a emplearse eventualmente en combinación con los compuestos de la fórmula 1, los compuestos que se seleccionan entre el conjunto que consta de bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozan. De modo preferido, dentro del marco del presente invento, se emplean como partícipes en combinaciones con los compuestos de la fórmula 1 los agentes agonistas de dopamina que se seleccionan entre el conjunto que consta de pramipexol, talipexol y viozan, correspondiéndole una

importancia especial al pramipexol. Una referencia a los agentes agonistas de dopamina precedentemente mencionados incluye del marco del presente invento una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles que eventualmente existan y eventualmente a sus hidratos. Dentro de las sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles, que se pueden formar por los agentes agonistas de dopamina precedentemente mencionados, se entienden por ejemplo sales farmacéuticamente compatibles, que se seleccionan entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

Como ejemplo de agentes antialérgicos, que pueden pasar a emplearse conforme al invento como combinación con los compuestos de la fórmula 1, se han de mencionar epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorofeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina. Agentes antialérgicos preferidos, que pueden pasar a emplearse dentro del marco del presente invento en combinación con los compuestos de la fórmula 1 conformes al invento, se seleccionan entre el conjunto que consta de epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, ebastina, desloratidina y mizolastina, siendo especialmente preferidas la epinastina y la desloratidina. Una referencia a los agentes antialérgicos precedentemente mencionados incluye, dentro del marco del presente invento, una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles que eventualmente existan.

Como ejemplo de agentes antagonistas del PAF [de *Platelet Activating Factor* = factor activador de plaquetas], que pueden pasar a emplearse conforme al invento como combinación con los compuestos de la fórmula 1, se han de mencionar
4-(2-cloro-fenil)-9-metil-2-[3-(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
6-(2-cloro-fenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H-7H-ciclopenta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina.

Si los compuestos de la fórmula 1 se emplean en combinación con otras sustancias activas, de las clases de compuestos que precedentemente se han mencionado se prefiere especialmente la combinación con esteroides o agentes betamiméticos. A la combinación con agentes betamiméticos, en particular agentes betamiméticos activos durante largo tiempo, le corresponde en este caso una importancia especial.

Se ha de considerar como especialmente preferida la combinación de los compuestos conformes al invento de la fórmula 1 con salmeterol o formoterol, siendo sumamente preferida la combinación con formoterol.

Apropiadas formas de administración para la aplicación de los compuestos de la fórmula 1 son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, etc. Es de importancia especial conforme al invento (en particular en el caso del tratamiento del asma o de la COPD) la aplicación por inhalación de los compuestos conformes al invento. La proporción del (o los) compuesto(s) conforme(s) al invento farmacéuticamente activo(s) debería estar situada en cada caso en el intervalo de 0,05 a 90 % en peso, de modo preferido de 0,1 a 50 % en peso de la composición global. Tabletas correspondientes se pueden obtener por ejemplo por mezclamiento de la (o las) sustancia(s) activa(s) con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir el efecto de liberación retardada (de depósito), tales como carboximetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa o un poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden constar también de varias capas.

De modo correspondiente, se pueden producir grageas por revestimiento de núcleos, que se han preparado de un modo análogo al de las tabletas, con agentes usualmente utilizados en revestimientos de grageas, por ejemplo kollidon o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o un azúcar. Para conseguir un efecto de depósito, o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede constar también de varias capas. De igual manera, también la envoltura de las grageas, con el fin de conseguir un efecto de depósito, puede constar de varias capas, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares antes mencionadas en el caso de las tabletas.

Los zumos de las sustancias activas y combinaciones de sustancias activas conformes al invento pueden contener adicionalmente todavía un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o un azúcar, así como un agente mejorador del sabor, p.ej. sustancias aromatizantes, tales como vainillina o extracto de naranja. Éstas pueden contener además sustancias coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetil-celulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como p-hidroxi-benzoatos.

Las soluciones se preparan de un modo usual, p.ej. mediando adición de agentes isotonizantes, agentes conservantes, tales como p-hidroxi-benzoatos, o estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilen-diamina-tetraacético, eventualmente mediando utilización de agentes emulsionantes y/o agentes dispersantes, pudiéndose emplear, por ejemplo en el caso de la utilización de agua como agente diluyente, eventualmente disolventes orgánicos como agentes solubilizantes o disolventes auxiliares, y se envasan en frascos para inyección o en ampollas o frascos para infusión.

Las cápsulas, que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas, se pueden preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas dentro de cápsulas de gelatina.

Los supositorios apropiados se pueden preparar por ejemplo por mezclamiento con los agentes de vehículo previstos para ello, tales como grasas neutras o un polietilen-glicol, o respectivamente sus derivados.

Como sustancias auxiliares se han de mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (p.ej. fracciones de petróleo), aceites de origen vegetal (p.ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o poli-funcionales, (p.ej. etanol o glicerol), sustancias de vehículos, tales como p.ej. polvos de piedras naturales (p.ej. caolines, tierras arcillosas, talco, greda), polvos de piedras sintéticas (p.ej. ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares, (p.ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (p.ej. lignina, lejías residuales del procedimiento al sulfito, metil-celulosa, almidón y una poli(vinil-pirrolidona)) y agentes de deslizamiento (p.ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato de sodio).

La aplicación se efectúa de un modo usual en el caso de la terapia del asma o de la COPD, de modo preferido por inhalación.

En el caso de la aplicación por vía oral, las tabletas, evidentemente aparte de las sustancias de vehículo mencionadas, pueden contener también aditivos, tales como p.ej. citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio juntamente con diferentes materiales adicionales suplementarios, tales como almidón, de modo preferido almidón de patata, gelatina y otros similares. Además, se pueden utilizar conjuntamente para la compresión de tabletas agentes de deslizamiento, tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias

activas, aparte de con las sustancias auxiliares antes mencionadas, se pueden mezclar con diferentes agentes mejoradores del sabor o colorantes.

La dosificación de los compuestos conformes al invento es dependiente naturalmente en gran manera del modo de aplicación y de la enfermedad que se haya de curar. En el caso de la aplicación por vía de inhalación, los compuestos de la fórmula 1 se distinguen por una alta actividad ya en el caso de dosis situadas en el margen de los microgramos (µg). También por encima del margen de los microgramos se pueden emplear convenientemente los compuestos de la fórmula 1. La dosificación puede entonces estar situada por ejemplo también en el margen de los gramos. En particular en el caso de una aplicación que no sea por inhalación, los compuestos conformes al invento se pueden aplicar con una dosificación más alta (por ejemplo, pero no de manera limitativa, en el intervalo de 1 a 1.000 mg).

Los siguientes Ejemplos de formulaciones ilustran el presente invento, pero sin limitarlo en su alcance.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A)

Tabletas	por tableta
Sustancia activa	100 mg
Lactosa	140 mg
Almidón de maíz	240 mg
Poli(vinil-pirrolidona)	15 mg
Estearato de magnesio	5 mg
	500 mg

La sustancia activa finamente molida, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, después de lo cual se humedece con una solución de poli(vinil-pirrolidona) en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime para formar tabletas con una forma y un tamaño apropiados.

B) Tabletas

	por tableta
Sustancia activa	80 mg
Lactosa	55 mg
Almidón de maíz	190 mg
Celulosa microcristalina	35 mg
Poli(vinil-pirrolidona)	15 mg
Carboximetil-almidón de sodio	23 mg
Estearato de magnesio	2 mg
	400 mg

La sustancia activa finamente molida, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la poli(vinil-pirrolidona) se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se elabora junto con el resto del almidón de maíz y el agua para formar un granulado, que se seca y se tamiza. A esto se le añaden el carboximetil-almidón de sodio y el estearato de magnesio, se mezcla y la mezcla se comprime para formar tabletas con un tamaño apropiado.

C) Solución para ampollas

Sustancia activa	50 mg
Cloruro de sodio	50 mg
Agua para inyectables	5 ml

La sustancia activa se disuelve en agua al pH propio o eventualmente a un pH de 5,5 a 6,5 y se mezcla con cloruro de sodio como agente isotonizante. La solución obtenida se filtra hasta quedar exenta de pirógenos y el material filtrado se envasa en condiciones asépticas dentro de ampollas, que a continuación se esterilizan y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

D) Aerosol para dosificar

Sustancia activa	0,005
Trioleato de sorbitán	0,1
Monofluoro-tricloro-metano y difluoro-dicloro-metano 2:3	hasta 100

La suspensión se envasa dentro de un usual recipiente para aerosoles con una válvula dosificadora. Por cada embolada se entregan de modo preferido 50 µl de la suspensión. La sustancia activa se puede dosificar en caso deseado también en un valor más alto (p.ej. de 0,02 % en peso).

E) Soluciones (en mg/100 ml)

Sustancia activa	333,3 mg
Fumarato de formoterol	333,3 mg
Cloruro de benzalconio	10,0 mg
EDTA	50,0 mg
HCl (1 N)	hasta pH 3,4

Esta solución se puede preparar de un modo usual.

F) Polvo para inhalación

Sustancia activa	6 µg
Fumarato de formoterol	6 µg
Monohidrato de lactosa	hasta 25 mg

La producción del polvo para inhalación se efectúa de un modo usual por mezclamiento de los ingredientes individuales.

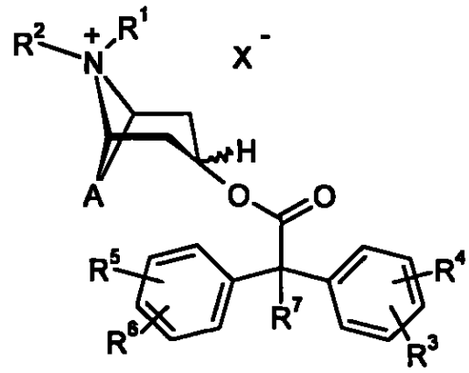
G) Polvo para inhalación

Sustancia activa	10 µg
Monohidrato de lactosa	hasta 5 mg

La producción del polvo para inhalación se efectúa de un modo usual por mezclamiento de los ingredientes individuales.

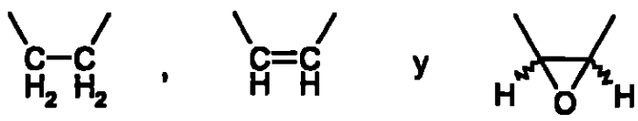
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general 1



en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



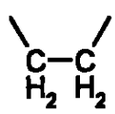
X^- significa un anión cargado negativamente una vez;

R^1 y R^2 significan alquilo C_1-C_4, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxi o halógeno;

R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alquiloxi C_1-C_4, hidroxi, CF_3, CN, NO_2 o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alquiloxi C_1-C_4, alquilen C_1-C_4-halógeno, halógeno-alquiloxi C_1-C_4, alquilen C_1-C_4-OH, CF_3, alquilen C_1-C_4-alquiloxi C_1-C_4, -O-CO-alquilo C_1-C_4, -O-CO-alquil C_1-C_4-halógeno, -O-$COCF_3$ o halógeno;

eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos, realizándose que

caso de que A represente 

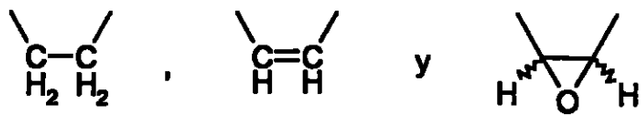
R^1 y R^2 signifiquen metilo y

R^3, R^4, R^5 y R^6 representen hidrógeno,

R^7 no puede ser asimismo hidrógeno.

2. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



X^- significa un anión cargado negativamente una vez, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro, metilsulfato, 4-toluenosulfonato y metanosulfonato;

R^1 y R^2 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxi o fluoro;

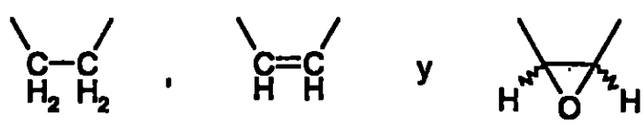
R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxi, fluoro, cloro, bromo, CN, CF_3 ó NO_2;

R^7 significa hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3, $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, -O-COMe, -O-COEt, $-O-COCF_3$, $-O-COCF_3$, fluoro, cloro o bromo;

eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos.

3. Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 ó 2,

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



X^- significa un anión cargado negativamente una vez, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro y metanosulfonato;

R^1 y R^2 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre metilo y etilo, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxi o fluoro;

R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxi, fluoro, cloro o bromo;

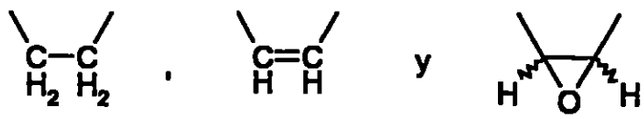
R^7 significa hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, CF_3 o fluoro:

eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos.

4. Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3,

en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



X^- significa bromuro;

R^1 y R^2 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre metilo y etilo;

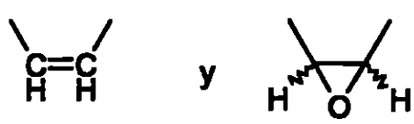
R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, metiloxi, cloro o fluoro;

R^7 significa hidrógeno, metilo o fluoro;

eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos.

5. Compuestos de la fórmula general 1, según una de las reivindicaciones 1 a 4,

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



X^- significa bromuro;

R^1 y R^2 iguales o diferentes, significan metilo o etilo;

R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno o fluoro;

R^7 significa hidrógeno, metilo o fluoro;

eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos.

6. Utilización de un compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5 como medicamento.

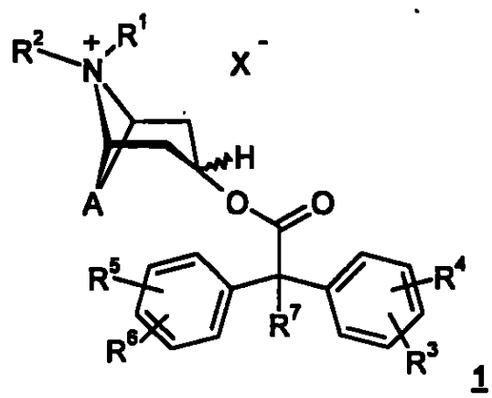
7. Utilización de un compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en las que desarrollan una utilidad terapéutica los agentes anticolinérgicos.

8. Utilización de un compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma, de la COPD, de bradicardias sinusoidales debidas a causas vagales, trastornos del ritmo cardíaco, espasmos en el tracto gastrointestinal, espasmos en las vías eferentes de orina y trastornos de la menstruación.

9. Formulaciones farmacéuticas, que como sustancia activa contienen uno o varios compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5, o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente en combinación con sustancias auxiliares y/o de vehículo usuales.

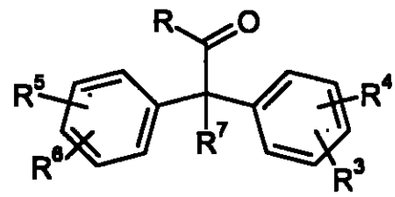
10. Formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 9, caracterizadas porque éstas, junto con uno o varios de los compuestos de la fórmula 1 contienen además por lo menos otra sustancia activa adicional, que se selecciona entre el conjunto de los agentes betamiméticos, antialérgicos, antagonistas del PAF, antagonistas de leucotrienos y esteroides.

11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general 1



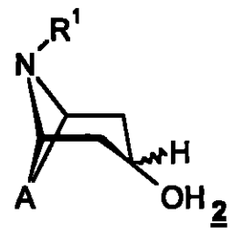
1

en el que A, X^- y los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7, pueden tener los significados mencionados en la reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque, en una primera etapa, un compuesto de la fórmula general 3



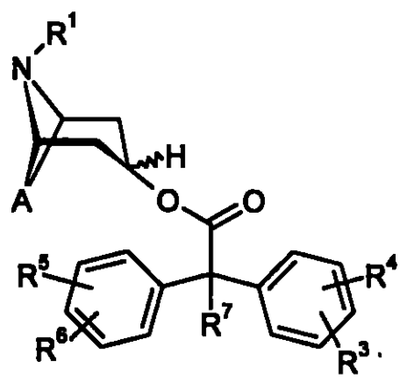
3

en el que los radicales R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 5 y R representa cloro o un alquiloxi C_1-C_4, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula 2



2

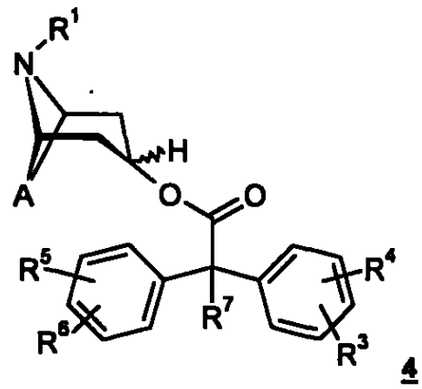
en el que A y R^1 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 5, para formar un compuesto de la fórmula 4



4

en el que A y los radicales R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 5, y éstos a continuación se cuaternizan por reacción con un compuesto R^2-X, en el que R^2 y X pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 5, para formar un compuesto de la fórmula 1.

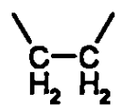
12. Productos intermedios de la fórmula general 4



4

en el que A y los radicales R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 5,

realizándose que,

caso de que A represente 

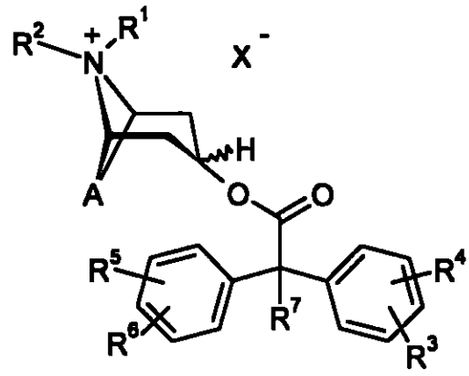
R^1 signifique metilo y

R^3, R^4, R^5 y R^6 representan hidrógeno,

R^7 no puede ser n-propilo.

RESUMEN

El presente invento se refiere a nuevos agentes anticolinérgicos de la fórmula general 1



1

en los que A, X^- y los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a procedimientos para su preparación así como a su utilización como medicamentos.

Carta de la firma BOEHRINGER a la Oficina Europea de Patentes, del 5 de Agosto de 2002

Solicitud de Patente Internacional nº: PCT/EP01/11226
Solicitante: Boehringer Ingelheim Pharma KG
Nuestra referencia: Case 1/1151

En relación con la notificación según la Regla 66 PCT del 10 de Junio de 2002:

La solicitante presenta en anejos nuevas reivindicaciones 1–11 a incluir en el expediente, en las que se debe basar el ulterior procedimiento de examen como propuesta de formulación.

La reivindicación principal original fue suprimida. Las reivindicaciones 1 a 4 presentadas con la presente se basan en las reivindicaciones 2 a 5 originalmente presentadas, no obstante se limitaron de la forma siguiente: El grupo A puede representar ahora únicamente un puente de vinileno u óxido de etileno, el significado R7 = hidrógeno fue suprimido.

Las reivindicaciones 5, 6 y 8-11 corresponden en su contenido a las originales reivindicaciones 6, 8 y 9-12. La reivindicación 7 está dirigida a indicaciones preferidas en las que pueden pasar a emplearse los compuestos de acuerdo con la invención. La reivindicación 7 original, objetada debido a insuficiente claridad, fue suprimida.

A entender de la solicitante, las reivindicaciones presentadas con la presente satisfacen el requisito del Artículo 33(2) PCT con respecto a las anterioridades D1 A D8 mencionadas por parte del Departamento de Examen.

Además, la presente invención cumple los criterios del Artículo 33(3) PCT. La solicitante fundamenta sus respectivas estimaciones como sigue. Es misión de la presente invención poner a disposición nuevos anticolinérgicos, los cuales, en virtud de su perfil de acción, permiten la preparación de un medicamento aplicable una vez al día (véase la memoria descriptiva, página 2, líneas 22-24). La aplicación de una vez al día de un principio activo es particularmente deseable, ya que el paciente se puede habituar con ello de forma relativamente rápida a la ingesta regular del medicamento. Para el éxito de una terapia a largo plazo, esta "complacencia" del paciente es de importancia decisiva.

El estado conocido de la técnica más próximo es, a entender de la solicitante, el documento WO 92/16528 (D1).

El D1 da a conocer asimismo anticolinérgicos que pueden pasar a emplearse en los sectores de aplicación médicos en los que se fundamenta la presente invención. A diferencia de los compuestos reivindicados de acuerdo con la invención, las estructuras dadas a conocer en D1 no son, sin embargo, adecuadas para una aplicación diaria.

115

En anejo, la solicitante presenta datos experimentales a incluir en el expediente que explican el efecto protector el compuesto de acuerdo con la invención del Ejemplo 1 en el modelo de Kallos-Pagel. Según ello, el efecto protector del compuesto del Ejemplo 1, cae, al cabo de aproximadamente 24 horas, a un valor de aproximadamente 30%.

Los compuestos de D1 (Tabla II, Ejemplos 5 y 10), estructuralmente similares al Ejemplo 1, presentan por el contrario, a una misma concentración en el mismo experimento después de aproximadamente 20 horas (y más) todavía un efecto protector del 100%.

Esta duración extraordinariamente larga del efecto hace que los compuestos de acuerdo con el estado de la técnica parezcan inadecuados para una aplicación de una vez al día. La aplicación repetida de un compuesto en un instante en el que, después de la primera administración, sigue desplegando todavía toda su efectividad terapéutica, puede conducir al paciente, en virtud del posible refuerzo incontrolado del efecto, a efectos secundarios indeseados o incluso nocivos.

En el informe antes mencionado se remitió explícitamente al Ejemplo 11 (Tabla II) del documento D1. Esta indicación no se realizó en el marco de una objeción de la carente actividad inventiva. Sin embargo, la solicitante hizo uso de esta indicación para investigar también este compuesto dado a conocer por el documento D1 en el modelo de Kallos-Pagel (véase el anejo). En la medida en que el compuesto mencionado ya no presenta ninguna actividad después de aproximadamente 12 horas, es asimismo inadecuada para una aplicación de una vez al día que requiere de una duración del efecto aproximadamente el doble de larga.

A la vista de los hallazgos experimentales antes mencionados, el documento D1 no es capaz de conferir al experto en la materia las enseñanzas de la presente invención.

Se solicita proseguir el examen de las nuevas reivindicaciones presentadas con la presente teniendo en cuenta los argumentos comentados.

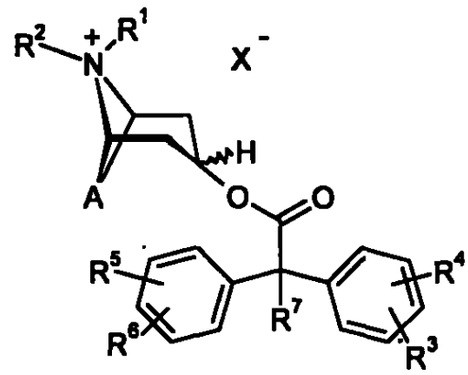
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Dr. Fuchs Dr. Weymann

Anejos: Datos experimentales
Nuevas reivindicaciones (triplicado)

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general 1



1

en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de

;

X⁻ significa un anión cargado negativamente una vez, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro, metilsulfato, 4-toluenosulfonato y metanosulfonato;

R^1 y **R^2**, iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo, que eventualmente puede estar sustituido con hidroxi o fluoro;

R^3, **R^4**, **R^5** y **R^6**, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, hidroxi, fluoro, cloro, bromo, CN, CF_3 ó NO_2;

R^7 significa metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3, $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, -O-COMe, -O-COEt, $-O-COCF_3$, $-O-COCF_3$, fluoro, cloro o bromo;

eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos.

2. Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en donde

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de

;

X^- significa un anión cargado negativamente una vez, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro y metanosulfonato;

R^1 y R^2 , iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre metilo y etilo,

que eventualmente puede estar sustituido con hidroxi o fluoro;

R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi,

hidroxi, fluoro, cloro o bromo;

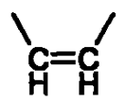
R^7 significa metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, CF_3 o fluoro:

eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos.

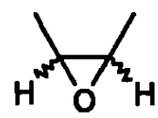
3. Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 ó 2,

en los que

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



y



;

X^- significa bromuro;

R^1 y R^2 , iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre metilo y etilo;

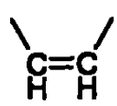
R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, metiloxi, cloro o fluoro;

R^7 significa metilo o fluoro;

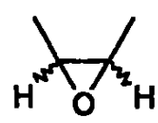
eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos.

4. Compuestos de la fórmula general 1, según una de las reivindicaciones 1 a 3,

A significa un radical bivalente seleccionado entre el conjunto que consta de



y



;

X^- significa bromuro;

R^1 y R^2 , iguales o diferentes, significan metilo o etilo;

R^3, R^4, R^5 y R^6, iguales o diferentes, significan hidrógeno o fluoro;

R^7 significa metilo o fluoro;

eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos.

5. Utilización de un compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4 como medicamento.

6. Utilización de un compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma, de la COPD, de bradicardias sinusoidales debidas a causas vagales, trastornos del ritmo cardíaco, espasmos en el tracto gastrointestinal, espasmos en las vías eferentes de orina y trastornos de la menstruación.

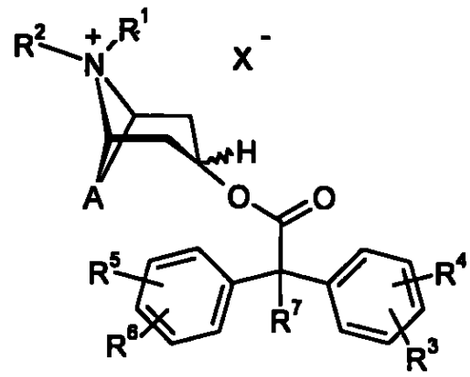
7. Utilización de un compuesto de la fórmula general 1 según la reivindicación 6 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma o de la COPD.

8. Formulaciones farmacéuticas, que como sustancia activa contienen uno o varios compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4, o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente en combinación con sustancias auxiliares y/o de vehículo usuales.

9. Formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 8, caracterizadas porque éstas, junto con uno o varios de los compuestos de la fórmula 1, contienen además por lo menos otra sustancia activa adicional, que se selecciona entre el conjunto de los agentes betamiméticos, antialérgicos, antagonistas del PAF, antagonistas de leucotrienos y esteroides.

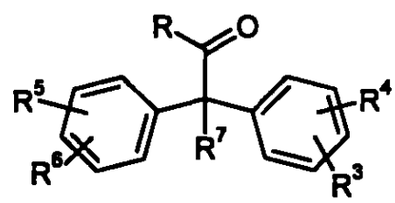
10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula

general 1



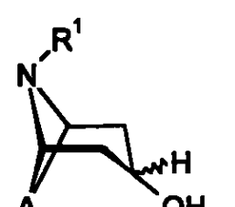
1

en el que **A**, **X**$^-$ y los radicales **R**^{1}, **R**^{2}, **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, **R**^{6} y **R**^{7} pueden tener los significados mencionados en la reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque, en una primera etapa, un compuesto de la fórmula general 3



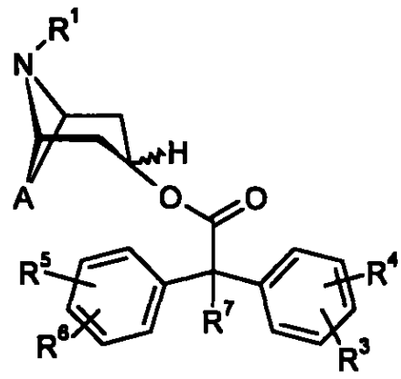
3

en el que los radicales **R**^{3}, **R**^{4}, **R**^{5}, **R**^{6} y **R**^{7} pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4 y **R** representa cloro o un alquiloxi C_1-C_4, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula 2



2

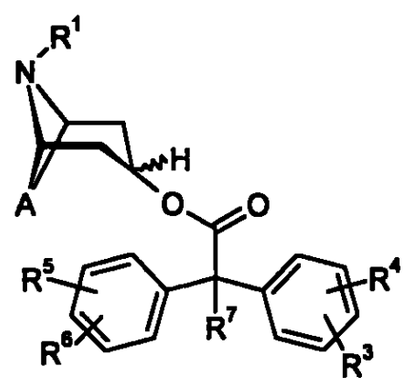
en el que **A** y R^1 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4, para formar un compuesto de la fórmula 4



4

en el que **A** y los radicales R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 pueden tener los significados mencionados en las reivindicacion s 1 a 4, y éstos a continuación se cuaternizan por reacción con un compuesto R^2-X, en el que R^2 y **X** pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4, para formar un compuesto de la fórmula 1.

11. Productos intermedios de la fórmula general 4



4

en el que **A** y los radicales R^1, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4.

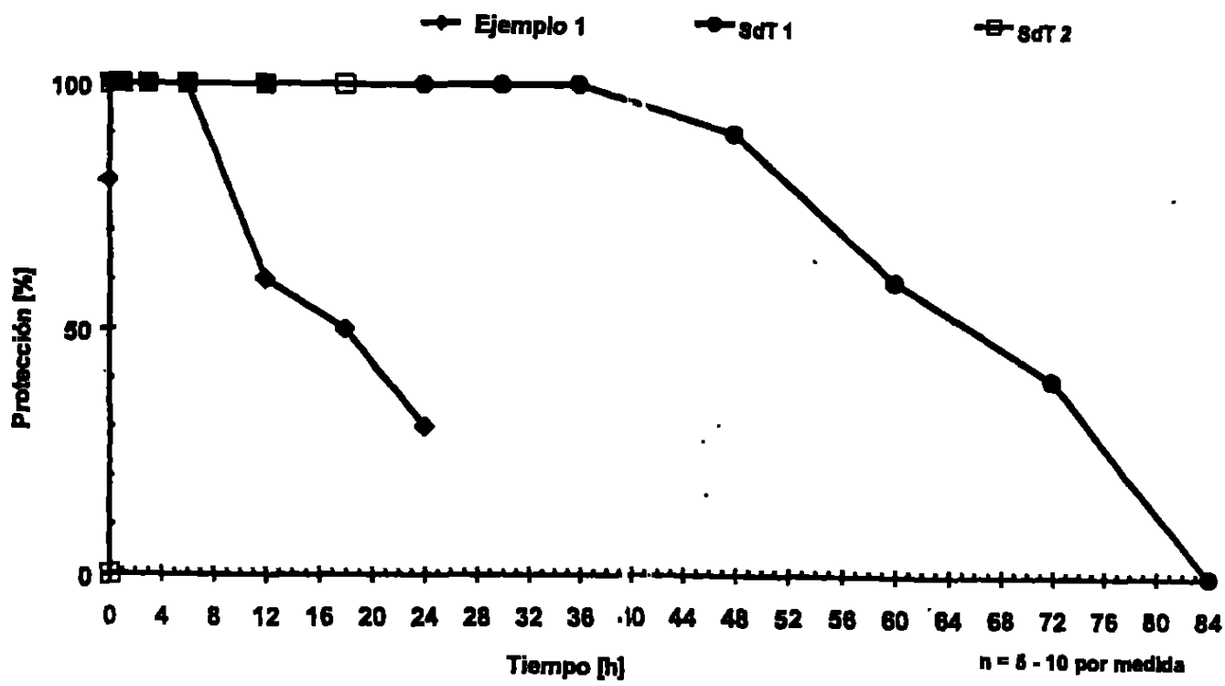
Anejo: Datos experimentales

Efecto protector después de la aplicación por inhalación de soluci nes acuosas frente a un colapso broncoespástico inducido por acetilcolina en cobayas en ayunas (modelo de Kallos-Pagel)

Explicación:

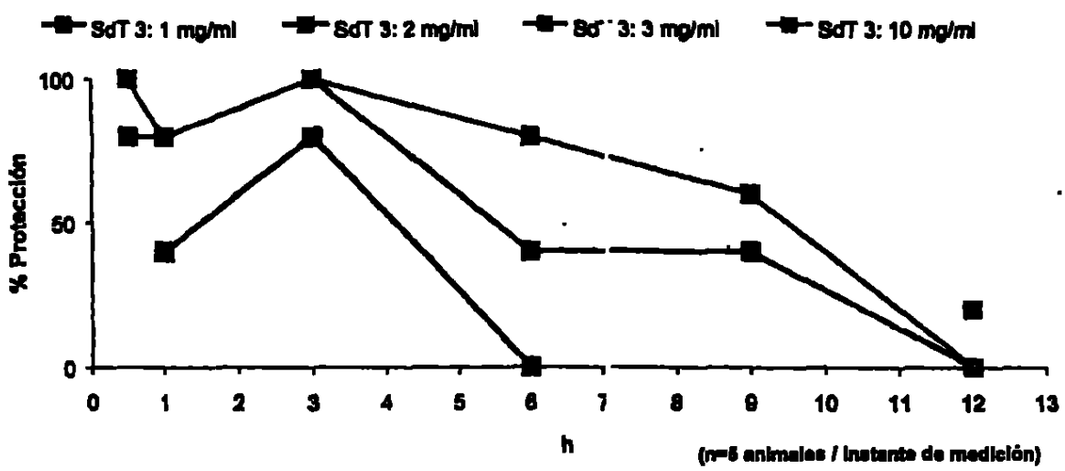
Ejemplo 1 = Ejemplo 1 de la presente solicitud de patente;
SdT 1 = Documento WO 92/16528, Tabla II, Ejemplo 10;
SdT 2 = Documento WO 92/16528, Tabla II, Ejemplo 5;

Dosificación: Todos los compuestos se aplicaron en una concentración de 3 mg/ml;



Anejo: Datos experimentales

SdT 3= Documento WO 92/16528, Tabla II, Ejemplo 11;



PATENT COOPERATION TREATY

12Y

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
-A Patente-
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year) 21 March 2003 (21.03.03)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1151-PCT	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP01/11226	International filing date (day/month/year) 28 September 2001 (28.09.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [ ] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG 55216 Ingelheim am Rhein Germany	DE	DE
	Telephone No. 06132/77-2463	
	Facsimile No. 06132/77-4377	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [X] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG 55216 Ingelheim am Rhein Germany	DE	DE
	Telephone No. 06132/77-2463	
	Facsimile No. 06132/77-4377	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer B. Giffo-Schmitt (Fax 338-87-20) Telephone No. (41-22) 338 9241

125

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03031217 00000000 Folios: 125
Fecha (AMD): 2003-04-11 17:29:26
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 24,575
FECHA : ABRIL 7 DE 2003

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12169296	07/04/2003	23,765,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 13736-841-004-

126

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03031217 00000000 Folios: 125
Fecha (AMD): 2003-04-11 17:29:26
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN	MODELO DE UTILIDAD	( )	(x)
- 1 Indicacion de que se solicita la concesión de una patente		( )	(x)
- 1 Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		( )	(x)
- 71 Descripcion de la invención.		( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes		( )	(X)
125 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 solicita el registro de un Esquema de trazado.		( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud		( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado		( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas		( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable:
Eduardo Novoa
11-04-2003
Fecha