

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

03-112174

54 TITULO **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TROPENOL**

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **COD 46/10**

71 SOLICITANTE **ROBERTINGER FRIEDRICH PHARMA GMBH & CO. KG**

DOMICILIO **Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania**

74 APODERADO **EMILIO FERRERO**

Código 1092

22 BOGOTA, D C



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 112174 00

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Indicaciones : 03112174 00000000 Folios: 89
Fecha (AÑO): 2003-12-23 17:44:17
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 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 República Federal de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173 D 55218 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: <u>clientes@camyp.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1-Armin Walter RAPP Eggoltstrasse 27, D-55411 Bingen-Dromersheim, República Federal de Alemania 2-Rainer SOBOTTA Ludwig-Richter-Strasse 6, D-55218 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP02/06290</u> Fecha: <u>8 de Junio de 2002</u> Publicación Internacional No: <u>WO 03/002562 A1</u> Fecha : <u>9 de Enero de 2003</u>			
6 Título (54) PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE TROPENOL			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 451/10</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DE	<u>28 de Junio de 2001</u>	<u>101 31 200.8</u>

9

Comprobante de pago No.: 03-91.166 Fecha: 16 de Diciembre de 2003

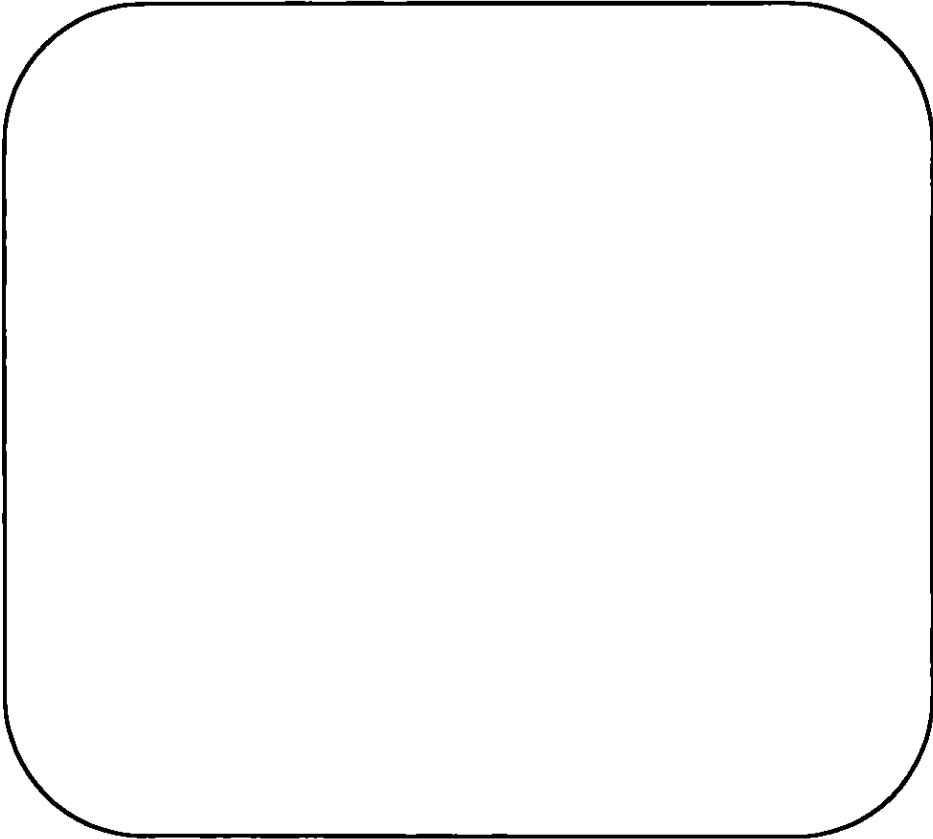
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

 -MRE/lms

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

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

13736
0569

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 4° N° 72 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por lo 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 4° N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property 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

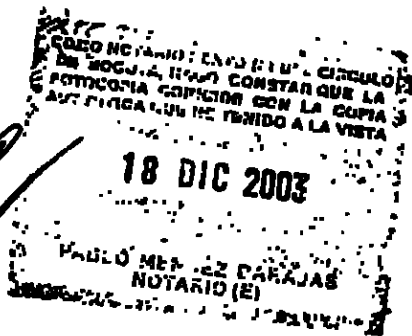
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.

Dr. Heitz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



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 Representante

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 esta 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 lo 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

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

Notary Public
(Signature-seal)



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel

des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

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

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:

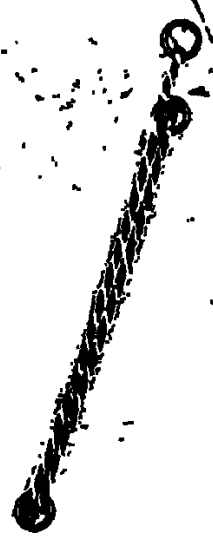
Justizsekretärin



(Dr. Harald Bing)
Vizepräsident



Notario: Ligolani Pharoa GmbH & Co. KG
18.01.2003-2003-001-8



COMO NOTARIO EN LA PRESENTE
FECHA, HE HECHO CONSTAR QUE
LA COPIA DE LA VISTA
18 DIC 2003
LIGOLANI PHAROHA
NOTARIO (E)

[Handwritten signature]

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.-

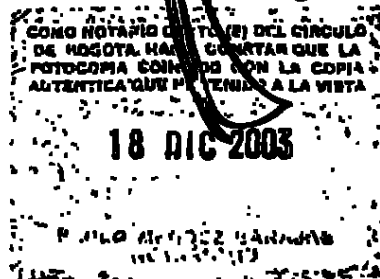
Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; 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 de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--



JVKost0 del 26.7.57 en combinación con Art. 45 Kost0

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

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

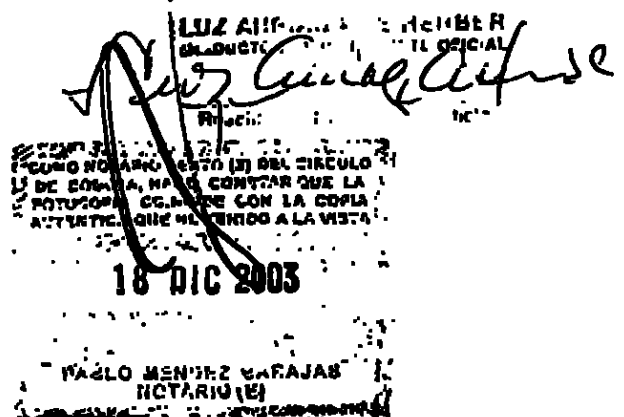
Fdo.: ilegible

(Dr. Harald Binz)

Vicepresidente

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

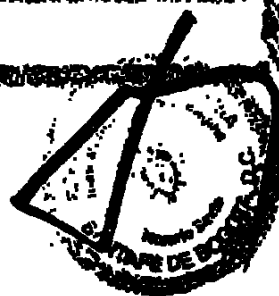
Bogotá, 7 de abril 2003



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 APR 2002



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 APR - 6 1:08

JEFE DE SECCION

BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

21454204

LA FIRMADA EN EL DOCUMENTO QUE SE PERA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (N) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CUMPLE CON LA FORMA AUTENTICA QUE HE TIRADO A LA VISTA

18 DIC 2003

PAUL JESUS LARAJAS NOTARIO (E)

(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
9. Januar 2003 (09.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/002562 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 451/10,
451/02, 471/08 // (C07D 471/08, 221:00, 209:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06290

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Juni 2002 (08.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 31 200.8 28. Juni 2001 (28.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RAPP, Armin, Walter
[DE/DE]; Eggelstrasse 27, 55411 Bingen-Dromer-
shelm (DE). SOBOTTA, Rainer [DE/DE]; Lud-
wig-Richter-Strasse 6, 55218 Ingelheim am Rhein
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AB, 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, GH,
GI, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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

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.

WO 03/002562 A1

(54) Title: TECHNICAL SYNTHESIS METHOD FOR PRODUCING TROPENOL

(54) Bezeichnung: TECHNISCHE SYNTHSEVERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TROPENOL

(57) Abstract: The invention relates to a novel, technically viable method for producing tropenol, optionally in the form of its acid addition salts.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues, technisch anwendbares Herstellungsverfahren zur Darstellung von Tropenol, gegebenenfalls in Form seiner Säureadditionssalze.

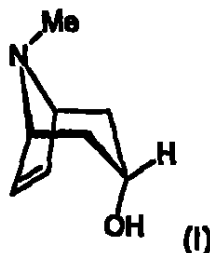
Technisches Syntheseverfahren zur Herstellung von Tropenol

Die Erfindung betrifft ein neues, technisch anwendbares Herstellungsverfahren zur Darstellung von Tropenol, gegebenenfalls in Form seiner Säureadditionssalze.

5

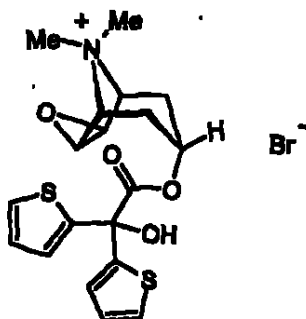
Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung Tropenol ist aus dem Stand der Technik bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:

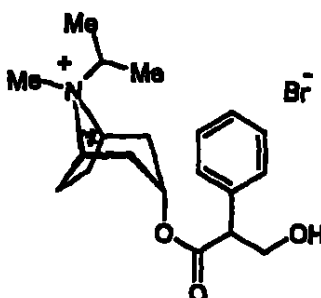


- 10 Die Verbindung kann als Ausgangsverbindung zur Darstellung pharmakologisch wertvoller Verbindungen Verwendung finden. Beispielsweise seien in diesem Zusammenhang genannt die Verbindungen Tiotropiumbromid, Ipratropiumbromid oder auch BEA2108. Diese pharmakologisch wertvollen Strukturen sind durch die folgenden chemischen Strukturen gekennzeichnet:

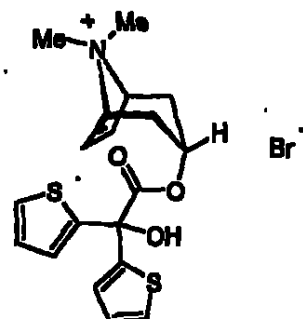
15



Tiotropiumbromid



Ipratropiumbromid



BEA2108

- 20 Aufgrund der hohen Wirksamkeit vorstehend genannter Verbindungen, ist es notwendig, selbige in möglichst hoher Reinheit mittels effizienter Syntheseverfahren zugänglich zu machen. Insbesondere das hohe Reinheitsanfordernis, welches generell von therapeutisch zum Einsatz gelangenden Verbindungen erfüllt werden muß, setzt ein möglichst geringes Maß an Verunreinigungen in den
- 25 Ausgangsverbindungen voraus. Werden bereits als Ausgangsverbindungen Materialien verwendet, die einen relativ hohen Anteil an Verunreinigung enthalten, so gestaltet sich die Aufreinigung des Endprodukts häufig schwierig, da eingangs eingebrachte Verunreinigungen auch in späteren Syntheseschritten häufig nicht

2

mehr ohne weiteres, und wenn dann lediglich unter großen Ausbeuteverlusten abtrennbar sind. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn sich die auftretenden Nebenprodukte bzw. Verunreinigungen von den jeweiligen Hauptprodukten strukturell nur in geringem Maße unterscheiden.

5

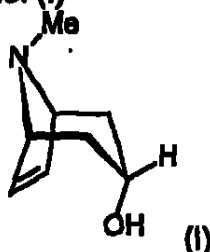
Vor diesem Hintergrund ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Syntheseverfahren bereitzustellen, welches den technischen Zugang zu Tropenol, vorzugsweise in Form eines seiner Säureadditionssalze, in guter Ausbeute und vor allem hoher Reinheit erlaubt.

10

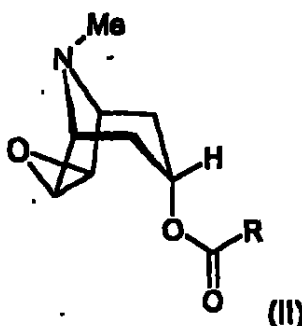
Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die vorstehend definierte Aufgabe wird durch die nachfolgend beschriebene Erfindung gelöst.

- 15 Die vorliegende Erfindung betrifft dementsprechend ein technisches Verfahren zur Herstellung von Tropenol der Formel (I)



gegebenenfalls in Form seiner Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß Scopinester der Formel (II)



20

worin

- R ein Rest ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-alkylen-Phenyl, die jeweils substituiert sein können durch Hydroxy oder C₁-C₄-Alkoxy, bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate in einem geeigneten Lösemittel mittels Zink in Gegenwart aktivierender Metallsalze, bevorzugt aktivierender Eisen- oder Kupfersalze, reduziert und anschließend unter Verwendung geeigneter Basen zu Tropenol der Formel (I) verseift werden.

3

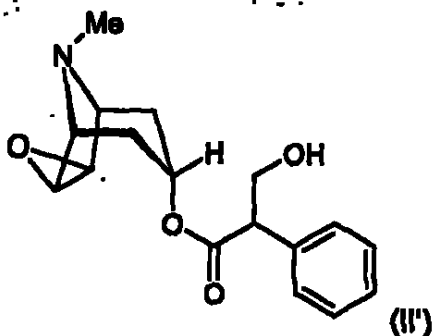
Unter C₁-C₄-Alkyl werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise seien genannt Methyl, Ethyl, n-Propyl, Iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl und tert-Butyl. Unter C₁-C₄-alkylen-Phenyl wird im Rahmen der

5 vorliegenden Erfindung Phenyl verstanden, welches über eine verzweigte oder unverzweigte Alkylenbrücke mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen verknüpft ist, verstanden. Beispielsweise seien genannt Benzyl, Phenyl-2-ethyl-, Phenyl-1-ethyl-, Phenyl-3-propyl-, Phenyl-2-propyl- etc. Sowohl die C₁-C₄-Alkylgruppen als auch die C₁-C₄-alkylenphenyl-gruppen können sofern nicht anders definiert durch einen oder

10 mehrere Hydroxy und/oder C₁-C₄-Alkyloxy-gruppen substituiert sein.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Tropenol der Formel (I), gegebenenfalls in Form seiner Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß als Scopolinderivat der Formel (II) Scopolamin der

15 Formel (II')



gegebenenfalls in Form seiner Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate Verwendung findet.

20 Erfindungsgemäß kann zur Durchführung des Verfahrens zur Herstellung von Tropenol wie folgt vorgegangen werden.

In einem geeigneten Reaktionsgefäß wird das Lösemittel vorzugsweise unter Inertgasatmosphäre, besonders bevorzugt unter Stickstoff vorgelegt. Als geeignet Lösemittel kommen erfindungsgemäß Alkohole ausgewählt aus der Gruppe

25 bestehend aus Methanol, Ethanol und Isopropanol oder Wasser in Betracht, wobei die Verwendung von Wasser erfindungsgemäß bevorzugt ist. Pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel (II) werden erfindungsgemäß zwischen 0,25 und 5, bevorzugt zwischen 0,5 und 3 Litern, besonders bevorzugt zwischen 0,75 und 1,5 Litern Lösemittel verwendet. In das vorgelegte Lösemittel wird unter kräftigem Rühren Zink,

30 vorzugsweise in Form von Zinkstaub, besonders bevorzugt von Zinkstaub mit einer mittleren Teilchengröße von <80 µm, besonders bevorzugt von <70 µm eingebracht. Pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel (II) ist der Einsatz von wenigstens 1 Mol Zink erforderlich. Erfindungsgemäß bevorzugt wird Zink allerdings im Überschuß

eingesetzt. Vorzugsweise werden pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel (II) 1,2 bis 3,5 Mol, besonders bevorzugt 1,5 bis 3,0 Mol Zink verwendet. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden 1,8 bis 2,5 Mol Zink pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel (II) verwendet. Nach

5 Zugabe des Zinks kann es förderlich sein eine Aktivierung desselben vorzunehmen. Diese kann durch Zugabe von HI, HBr oder beispielsweise HCl erfolgen. Bevorzugt wird als Aktivierungsmittel HI, vorzugsweise in Form wässriger Lösungen, besonders bevorzugt in Form konzentrierter wässriger Lösungen durchgeführt. Pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel (II) kann beispielsweise die Zugabe von 0,05

10 - 0,25 Mol, bevorzugt von 0,08 bis 0,2 Mol Aktivierungsmittel förderlich sein. Gegebenenfalls kann es hilfreich sein, vor Zugabe des Aktivierungsmittels die Temperatur der vorgelegten Mischung zu erhöhen. Vorzugsweise wird dann auf eine Temperatur von über 50°C, vorzugsweise 55-90°C, besonders bevorzugt 60-80°C erwärmt. Anschließend erfolgt die Zugabe der Metallsalze zur gegebenenfalls mittels

15 eines der vorstehend genannten Agenzien aktivierten Suspension von Zink im verwendeten Lösemittel. Als im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbare Metallsalze sind Salze des Eisens (vorzugsweise Fe-(III)-Salze) oder des Kupfers (vorzugsweise Cu-(II)-Salze), vorzugsweise deren Halogenide zu nennen. Als Eisensalz gelangt bevorzugt FeCl₃ zur Anwendung. Besonders bevorzugt werden im

20 Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens allerdings Cu-(II)-Salze verwendet, die ausgewählt sind aus der Gruppe CuCl₂, CuI₂, CuBr₂ und CuBr₂-Dimethylsulfidkomplex, wobei CuBr₂ erfindungsgemäß eine besondere Bedeutung zu kommt. Pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel (II) werden erfindungsgemäß stets substöchiometrische Mengen des Metallsalzes, vorzugsweise 0,01 bis < 1 Mol

25 Metallsalz zugesetzt. Bevorzugt finden pro Mol eingesetzte Ausgangsverbindung (II) 0,05 bis 0,5 Mol, besonders bevorzugt 0,075 bis 0,2 Mol Metallsalz Verwendung. Das Metallsalz kann in Substanz oder in gelöster Form der Zinksuspension zugeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt wird das Metallsalz allerdings in einem der eingangs genannten Lösemittel aufgenommen und dann in gelöster oder

30 suspendierter Form der Zinksuspension zugeführt. Besonders bevorzugt wird für die Herstellung der Metallsalz-Lösung oder -Suspension das Lösemittel verwendet, welches zur Aufnahme des Zinks bereits zum Einsatz gelangt ist. Pro Mol eingesetztes Metallsalz werden erfindungsgemäß 0,5 bis 1,5 Liter, vorzugsweise 0,6 bis 1,0 Liter Lösemittel zur Herstellung der Metallsalz-Lösung oder -Suspension

35 verwendet. Diese Lösung oder Suspension wird dann der vorgelegten Zink-Mischung unter Rühren zugeführt.

Zu der nach vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältlichen Zink-Mischung wird nun die Verbindung der Formel (II) gegeben. Die Zugabe kann gegebenenfalls

5

in Form der Säureadditionssalze von (II) erfolgen. Diese Säureadditionssalze sind erfindungsgemäß vorzugswise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrogenphosphat, Hydrogensulfat, Tetrafluoroborat und Hexafluorophosphat, wobei die Hydrochloride oder Hydrobromide besonders
5 bevorzugt sind. Eine Bezugnahme auf Säureadditionssalze der Verbindung der Formel (II) schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende Hydrate mit ein. Erfolgt die direkte Zugabe der vorstehend genannten Säureadditionssalze, so können diese der vorgelegten Zink-Mischung in Substanz oder in gelöster Form zugeführt werden. Werden die Säureadditionssalze in gelöster
10 Form zugegeben, empfiehlt sich die Aufnahme der Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (II) in einem der eingangs genannten Lösemittel. Vorzugswise wird dasjenige Lösemittel zur Bereitstellung der Lösung verwendet, welches bereits bei der Generierung der Zinksuspension zum Einsatz gelangt ist. Erfindungsgemäß bevorzugt werden pro Mol eingesetztes Säureadditionssalz der
15 Formel (II) 0,5 bis 1,5 Liter, vorzugswise 0,6 bis 1,0 Liter Lösemittel verwendet.

Alternativ dazu ist es möglich, die Verbindungen der Formel (II) in Form ihrer freien Basen in einer separaten Versuchsanordnung zunächst in einem geeigneten Lösemittel mittels der entsprechenden Säuren in die gelösten Säureadditionssalze
20 zu überführen, und diese Lösung anschließend der vorgelegten Zink-Mischung zuzuführen. In diesem Fall kann als Lösemittel eines der eingangs genannten Lösemittel Verwendung finden. Vorzugswise wird dasjenige Lösemittel verwendet, welches bereits zur Herstellung der vorgelegten Zinksuspension zum Einsatz gelangt ist. Erfindungsgemäß bevorzugt werden pro Mol eingesetzte freie Base der Formel
25 (II) 0,5 bis 1,5 Liter, vorzugswise 0,6 bis 1,0 Liter Lösemittel verwendet. Die dadurch erhaltene Suspension wird anschließend mit der zur Bildung des Säureadditionssalzes Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrogenphosphat, Hydrogensulfat, Tetrafluoroborat oder Hexafluorophosphat erforderlichen entsprechenden Säure versetzt. Pro Mol eingesetzte freie Base der Formel (II) sind
30 wenigstens 1 Mol der jeweiligen Säure einzusetzen. Allerdings ist es im Rahmen der erfindungsgemäßen Verfahren durchaus möglich die Säure im Überschuß (d.h. 1,1 bis etwa 2 Mol pro Mol Base (II)) zu verwenden. Erfindungsgemäß bevorzugt werden die Hydrochloride oder Hydrobromide der Verbindungen (II) verwendet. Die Zugabe der Salzsäure kann entweder in Form wässriger Lösungen oder gasförmig erfolgen,
35 wobei die Zugabe wässriger Lösungen bevorzugt ist. Vorzugswise wird konzentrierte Salzsäure (36%-ig) in Wasser gelöst zugegeben. Wird, was erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist, Bromwasserstoffsäure verwendet, so kann deren Zugabe ebenfalls entweder in Form wässriger Lösungen oder gasförmig erfolgen, wobei die Zugabe wässriger Lösungen bevorzugt ist.

Vorzugsweise wird konzentrierte Bromwasserstoffsäure (62%-lg) in Wasser gelöst zugegeben. Durch die Zugabe einer der vorstehend genannten Säuren zur Suspension der freien Base der Formel (II) im jeweiligen Lösemittel wird ein pH von 3,5 bis 5,5, vorzugsweise von 4,5 bis 5 eingestellt.

5

Die vorstehend beschriebenen und gegebenenfalls nach unterschiedlichen Wegen zugänglichen Lösung der Säureadditionssalze der Formel (II) wird anschließend der vorgelegten Zink suspension zugeführt. Die Zugabe kann beispielhaft aber nicht notwendigerweise bei erhöhter Temperatur erfolgen. Eine solche erhöhte

10 Temperatur bietet sich allerdings vor allem dann an, wenn die Mischung bereits vor Zugabe des Aktivierungsreagenzes erwärmt worden ist. Erfolgt die Zugabe bei erhöhter Temperatur, so bieten sich erfindungsgemäß Temperaturen von über 50°C, vorzugsweise 55-90°C, besonders bevorzugt 60-80°C an.

15 Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung in einem Temperaturbereich von 50 bis 100°C, vorzugsweise von 60 bis 95°C, besonders bevorzugt bei etwa 70 bis 85°C gerührt. Je nach Wahl des Lösemittels, kann die in vorstehend genannten Temperaturintervallen genannte Maximaltemperatur naturgemäß tiefer liegen, wenn das verwendete Lösemittel bei einer tieferen Temperatur als der angegebenen
20 Höchsttemperatur siedet. Es wird solange bei konstanter Temperatur gerührt, bis der Umsatz vollständig ist (0,5 bis 4 Stunden). Die Kontrolle des Fortgangs der Reaktion kann beispielsweise mittels Dünnschichtchromatographie erfolgen.

Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionsmischung zur Verseifung der
25 Esterfunktion mit einer geeigneten Base versetzt. Als Base kommen bevorzugt anorganische Basen ausgewählt aus der Gruppe der Alkali- oder Erdalkalcarbonate, Alkali- oder Erdalkalkoholate und Alkali- oder Erdalkalhydroxyde in Betracht. Besonders bevorzugt sind dabei die Hydroxide des Lithiums, Natriums, Kaliums und Calciums besonders bevorzugt des Natriums oder Kaliums. Erfindungsgemäß
30 besonders bevorzugt wird Natriumhydroxid als Base verwendet. Vorstehend genannte Basen können in Reinform oder, besonders bevorzugt, in Form wässriger konzentrierter Lösungen zum Einsatz gelangen. Wird beispielsweise die erfindungsgemäß besonders bevorzugte Base Natriumhydroxid verwendet, so erfolgt deren Zugabe vorzugsweise in Form wässriger Lösungen mit einer Konzentration
35 von wenigstens 40 Gew%. Pro Mol ursprünglich eingesetzte Verbindung der Formel (II) ist der Einsatz wenigstens stöchiometrischer Mengen an Base erforderlich. Allerdings ist auch die Verwendung der Base im Überschuß möglich. Entweder erfolgt bereits die Zugabe der Base bei einer Temperatur in einem Bereich von 0 bis 50°C, vorzugsweise von 10 bis 40°C, besonders bevorzugt bei etwa 20 bis 30°C

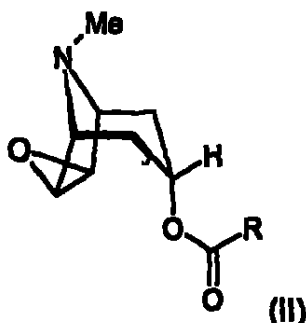
- oder vorstehende Temperatur wird umgehend nach Zugabe der Base eingestellt. Es wird solange bei dieser Temperatur gerührt, bis der Umsatz vollständig ist (je nach Ansatzgröße 12 bis 24 Stunden). Bei kleineren Ansatzgrößen (z.B. Kilogrammaßstab) kann die Verseifung auch bei erhöhter Temperatur (50-100°C, vorzugsweise 55-90°C, besonders bevorzugt etwa 60 bis 80°C) erfolgen. Dadurch kann sich die Reaktionszeit auf etwa 15 Minuten bis 10 Stunden, vorzugsweise 0,5-3 Stunden verkürzen. Die Kontrolle des Fortgangs der Reaktion kann beispielsweise mittels Dünnschichtchromatographie erfolgen.
- 10 Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionsmischung unter Rühren auf eine Temperatur im Bereich von 0 und 50°C, vorzugsweise 15 bis 45 °C gebracht und mittels Filtration von den Zinksalzen befreit. Der Filtrückstand kann gegebenenfalls durch das für die Reaktion verwendete Lösemittel gewaschen werden. Das Filtrat wird zur Extraktion mit einem organischen Lösemittel, welches nicht oder nur in
- 15 geringem Maße mit dem für die Reaktion gewählten Lösemittel mischbar ist, versetzt. Vorzugsweise wird ein organisches Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl-tert-butylether, Dichlormethan, Chloroform, vorzugsweise Dichlormethan verwendet. Pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel (II) werden erfindungsgemäß zwischen 0,5 und 5, bevorzugt zwischen 0,75 und 4 Litern
- 20 organisches Lösemittel für die Extraktion verwendet. Die Extraktion wird erfindungsgemäß zwischen 3 und 8, bevorzugt 4 bis 6 mal durchgeführt. Nach beendeter Extraktion werden die organischen Phasen vereint und das organische Lösemittel im Vakuum abdestilliert.
- 25 Das verbleibende Rohprodukt wird in einem organischen Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methanol, Ethanol, Isopropanol, vorzugsweise Isopropanol aufgenommen. Pro Mol ursprünglich eingesetzte Verbindung der Formel (II) werden erfindungsgemäß zwischen 0,1 und 2,0 Litern, vorzugsweise zwischen 0,3 und 1,0 Litern des vorstehend genannten Lösemittels verwendet. Die erhaltene
- 30 Lösung wird von ausgefallenem Feststoff (Metallsalze der Säure RCOOH, wobei R die eingangs genannten Bedeutungen aufweisen kann) mittels Filtration abgetrennt. Das Filtrat enthält Tropenol der Formel (I) in Form seiner freien Base. Sofern die freie Base in die nächste Umsetzung eingesetzt werden soll, erfolgt an dieser Stelle das Abdestillieren des Lösemittels unter Vakuum. Die verbleibende freie Base ist
- 35 dann, ohne weitere Reinigung, in die nächsten Syntheseschritte einsetzbar. Erfindungsgemäß bevorzugt wird die freie Base des Tropenols aber in eines der Säureadditionssalze überführt. Als Säureadditionssalze des Tropenols werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Salze verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrogenphosphat,

Hydrosulfat, Tetrafluorborat oder Hexafluorophosphat. Besonders bevorzugt sind dabei die Salze Hydrobromid und Hydrochlorid, wobei dem Tropenolhydrochlorid erfindungsgemäß eine besondere Bedeutung zu kommt. Zur Darstellung der Säureadditionssalze wird das Filtrat auf eine Temperatur im Bereich von -10°C bis 20°C, vorzugsweise im Bereich von -5°C und 15°C gekühlt. Die dadurch erhaltene Suspension wird anschließend mit der zur Bildung des Säureadditionssalzes Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrogenphosphat, Hydrosulfat, Tetrafluorborat oder Hexafluorophosphat erforderlichen entsprechenden Säure versetzt. Pro Mol ursprünglich eingesetzte freie Base der Formel (II) sind wenigstens 1 Mol der jeweiligen Säure einzusetzen. Gegebenenfalls ist es im Rahmen der erfindungsgemäßen Verfahren möglich, die Säure im Überschuß (d.h. 1,1 bis etwa 2-3 Mol pro Mol ursprünglich eingesetzte Base (II)) zu verwenden. Erfindungsgemäß bevorzugt wird das Hydrochlorid des Tropenols hergestellt. Die Zugabe der dafür erforderlichen Salzsäure kann entweder in Form von Lösungen oder gasförmig erfolgen. Vorzugsweise wird Chlorwasserstoff in gasförmiger Form in einem separaten Reaktionsgefäß in eines der vorstehend genannten Lösemittel bis zur Sättigung eingebracht. Besonders bevorzugt wird zur Darstellung dieser HCl-Lösung das Lösemittel verwendet, welches zur Herstellung des Tropenol-filtrats Verwendung findet. Die Zugabe einer der vorstehend genannten Säuren zur Lösung der freien Base des Tropenols (I) erfolgt, bis ein pH von 1,5 bis 6,5, vorzugsweise von 2 bis 6 erreicht ist. Nach beendeter Zugabe der Säure kann bei konstanter Temperatur gegebenenfalls noch 0,5 bis 2 Stunden nachgerührt werden. Abschließend wird das ausgefallene Säureadditionssalz des Tropenols abgetrennt und gegebenenfalls mit einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aceton, Methylisobutylketon und Methyläthylketon, vorzugsweise Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Wie einleitend formuliert stellt Tropenol, welches gemäß dem erfindungsgemäßen Herstellverfahren zugänglich ist, eine wertvolle Ausgangsverbindung zur Darstellung therapeutisch wirksamer Verbindungen wie beispielsweise Tiotropiumbromid, Ipratropiumbromid oder BEA2108 dar. Aufgrund der hohen Reinheit, in der Tropenol gemäß der vorliegenden Erfindung zugänglich wird, ist es möglich die vorstehend genannten Wirkstoffe in den für die pharmazeutische Anwendung notwendigen Spezifikationen bereit zu stellen. Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung ferner auf die Verwendung von Tropenol, gegebenenfalls in Form seiner Säureadditionssalze als Ausgangsmaterial zur Herstellung therapeutisch wirksamer Verbindungen wie beispielsweise Tiotropiumbromid, Ipratropiumbromid oder BEA2108, bevorzugt Tiotropiumbromid.

9

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel (II)



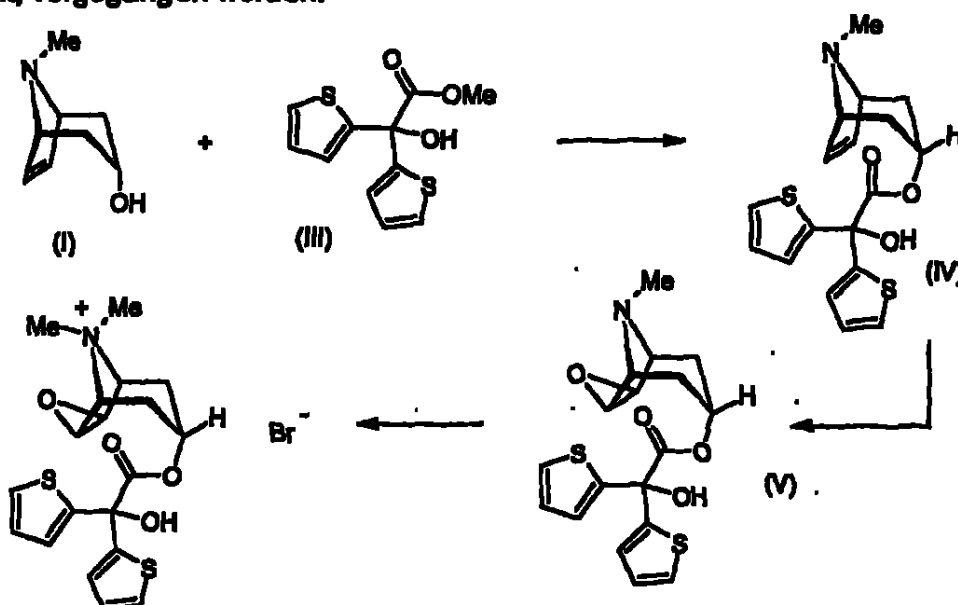
worin

- 5 R ein Rest ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-alkylen-Phenyl, die jeweils substituiert sein können durch Hydroxy oder C₁-C₄-Alkoxy, bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate, als Ausgangsmaterial zur Herstellung therapeutisch wirksamer Verbindungen wie beispielsweise Tiotropiumbromid, Ipratropiumbromid oder
- 10 BEA2108, bevorzugt Tiotropiumbromid.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Scopolamin gegebenenfalls in Form seiner Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form seiner Hydrate, als Ausgangsmaterial zur Herstellung therapeutisch wirksamer

- 15 Verbindungen wie beispielsweise Tiotropiumbromid, Ipratropiumbromid oder BEA2108, bevorzugt Tiotropiumbromid.

Zur Darstellung von Tiotropiumbromid ausgehend von Tropenol kann wie in Schema 1 dargestellt, vorgegangen werden.

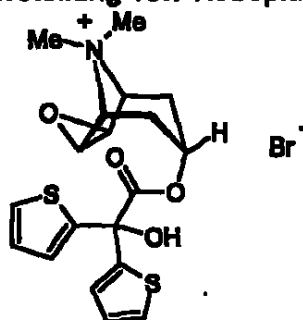


20 Schema 1:

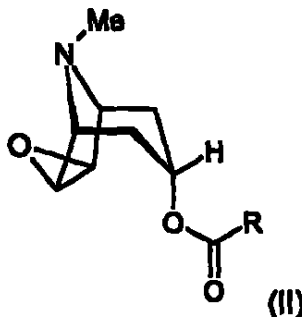
10

Ausgehend von gemäß dem erfindungsgemäß erhältlichen Tropenol (I) erfolgt durch Umsetzung mit Di-(2-thienyl)-glykolsäurederivaten (III) zunächst die Bildung des Di-(2-thienyl)-glykolsäure-tropenolesters (IV). Dieser wird durch Oxidation der olefinischen Doppelbindung in den entsprechenden Scopinester (V) überführt, aus dem Tiotroplumbromid durch Umsetzung mit Methylbromid erhältlich wird.

Dementsprechend betrifft ein besonders bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Tiotroplumbromid



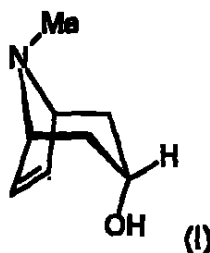
dadurch gekennzeichnet, daß in einem ersten Schritt Scopinester der Formel (II)



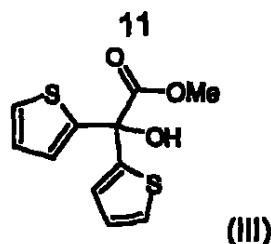
worin

R ein Rest ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-alicyklic-Phenyl, die jeweils substituiert sein können durch Hydroxy oder C₁-C₄-Alkoxy, bedeutet,

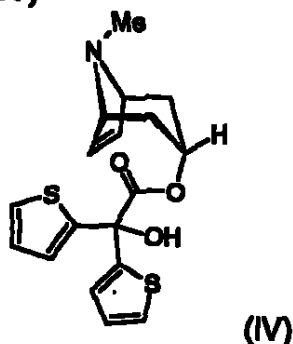
gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze in einem geeigneten Lösemittel mittels Zink in Gegenwart aktivierender Metallsalze, vorzugsweise aktivierender Eisen- oder Kupfersalze, reduziert und gleichzeitig unter Verwendung geeigneter Basen zu Tropenol der Formel (I)



versetzt wird, dieses gegebenenfalls in Form seiner Säureadditionssalze, in einem zweiten Schritt mit einem Ester der Formel (III)

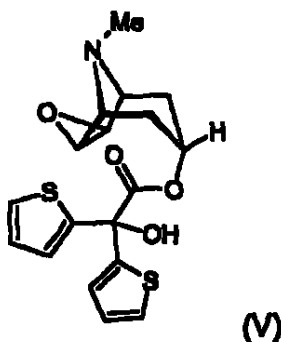


zum Tropenolester der Formel (IV)



umgesetzt wird, dieser in einem dritten Schritt zum Scopinester der Formel (V)

5



oxidiert wird und dieser in einem vierten Schritt mittels Methylbromid zu Tiotroplumbromid quaternisiert wird.

- 10 Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration exemplarisch durchgeführter Syntheseverfahren zur Herstellung von Tiotroplumbromid. Sie sind lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweisen zu verstehen, ohne die Erfindung auf deren Inhalt zu beschränken.

15 **Beispiel 1:**

Darstellung von Tropenol (I) in Form seines Hydrochlorids (Kilogrammmaßstab)

In einem mit Stickstoff-gespülten Reaktor werden 3 Liter Wasser vorgelegt und unter kräftigem Rühren 390 g Zinkstaub (<63µm) und zur Aktivierung 66 ml 57%-ige, wässrige Iodwasserstoffsäure zugesetzt. Diese Mischung wird bei

- 20 Raumtemperatur etwa 5 Minuten gerührt. Anschließend erfolgt die langsame Zugabe von 67,2 g Cu(II)-Bromid, gelöst in 260 ml Wasser. Zu dieser Mischung wird langsam eine Lösung von 910,2 g Scopolamin-Base, aufgenommen in etwa 2,6 Liter Wasser gegeben und mittels 227 ml 82%-iger, wässriger Bromwasserstoffsäure auf einen

pH von 4,5-5 eingestellt, gegeben. Nach beendeter Zugabe wird auf eine Temperatur von 75-80°C erwärmt und etwa 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wird auf etwa 65°C abgekühlt. Es werden 480 ml einer 45%-igen wässrigen Natronlauge zugegeben und bei einer

5 Temperatur von 65-70°C bis zur vollständigen Verseifung gerührt (etwa 1 Stunde). Nach Abkühlen auf etwa 40°C werden die Zn-Salze abfiltriert und mit etwa 200 ml Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wird mittels Dichlormethan mehrfach extrahiert (3-5 mal, jeweils 2-4 Liter Dichlormethan), die organischen Phasen vereint und das Lösemittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Der verbleibende Rückstand (371 g

10 Rohprodukt) wird in 1,5 Litern Isopropanol aufgenommen und der ausgefallene Feststoff (Tropasäure-Metallsalz) abfiltriert. Das Filtrat wird auf -10°C bis 10°C gekühlt und langsam und unter kräftigem Rühren mit 120 g HCl, gelöst in 780 ml Isopropanol, versetzt. Hierbei wird ein pH von 2,5 - 4 eingestellt. Nach beendeter Zugabe wird bei etwa -5 °C noch eine weitere Stunde gerührt. Die Suspension wird

15 abschließend filtriert, der Filtrerrückstand mittels etwa 600 ml Aceton nachgewaschen und abschließend im Vakuum bei etwa 60°C getrocknet.

Ausbeute: 408,1 g Tropenolhydrochlorid (77,4% bezogen auf eingesetztes Scopolamin)

20 Beispiel 2:

Darstellung von Tropenol (I) in Form seines Hydrochlorids (großtechnisch)

In einem mit Stickstoff-gespülten Reaktor werden 130 Liter Wasser vorgelegt und unter kräftigem Rühren 21,5 kg Zinkstaub (<63µm) zugegeben. Diese Mischung wird auf eine Temperatur von 65-75°C erwärmt. Zu dieser Mischung werden 6,2 kg 57%-

25 ige wässrige Jodwasserstoffsäure gegeben. Anschließend erfolgt die Zugabe einer Lösung von 3,7 kg Cu(II)-Bromid in 20-25 Liter Wasser. Es wird gegebenenfalls bis zu 5 Minuten nachgerührt und anschließend eine Lösung von 65,8 kg Scopolamin-hydrobromid-trihydrat in 140-145 Liter Wasser zugegeben. Die erhaltene Mischung wird auf 75-85°C erwärmt und 2-2,5 Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz

30 (DC-Kontrolle) werden 35,5 kg einer 45%-igen wässrigen Natronlauge zugegeben. Es wird auf eine Temperatur von 20-30°C gebracht und der Ansatz weitere 20-24 Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird der gesamte Apparatinhalt filtriert und der verbleibende Rückstand mit etwa 30 Liter Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wird bei konstanter Temperatur mit 75 kg Natriumchlorid

35 versetzt. Zur Extraktion erfolgt die Zugabe von 150 Liter Dichlormethan. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase weitere 4 mal mit der gleichen Menge Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden destillativ vom Lösemittel befreit. Zum verbleibenden Rückstand werden etwa 100 Liter Isopropanol gegeben und auf eine Temperatur von 0-10°C eingestellt. Sodann

erfolgt die Zugabe einer Lösung von 5,5 kg Chlorwasserstoff in 38 Litern Isopropanol bis ein pH von etwa 2,5-5,5 eingestellt ist. Das ausgefallene Tropenolhydrochlorid wird abgetrennt und mit 30 Litern Aceton nachgewaschen. Nach Trocknung werden 21,3 kg Produkt (Ausbeute 81% bezogen auf eingesetztes Scopolaminhydrobromid) erhalten.

Beispiel 3: Darstellung von Tiotropiumbromid

a) Darstellung des Tropenolesters (IV)

Zu 10,9 kg Tropenolhydrochlorid (erhältlich nach Beispiel 1) in Toluol (95 L) wird bei 25°C Ammoniak (1,8 kg) eingeleitet. Die erhaltene Suspension wird bei konstanter Temperatur etwa 1 h gerührt. Anschließend wird entstandenes Ammoniumhydrochlorid abfiltriert und mit Toluol (26 L) nachgespült. Bei etwa 50°C Manteltemperatur wird ein Teil des Toluols (ca 60 L) im Vakuum abdestilliert. Nach Abkühlen auf etwa 25°C werden 15,8 kg DI-(2-thienyl)glykolsäuremethylester zugeben und die erhaltene Mischung zum Lösen auf 50°C erwärmt. In einem weiteren Apparat wird Toluol (40 L) vorgelegt und in diese bei etwa 25°C Natriumhydrid (2,7 kg) eingetragen. In diese Lösung wird innerhalb von 1 h die zuvor generierte Lösung aus Tropenol und Glykolsäuremethylester bei 30°C gegeben. Nach beendeter Zugabe wird bei reduziertem Druck etwa 7 Stunden unter Rühren auf 75°C erhitzt. Das sich bildende Methanol wird dabei abdestilliert. Die verbleibende Mischung wird abgekühlt und in eine Mischung von Wasser (958 L) und 36 %iger Salzsäure (13,2 kg) gegeben. Die wässrige Phase wird anschließend abgetrennt und mit Methylenchlorid (58 L) waschen. Nach erneuter Methylenchloridzugabe (198 L) wird das so erhaltene Gemisch mit vorbereiteter Sodaaesung (9,6 kg Soda in 45 L Wasser) auf pH = 9 gestellt. Die Methylenchlorid-Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (262 L) ausgerührt. Die Methylenchlorid-Phase werden bei 65°C bis auf den Rückstand eingeeengt. Den Rückstand wird in Toluol (166 L) aufgenommen und auf 95°C erhitzt. Die toluolische Lösung wird auf 0°C abgekühlt. Die erhaltenen Kristalle werden abgetrennt, mit Toluol (33 L) gewaschen und bei etwa 50°C für max. 24 Std. im Stickstoffstrom getrocknet.

Ausbeute: 18,6 kg (83%); Schmp.: ca. 160°C (bestimmt über DSC bei Heizrate von 10K/min);

b) Darstellung des Scopinesters (V)

In einem geeigneten Reaktionsapparat werden 260 L DMF vorgelegt und auf 50°C erwärmt. Anschließend werden 16,2 kg Tropenolester (IV) zugegeben und es wird gerührt, bis eine klare Lösung erhalten worden ist. Nach Abkühlen auf 40°C werden nacheinander und portionsweise Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Komplex (10,2 kg),

72
12

Wasser (13 L) und Vanadium-(V)-oxid (0,7 kg) eintragen und der Apparateinhalt auf etwa 50°C erhitzt. Nach 2 - 3 h Rühren bei konstanter Temperatur wird etwa 20°C abgekühlt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird mit Salzsäure (36 %ig) auf etwa pH 4,0 eingestellt. Vorbereitete Natriumbisulfid-Lösung (2,4 kg in 24 L Wasser) wird
5 zugegeben. Bei einer Innentemperatur von 35°C wird das Lösemittel im Vakuum teilweise abdestilliert (etwa 210 L). Es wird wiederum auf etwa 20°C abgekühlt und mit Ciarcel (3,2 kg) versetzt. Mit verdünnter Salzsäure (36%-ig, 0,8 kg in etwa 440 L Wasser) wird auf einen pH von etwa 2,0 eingestellt. Die erhaltene Lösung wird filtriert und mit Methylenchlorid (58 L) extrahiert. Die Methylenchloridphase wird
10 verworfen. Zur wäßrigen Phase wird erneut Methylenchlorid (130 L) gegeben und mit einer vorbereiteten Soda-Lösung (11,0 kg in 51 L Wasser) wird ein pH von etwa 10,0 eingestellt. Die Methylenchlorid-Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Methylenchlorid (138 L) extrahiert. Im schwachen Vakuum (600 - 700 mbar) wird bei 40°C von den vereinigten Methylenchloridphasen Methylenchlorid (etwa 175 L)
15 abdestilliert. Der Apparateinhalt wird auf 20°C abgekühlt, Acetylchlorid (etwa 0,5 kg) wird zugesetzt und es wird für etwa 40 Minuten bei 20°C gerührt. Die Reaktionslösung wird in einen zweiten Apparat überführt. Mit einer vorbereiteten Salzsäure-Lösung (4,7 kg Salzsäure 36 %ig in 460 L Wasser) wird bei 20°C ein pH von 2,0 eingestellt. Die Methylenchlorid-Phase wird abgetrennt und entsorgt. Die
20 wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid (39 L) gewaschen. Dann wird Methylenchlorid (130 L) zugesetzt und mit einer vorbereiteten Soda-Lösung (7,8 kg Soda in 38 L Wasser) bei 20°C ein pH von 10,0 eingestellt. Nach 15 Min. Rühren wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Methylenchlorid (97 L und 65 L) gewaschen. Die Methylenchlorid-Phasen werden
25 vereinigt und im schwachen Vakuum ein Teil des Methylenchlorids (90 L) bei einer Temperatur von 30 - 40°C abdestilliert. Anschließend wird Dimethylformamid (114 kg) zugesetzt und unter Vakuum bei 40°C das restliche Methylenchlorid abdestilliert. Der Apparateinhalt wird auf 20°C abgekühlt.

30 c) Darstellung des Tiotropiumbromids

Zur nach vorhergehender Vorschrift erhältlichen Scopinester-Lösung wird bei 20°C Methylbromid (5,1 kg) eingelegt. Der Anlageninhalt wird bei 30°C für etwa 2,5 Tage gerührt. Bei 50°C werden im Vakuum 70 L DMF abdestilliert. Die Lösung wird in einen kleineren Apparat überführt. Es wird mit DMF (10 L) nachgespült. . Bei 50°C
35 wird im Vakuum weiteres DMF abdestilliert bis eine Gesamtdestillatmenge von etwa 100 L erreicht ist. Es wird auf 15°C abgekühlt und bei dieser Temperatur 2 h nachgerührt. Das Produkt wird mittels Nutschentrockner isoliert, mit 15°C kaltem DMF (10 L) und 15°C kaltem Aceton (25 L) gewaschen. Es wird bei max. 50°C für max. 36 Std. im Stickstoffstrom getrocknet. Ausbeute: 13,2 kg (88 %);

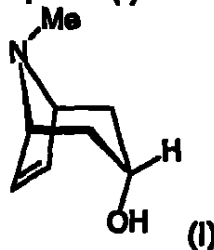
Schmp.: 200-230°C (abh. von Reinheitsgrad des Rohprodukts);

Das so erhaltene Rohprodukt (10,3 kg) wird in Methanol (66 L) eingetragen. Das Gemisch wird zum Lösen zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird auf 7°C abgekühlt und 1,5 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Das Produkt wird mittels Nutschentrockner isoliert, mit 7°C kaltem Methanol (11 L) gewaschen und max. 36 h bei etwa 50°C im Stickstoffstrom getrocknet. Ausbeute: 9,9 kg (96 %); Schmp.: 228°C (bestimmt über DSC bei Heizrate von 10K/min).

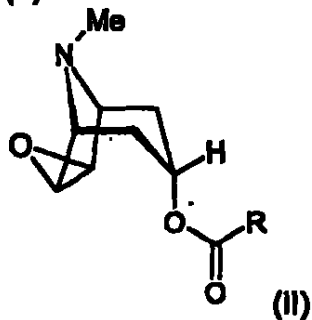
- 10 Gegebenenfalls kann das so erhaltene Produkt in das kristalline Monohydrat des Tiotropiumbromids überführt werden. Hierzu kann wie folgt vorgegangen werden. In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht.
- 15 Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der
- 20 Apparatinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen
- 25 Kristalle werden bei etwa 25°C über etwa 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet. Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromid-monohydrat (88 % d. Th.) Schmp.: 230°C (bestimmt über DSC bei Heizrate von 10K/min).

Patentansprüche

1) Verfahren zur Herstellung von Tropenol (I)



5 gegebenenfalls in Form seiner Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß Scopinester der Formel (II)

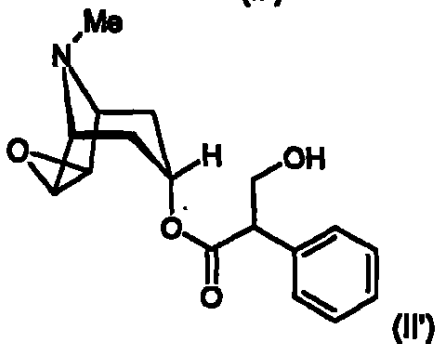


worin

10 R ein Rest ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-alkylen-Phenyl, die jeweils substituiert sein können durch Hydroxy oder C₁-C₄-Alkoxy, bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate in einem geeigneten Lösemittel mittels Zink in Gegenwart aktivierender Metallsalze, bevorzugt aktivierender Eisen- oder Kupfersalze, reduziert und anschließend unter Verwendung geeigneter Basen zu Tropenol der Formel (I) versäfft werden.

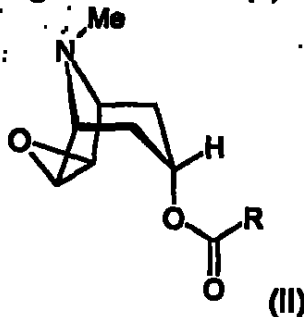
2) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Scopininderivat der Formel (II) Scopolamin der Formel (II')



20 gegebenenfalls in form seiner Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate Verwendung findet.

- 3) Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
In einem ersten Schritt in einem geeigneten Lösemittel Zink vorgelegt wird,
In einem zweiten Schritt, gegebenenfalls nach Aktivierung mit einem
geeigneten Aktivierungsreagenz, die Zugabe des Metallsalzes erfolgt,
5 In einem dritten Schritt die Verbindung der Formel (II) gegebenenfalls in Form
eines ihrer Säureadditionssalze und/oder Hydrate zugesetzt wird,
In einem vierten Schritt die Esterfunktion mittels einer geeigneten Base versetzt
wird und schließlich die Verbindung der Formel (I), gegebenenfalls in Form
eines ihrer Säureadditionssalze isoliert wird.
- 10 4) Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet,
daß als Metallsatz Salze des Fe-(III) oder des Cu-(II), vorzugsweise deren
Halogenide zur Anwendung gelangen.
- 15 5) Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet daß die Salze
ausgewählt sind aus der Gruppe FeCl₃, CuCl₂, CuI₂, CuBr₂ und CuBr₂-
Dimethylsulfidkomplex, vorzugsweise CuBr₂.

- 6) Verwendung von Verbindungen der Formel (II)



20

worin

R . ein Rest ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-alkylen-Phenyl, die
jeweils substituiert sein können durch Hydroxy oder C₁-C₄-Alkoxy,
bedeutet,

- 25 gegebenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in
Form ihrer Hydrate, als Ausgangsmaterial zur Herstellung therapeutisch
wirksamer Verbindungen.

- 30 7) Verwendung nach Anspruch 6 zur Herstellung von Tiotropiumbromid,
Ipratropiumbromid und BEA2108, bevorzugt Tiotropiumbromid.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 02/06290

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D451/10 C07D451/02 C07D471/08 //(C07D471/08,221:00,
209:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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, EPO-Internal, BIOSIS, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ABERLE N S ET AL: "Parallel modification of tropane alkaloids" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 42, no. 10, 4 March 2001 (2001-03-04), pages 1975-1977, XP004316768 ISSN: 0040-4039 *scheme 1* page 1976, left-hand column, line 4, paragraph 2; examples 1,4,5 --- -/--	1-5

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

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "I" 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

25 July 2002

Date of mailing of the international search report

02.10.02

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 8010 Patentsweg
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 01 051 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8010

Authorized officer

Härtinger, S

29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 02/06290

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BREMNER J B ET AL: "A Meisenheimer Rearrangement Approach To Bridgehead Hydroxylated Tropane Alkaloid Derivatives" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 37, no. 1, 1996, pages 97-100, XP004030485 ISSN: 0040-4039 *scheme 1* examples 7-9	1-5
Y	--- DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HAYAKAWA, Y. ET AL: "Carbon-carbon bond formation promoted by transition metal carbonyls. 19. General synthesis of tropane alkaloids via the polybromo ketone-iron carbonyl reaction" retrieved from STN Database accession no. 88:191188 XP002207663 abstract & J. AM. CHEM. SOC. (1978), 100(6), 1786-91,	1-5
Y	--- MALPASS J R ET AL: "Synthesis of Epibatidine Homologues: Homoepibatidine and Bis-Homoepibatidine" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 37, no. 22, 1 May 1996 (1996-05-01), pages 3911-3914, XP004029212 ISSN: 0040-4039 *footnote 12b* examples 5,7-9 -----	1-5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/... 2/86298

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D451/10 C07D451/02 C07D471/08 //(C07D471/08,221:00,
209:00)

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestgröße (Klassifikationssystem und Klassifikationszeichen)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestgröße 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, EPO-Internal, BIOSIS, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
Y	ABERLE N S ET AL: "Parallel modification of tropane alkaloids" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 42, Nr. 10, 4. März 2001 (2001-03-04), Seiten 1975-1977, XP004316768 ISSN: 0040-4039 *scheme 1* Seite 1976, linke Spalte, Zeile 4, Absatz 2; Beispiele 1,4,5 --- -/--	1-5

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☐ Siehe Anhang Patentfälle

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere Bedeutung angesehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst um 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 in Recherchenbericht gestellten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben)

U Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

V Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Gültige 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 betrachtet wird und diese Verbindung für einen Fachmann nachvollziehbar ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Juli 2002

Abschließen des internationalen Recherchenberichts

02.10.02

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 8016 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 840-8040, Tx. 31 881 epo nl,
Fax (+31-70) 840-8016

Bevollmächtigter Beauftragter

Härtinger, S

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Abstractdienst
PCT, Nr. J2/96290

C.(Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BRENNER, J. B. ET AL: "A Meisenheimer Rearrangement Approach To Bridgehead Hydroxylated Tropane Alkaloid Derivatives" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 37, Nr. 1, 1996, Seiten 97-100, XP004030485 ISSN: 0040-4039 *scheme 1* Beispiele 7-9	1-5
Y	--- DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HAYAKAWA, Y. ET AL: "Carbon-carbon bond formation promoted by transition metal carbonyls. 19. General synthesis of tropane alkaloids via the polybromo ketone-iron carbonyl reaction" retrieved from STN Database accession no. 88:191188 XP002207663 Zusammenfassung & J. AM. CHEM. SOC. (1978), 100(6), 1786-91,	1-5
Y	--- MALPASS, J. R. ET AL: "Synthesis of Epibatidine Homologues: Homoepibatidine and Bis-Homoepibatidine" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 37, Nr. 22, 1. Mai 1996 (1996-05-01), Seiten 3911-3914, XP004029212 ISSN: 0040-4039 *footnote 12b* Beispiele 5,7-9 -----	1-5

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 Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE Eingang CD Patents 25. Okt. 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) Abmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23-10-2002	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1219-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/ 06290	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08/06/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/06/2001	
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:

11/10/2002

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

- ☒ 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



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4445

Bevollmächtigter Bediensteter

FERRO VASCONCELOS M

Tel. (+49-89) 2399-7905



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		
Eingang CD Patents 14. April 2003		
SB	gesehen	erledigt

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr) 11.04.2003

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
1-1219-PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP02/06290

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
08/06/2002

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
28/06/2001

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 Amtes 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

Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523656 apmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Ulrich, J

Tel. +49 89 2399-8048



32
30

WO 03/002562
PCT/EP02/006290

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse Eingang CD Patents
56216 Ingelheim
ALLEMAGNE

27. Jan. 2003

SB ☒ gesehen ☒ erledigt

Date of mailing(day/month/year)
09 January 2003 (09.01.03)

Applicant's or agent's file reference
1-1219-PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/EP02/006290

International filing date(day/month/year)
08 June 2002 (08.06.02)

Priority date(day/month/year)
28 June 2001 (28.06.01)

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, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

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 09 January 2003 (09.01.03) under No. WO 03/002562.

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the 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 Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, 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 IA, Chapter IX. Only 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 time limits.

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

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

Form PCT/IB/308 (April 2002)

Ø RW

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

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		Altenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1219-PCT
Internationales Altenzeichen PCT/EP 02/06290	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08.Juni 2002 (08.06.2002)	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 28.Juni 2001 (28.06.2001)

Bezeichnung der Erfindung
Technisches Syntheseverfahren zur Herstellung von Tropenol

ERFASST

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 Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein DE	Telefon.: 06132-77 2463 Telefax.: 06132-77 4377 Fernschreiber: Registrierungs- 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.) RAPP, Armin, Walter Eggoltstrasse 27 55411 Bingen-Dromersheim 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.) SOBOTTA, Rainer Ludwig-Richter-Strasse 6 55218 Ingelheim am Rhein DE

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

☐ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Blatt Nr. ... 2 ...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/08290

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 hiernit 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.:

Registrierungs- des Anwalts beim Amt:

- ☐ Zustellanschrift: Diesen Kasten 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:

Blatt Nr. ...3...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06290

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

- | | | |
|--|---|---------|
| 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 auflisten) | : | Blätter |

erhalten	nicht erhalten
----------	----------------

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

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

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

Der Name jeder unterschreibenden 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.

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:

26
36

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Internationales Aktenzeichen	PCT/EP 02/06290	Eingangsstempel der IPEA
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	Case 1/1219-PCT	
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		
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten) ☐ Barzahlung		
☐ Scheck ☐ Gebührenmarken		
☐ Postanweisung ☐ Kupons		
☐ Bankwechsel ☐ Sonstige (einsch. angeben):		
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldedritten)		
☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.		
☒ (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.		
		IPRA/ <u>EP</u>
		Kontonummer: <u>2800.0140</u>
		Datum: <u>09. Oktober 2002</u>
		Name: <u>BOEHRINGER INGELHEIM GMBH</u>
		ppa
		Unterschrift: <u>Dr. Komptar</u> <u>Dr. Weymann</u>

87
27

PCT-ANTRAG

1-1219-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 08.08.2002 03:57:41 PM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	ERFASST
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Applikation"	
0-4	Formular - PCT/RO101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2002)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende Internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die Internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1219-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	TECHNISCHE SYNTHESVERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TROPENOL
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder.
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
II-5	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	06132/77-2463
II-9	Telefaxnr.	06132/77-4377
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	RAPP, Armin, Walter
III-1-5	Anschrift:	Eggloltstrasse 27 D-55411 BINGEN-DROMERSHEIM Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

28
48

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SOBOTTA, Rainer
III-2-5	Anschrift	Ludwig-Richter-Strasse 6 D-55218 INGELHEIM AM RHEIN Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW NX SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 NZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

39

V-3	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 und V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. 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.		
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE	
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	28 Juni 2001 (28.06.2001)	
VI-1-2	Nummer	101 31 200.8	
VI-1-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte Internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschlüssiger Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsbedingung	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	4	-
IX-2	Beschreibung	15	-
IX-3	Ansprüche	2	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	22	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-18	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		

40
40

IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Kompter
X-1-3	Eigenschaft	ppa.
X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-2-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Weymann
X-2-3	Eigenschaft	i.V.

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

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

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

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

41
41

**PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)**

1-1219-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 06.08.2002 03:57:41 PM

(Dieses Blatt zählt nicht als Blatt der internationalen Anmeldung und ist nicht Teil derselben)

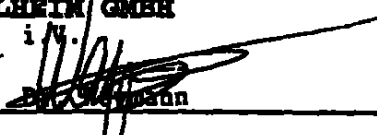
0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Eingangstempel des Anmeldeamts	
0-4	Formular - PCT/RO/101 (Anlage) PCT Blatt für die Gebührenberechnung erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2002)
0-8	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1219-PCT
2	Anmelder	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, et al.
12	Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	Höhe der Gebühr/Multiplikator
12-1	Übermittlungsgebühr T	⇒ 100
12-2-1	Researchgebühr S	⇒ 945
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	Internationale Gebühr Grundgebühr (erste 30 Blätter) b1	444
12-4	Anzahl der Blätter über 30	0
12-5	Zusatzblattgebühr (X)	10
12-6	Gesamtbetrag der weiteren Gebühren b2	0
12-7	b1 + b2 = B	444
12-8	Bestimmungsgebühren Anzahl der in der internationalen Anmeldung vorgenommenen Bestimmungen	93
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5
12-10	Bestimmungsgebühr (X)	96
12-11	Gesamtbetrag der Bestimmungsgebühren D	480
12-12	PCT-EASY-Gebührenermäßig- ung R	-137
12-13	Gesamtbetrag der internationalen Gebühr (B+D-R) I	⇒ 787
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S+I+P)	⇒ 1.832
12-19	Zahlungsart	Abbuchungsauftrag
12-20	Anweisungen betreffend laufendes Konto Das Anmeldeamt:	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
12-20-1	Die Bevollmächtigung, den o.g. Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.	✓

42
45

**PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)**

1-1219-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 06.06.2002 03:57:41 PM

12-20-2	Die Bevollmächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des Gesamtbetrags zu belasten bzw. gutzuschreiben.	✓
12-21	Nummer des laufenden Kontos	2800.0140
12-22	Datum	06 Juni 2002 (06.06.2002)
12-23	Name und Unterschrift	BOEHRINGER INGELHEIM GMBH ppa.  i. V.  Dr. Kompter Dr. Schumann

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-7	Prüfergebnisse Inhalt	Grün? Die internationale Anmeldung enthält keine Zeichnung(en). Bitte überprüfen.
		Grün? Priorität 1: der Prioritätsbeleg ist nicht beigelegt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim Internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen)
13-2-8	Prüfergebnisse Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

Die Erfindung betrifft ein neues, technisch anwendbares Herstellverfahren zur Darstellung von Tropenol, gegebenenfalls in Form seiner Säureadditionssalze.

44
94

PCT-EASY-Informationsblatt

(Vom Anmelder auszufüllen; dieses Blatt NICHT mit der internationalen Anmeldung einreichen)

PRÜFPROTOKOLL

Grün?	Inhalt
Grün?	Die internationale Anmeldung enthält keine Zeichnung(en). Bitte überprüfen. Priorität 1: der Prioritätsbeleg ist nicht beigelegt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim internationalen Büro vor Ablauf von 18 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen)
Grün?	Zahlung Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

Vor Einreichung der internationalen Anmeldung, bitte sorgfältig prüfen daß:

- die Angaben auf dem ausgedruckten Anmeldeformular richtig sind;
- Feld Nr. X des Anmeldeformulars und Punkte 12-23 der Anlage zum Anmeldeformular unterschrieben sind;
- alle in den Feldern Nr. VIII und IX des Antragsformulars angegebenen Bestandteile der internationalen Anmeldung beigelegt sind; und,
- die Diskette mit der PCT-EASY-Zipdatei der internationalen Anmeldung ist beigelegt und eindeutig mit "PCT-EASY", dem Aktenzeichen des Anmelders/Anwalts und dem Familiennamen des Anmelders beschriftet

ACHTUNG

Ändern Sie keine Angaben auf dem Ausdruck des Anmeldeformulars. Die elektronische Version der PCT-EASY Anmeldung wurde schreibgeschützt. Falls zu diesem Zeitpunkt ein Fehler oder eine Auslassung entdeckt wird, müssen Sie das zur Einreichung gespeicherte Formular erneut öffnen, die nötigen Änderungen vornehmen und das Formular alsbald erneut einreichen. Zum Schluß muß von Hand durch erneutes Abspeichern des korrigierten gespeicherten Formulars auf Diskette eine NEUE Diskette zur Einreichung erstellt werden. Der vorher angefertigte Ausdruck und die Einreichungsdiskette sollten zerstört werden, um zu vermeiden, daß sie irrtümlicherweise ans Anmeldeamt geschickt werden.

48
C15

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90B)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request):

Dr. Rainer SOBOTTA, Ludwig-Richter-Str. 6, 55218 Ingelheim, Germany
Armin RAPP, Egglohtstr. 27, 55411 Bingen-Dromersheim, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐ agent

☒ common representative

Name and address

(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation) (The address must include postal code and name of country)

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, Germany

to represent the undersigned before

☒ all the competent International Authorities

☐ the International Searching Authority only

☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention: Technical process for the manufacture of tropenol

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1219

International application number (if already available):

filed with the following Office European Patent Office as receiving Office
and to make or receive payments on behalf of the undersigned

Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):

x Rainer Sobotta
Rainer SOBOTTA

x Armin Rapp
Armin RAPP

Date:

26.03.02

26.3.02

Eingang CD Patents

16. Sep. 2002

SB	recherchen	erweitert
12/4		

PCT

PCT/EP02/06290

46

46

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Germany

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 03 September 2002 (03.09.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1-1219-PCT	
International application No. PCT/EP02/06290	International filing date (day/month/year) 08 June 2002 (08.06.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 28 June 2001 (28.06.01)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
28 June 2001 (28.06.01)	101 31 200.8	DE	15 Augu 2002 (15.08.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35 Form PCT/IB/304 (July 1998)	Authorized officer PETRESKA Gorica Telephone No. (41-22) 338.83.35
---	--

005085001

Eingang CD PatentsPATENT COOPERATION TREATY

22 Aug. 2003

SB	gegeben	erl.
Wk		

ERFASST

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO.KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Germany

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

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

Date of mailing (day/month/year)
08 August 2003 (08.08.03)

Applicant's or agent's file reference
1-1219-PCT

International application No.
PCT/EP02/06290

International filing date (day/month/year)
08 June 2002 (08.06.02)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

08132/77-2463

Facsimile No.

08132/77-4377

Teleprinter No.

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

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO.KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

08132/77-2463

Facsimile No.

08132/77-4377

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

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

Facsimile No. (41-22) 740.14.36

Authorized officer

Bruno LE FEUVRE

Telephone No. (41-22) 338 7088

48
13

**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 1-1219-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 02/ 06290	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08/06/2002	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/06/2001
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.

☐ 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 offenbaren 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 computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter 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 computerisierter 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

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 39.2b) 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.

☒ keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 82/06298

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

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

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

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

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

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:
1-5

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

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

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-5

Verfahren zur Herstellung von Tropenol (I) ausgehend von einem Scopinester der Formel (II)

2. Ansprüche: 6-7

Verwendung von Scopinester der Formel (II) zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen

st
51

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06290

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D451/10 C07D451/02 C07D471/08 //(C07D471/08,221:00,209:00)

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

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, EPO-Internal, BIOSIS, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ABERLE N S ET AL: "Parallel modification of tropane alkaloids" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 42, Nr. 10, 4. März 2001 (2001-03-04), Seiten 1975-1977, XP004316768 ISSN: 0040-4039 *scheme 1* Seite 1976, linke Spalte, Zeile 4, Absatz 2; Beispiele 1,4,5 --- -/-	1-5



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung bezeugt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" 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 nachvollziehbar ist

"a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschusses der internationalen Recherche

26. Juli 2002

Abschussdatum des internationalen Recherchenberichts

02.10.02

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Härtinger, S

Formblatt PCT/ISA/210 (Rev. 8) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Akkordzeichen

PCT/EP 82/06290

C.(Fortsetzung) ALB WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

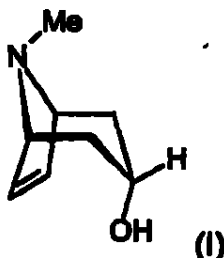
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BREMNER J B ET AL: "A Meisenheimer Rearrangement Approach To Bridgehead Hydroxylated Tropane Alkaloid Derivatives" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 37, Nr. 1, 1996, Seiten 97-100, XP004030485 ISSN: 0040-4039 *scheme 1* Beispiele 7-9	1-5
Y	--- DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HAYAKAWA, Y. ET AL: "Carbon-carbon bond formation promoted by transition metal carbonyls. 19. General synthesis of tropane alkaloids via the polybromo ketone-iron carbonyl reaction" retrieved from STN Database accession no. 88:191188 XP002207663 Zusammenfassung & J. AM. CHEM. SOC. (1978), 100(6), 1786-91,	1-5
Y	--- MALPASS J R ET AL: "Synthesis of Epibatidine Homologues: Homoepibatidine and Bis-Homoepibatidine" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 37, Nr. 22, 1. Mai 1996 (1996-05-01), Seiten 3911-3914, XP004029212 ISSN: 0040-4039 *footnote 12b* Beispiele 5,7-9 -----	1-5

Procedimiento de síntesis técnico para la preparación de tropenol

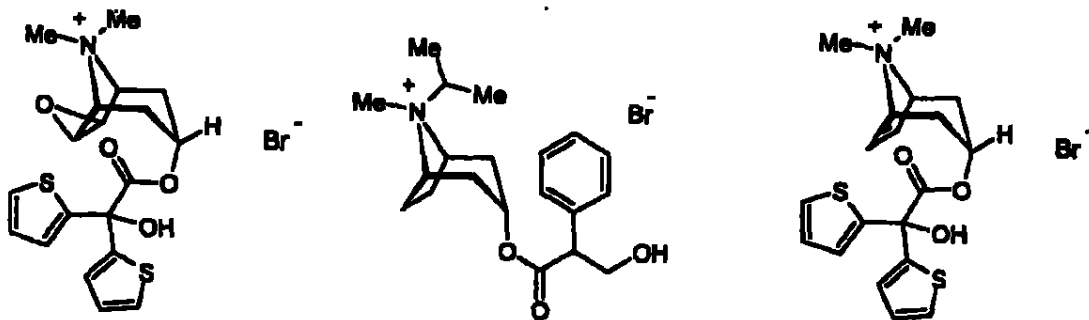
El invento se refiere a un nuevo procedimiento
5 técnicamente aplicable, para la preparación de tropenol,
eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos.

Antecedentes del invento

El compuesto tropenol se conoce del estado actual
10 de la técnica y presenta la siguiente estructura química:



El compuesto puede encontrar aplicación como
compuesto de partida para la preparación farmacológica de
valiosos compuestos. Por ejemplo, a este respecto se pueden
15 citar los compuestos bromuro de tiotropio, bromuro de
ipratropio o también BEA2108. Estas estructuras farmacológi-
camente valiosas se caracterizan por las siguientes estructu-
ras químicas:



Bromuro de tiotropio Bromuro de ipratropio BEA2108

25 En base a la elevada eficacia de los compuestos

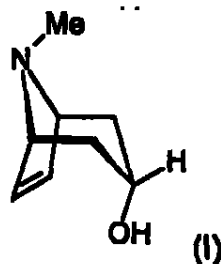
anteriormente citados, es necesario que éstos sean accesibles con la mayor pureza posible mediante eficientes procedimientos de síntesis. Especialmente, el requisito de elevada pureza, el cual por lo general se tiene que cumplir en los compuestos aplicables terapéuticamente, presupone una medida de impurezas lo más baja posible en los compuestos de partida. Si como compuestos de partida se utilizan ya materiales que contienen una proporción relativamente elevada de impurezas, entonces la purificación del producto final resulta frecuentemente difícil, puesto que las impurezas introducidas al principio frecuentemente tampoco son fáciles de separar, sin más, en posteriores etapas de síntesis y, si acaso, sólo bajo grandes pérdidas de rendimiento. Esto es especialmente el caso, cuando los productos secundarios o, respectivamente, impurezas que aparecen se diferencian estructuralmente sólo en pequeña medida de los respectivos productos principales.

Ante estos antecedentes, es misión del presente invento poner a disposición un procedimiento de síntesis, el cual permita el acceso técnico al tropenol, preferentemente en forma de una de sus sales por adición de ácidos, con gran rendimiento y, sobre todo, con gran pureza.

Descripción detallada del invento

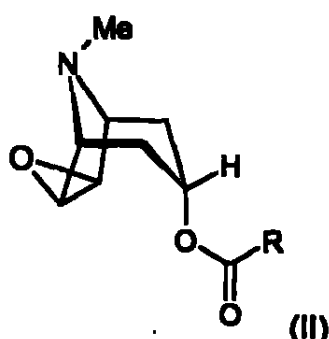
El problema definido anteriormente se soluciona por el invento que se describe a continuación.

Por lo tanto, el presente invento se refiere a un procedimiento técnico para la preparación de tropenol de la fórmula (I)



eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos,

caracterizado porque ésteres escopinicos de la fórmula (II)



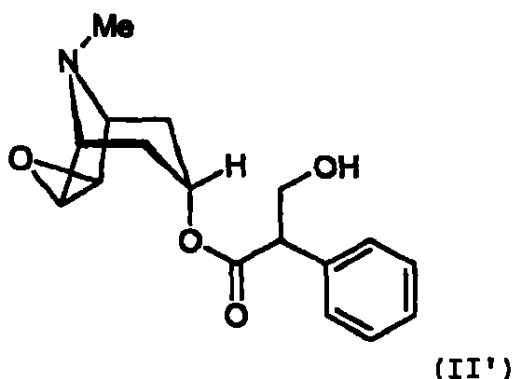
en la cual

- 5 R significa un radical seleccionado de alquilo(C₁-C₄) y alquilen(C₁-C₄)-fenilo, los cuales pueden estar sustituidos, cada uno, con hidroxí o alcoxi(C₁-C₄), eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, así como eventualmente en forma de sus hidratos, se reducen en un disolvente adecuado mediante cinc en presencia de sales
- 10 metálicas activantes, preferentemente sales de hierro o cobre activantes y, a continuación, se saponifican utilizando bases adecuadas para dar tropenol de la fórmula (I).

- Por alquilo(C₁-C₄) se entienden, en el marco del presente invento, grupos alquilo ramificados o no ramificados con hasta 4 átomos de carbono. Se pueden citar, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y terc-butilo. Por alquilen(C₁-C₄)-fenilo se entiende, en el marco del presente invento, fenilo unido a través de un puente alquilen, ramificado o no ramificado, con hasta 4 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden citar bencilo, fenil-2-etilo, fenil-1-etilo, fenil-3-propilo, fenil-2-propilo, etc. Tanto los grupos alquilo(C₁-C₄) como los grupos alquilen(C₁-C₄)-fenilo, siempre que no se defina de otro modo, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos hidroxí y/o grupos alquilo(C₁-C₄).
- 15
20
25

El presente invento se refiere, preferentemente, a un procedimiento para la preparación de tropenol de la fórmula (I), eventualmente en forma de sus sales por adición

de ácidos, caracterizado porque como derivado de escopina de la fórmula (II) se puede utilizar escopolamina de la fórmula (II')



5

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, así como eventualmente en forma de los hidratos.

Conforme al invento, para llevar a cabo el procedimiento para la preparación de tropenol se puede
10 proceder como sigue.

En un recipiente de reacción adecuado se dispone previamente el disolvente, preferentemente bajo atmósfera de gas inerte, de modo particularmente preferido bajo nitrógeno. Como disolventes adecuados se pueden considerar conforme al
15 invento alcoholes seleccionados del grupo compuesto por metanol, etanol e isopropanol o agua, prefiriéndose conforme al invento la utilización de agua. Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado, se utilizan conforme al invento entre 0,25 y 5, preferentemente entre 0,5 y 3 litros y, de
20 modo especialmente preferido, entre 0,75 y 1,5 litros de disolvente. En el disolvente dispuesto previamente se introduce, bajo fuerte agitación, cinc, preferentemente en forma de polvo de cinc, de modo particularmente preferido polvo de cinc con un tamaño medio de partículas de $< 80 \mu\text{m}$ y,
25 de modo particularmente preferido, de $< 70 \mu\text{m}$. Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado, es necesario el empleo de al menos 1 mol de cinc. Sin embargo, conforme al invento el cinc se emplea en exceso. Preferentemente, por

67
57

cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado, se utilizan 1,2 a 3,5 moles y, de modo particularmente preferido, 1,5 a 3,0 moles de cinc. En una forma de realización particularmente preferida del procedimiento conforme al invento se utilizan 1,8 a 2,5 moles de cinc por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado. Después de la adición de cinc puede ser necesario emprender una activación de éste. Ésta se puede efectuar por adición de HI, HBr o, por ejemplo, HCl. Preferentemente, como agente de activación se emplea HI, preferentemente en forma de soluciones acuosas y, de modo particularmente preferido, en forma de soluciones acuosas concentradas. Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado puede ser necesaria, por ejemplo, la adición de 0,05-0,25 moles, preferentemente de 0,08 a 0,2 moles de agente de activación. Eventualmente, puede ser útil, antes de la adición de los agentes de activación, incrementar la temperatura de la mezcla dispuesta. Preferentemente se calienta entonces a una temperatura superior a 50°C, preferentemente a 55-90°C y, de modo particularmente preferido, a 60-80°C. A continuación tiene lugar la adición de las sales metálicas a la suspensión de cinc, en el disolvente utilizado, eventualmente activada mediante uno de los agentes anteriormente citados. Como sales metálicas que se pueden emplear en el marco del presente invento cabe citar las sales de hierro (preferentemente sales de hierro(III)) o de cobre (preferentemente sales de cobre(II)), preferentemente sus halogenuros. Como sal de hierro se aplica preferentemente FeCl₃. Sin embargo, en el marco del presente invento se utilizan de modo particularmente preferido sales de Cu (II), seleccionadas del grupo CuCl₂, CuI₂, CuBr₂ y complejos de CuBr₂-sulfuro de dimetilo, otorgándose una importancia particular, conforme al invento, a CuBr₂. Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado se añaden siempre, conforme al invento, cantidades subestequiométricas de la sal metálica, preferentemente 0,01 a < 1 mol de sal

metálica. Preferentemente, por cada mol de compuesto de partida (II) empleado, se utilizan 0,05 a 0,5 moles y, de modo particularmente preferido, 0,075 a 0,2 moles de sal metálica. La sal metálica se puede aportar a la suspensión de cinc como sustancia o en forma disuelta. No obstante, conforme al invento, la sal metálica se recoge en uno de los disolventes citados al comienzo y, después, en forma disuelta o suspendida se añade a la suspensión de cinc. De modo particularmente preferido, para la preparación de la solución o suspensión de la sal metálica se utiliza el disolvente que se empleó ya para la admisión del cinc. Por cada mol de sal de metal alcalino empleado se utilizan conforme al invento 0,5 a 1,5 litros y, preferentemente, 0,6 a 1,0 litros de disolvente para la preparación de la solución o suspensión de la sal metálica. Esta solución o suspensión se aporta después, bajo agitación, a la mezcla de cinc previamente dispuesta.

A la mezcla de cinc, obtenible según el modo de proceder anteriormente descrito, se añade entonces el compuesto de la fórmula (II). La adición se puede efectuar eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos de (II). Estas sales por adición de ácidos se seleccionan preferentemente, conforme al invento, del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidrógenofosfato, hidrógeno-sulfato, tetrafluoroborato y hexafluorofosfato, siendo particularmente preferidos los hidrocloruros o hidrobromuros. Una referencia a las sales por adición de ácidos del compuesto de la fórmula (II) incluye una referencia a sus hidratos eventualmente existentes. Si se efectúa la adición directa de las sales por adición de ácidos anteriormente citadas, entonces se pueden añadir éstas a la mezcla de cinc previamente dispuesta, en sustancia o en forma disuelta. Si las sales por adición de ácidos se añaden en forma disuelta, se recomienda la disolución de las sales por adición de ácidos de los compuestos de la fórmula (II) en uno de los disolventes citados al comienzo. Preferentemente, para poner

a disposición la solución, se utiliza el disolvente que ya se había empleado para generar la suspensión de cinc. Preferentemente, conforme al invento, por cada mol de sal por adición de ácido de la fórmula (II) se utilizan 0,5 a 1,5
5 litros y, preferentemente, 0,6 a 1,0 litros de disolvente.

Alternativamente a esto, en una disposición de ensayo separada, es posible transformar primero los compuestos de la fórmula (II), en forma de sus bases libres, en un disolvente adecuado, mediante los correspondientes ácidos, en
10 las sales por adición de ácidos disueltas y, a continuación, añadir esta solución a la mezcla de cinc previamente dispuesta. En este caso, como disolvente se puede utilizar uno de los disolventes citados al comienzo. Preferentemente, se utiliza el disolvente que se empleó ya para la preparación de
15 la suspensión de cinc previamente dispuesta. Preferentemente, conforme al invento, por cada mol de base libre de la fórmula (II) empleada, se utilizan 0,5 a 1,5 litros, preferentemente 0,6 a 1,0 litros de disolvente. La suspensión obtenida con ello se hace reaccionar, a continuación, con el ácido
20 correspondiente necesario para la formación de la sal por adición de ácido, hidrocloruro, hidrobromuro, hidrógenofosfato, hidrógenosulfato, tetrafluoroborato o hexafluorofosfato. Por cada mol de base libre de la fórmula (II) empleada hay que emplear al menos 1 mol del correspondiente ácido. No
25 obstante, en el marco del procedimiento conforme al presente invento es sin duda posible utilizar el ácido en exceso (es decir 1,1 a aproximadamente 2 moles por cada mol de base (II)). Conforme al invento se utilizan preferentemente los hidrocloruros o hidrobromuros de los compuestos (II). La
30 adición del ácido clorhídrico se puede efectuar o bien en forma de soluciones acuosas o bien en forma gaseosa, siendo preferida la adición de soluciones acuosas. Preferentemente, se añade ácido clorhídrico concentrado (al 36%) disuelto en agua. Si se utiliza ácido bromhídrico, lo cual es
35 particularmente preferido conforme al invento, entonces su adición se puede hacer igualmente en forma de soluciones

60
30

acuosas o en forma gaseosa, siendo preferida la adición de soluciones acuosas. Preferentemente, se añade ácido bromhídrico concentrado (al 62%) disuelto en agua. Por la adición de uno de los ácidos anteriormente citados a la suspensión de la base libre de la fórmula (II) en el correspondiente disolvente, se ajusta un pH de 3,5 a 5,5 y, preferentemente, de 4,5 a 5.

La solución de las sales por adición de ácidos de la fórmula (II), descrita anteriormente y eventualmente accesible por diferentes vías, se añade, a continuación, a la suspensión de cinc previamente dispuesta. La adición se puede efectuar, a título de ejemplo, pero no necesariamente, a elevada temperatura. No obstante, esta elevada temperatura se ofrece sobre todo cuando la mezcla se había calentado ya antes de la adición del reactivo de activación. Si la adición se efectúa a elevada temperatura, entonces se ofrecen conforme al invento temperaturas superiores a 50°C, preferentemente de 55-90°C y, de modo particularmente preferido, de 60-80°C.

Finalizada la adición, la mezcla de reacción se agita en un intervalo de temperaturas de 50 a 100°C, preferentemente de 60 a 95°C y, de modo particularmente preferido, a aproximadamente 70 a 85°C. Según la elección del disolvente, la temperatura máxima citada en los intervalos de temperaturas que se acaban de citar puede ser, por naturaleza, más baja, cuando el disolvente utilizado hierve a una temperatura más baja que la temperatura máxima indicada. Se agita a temperatura constante hasta que la conversión sea total (0,5 a 4 horas). El control del transcurso de la reacción se puede efectuar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa delgada.

Después de la conversión total, la mezcla de reacción se hace reaccionar con una base adecuada para la saponificación de la función éster. Como base hay que considerar preferentemente bases inorgánicas seleccionadas

del grupo de los carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, alcoholatos alcalinos o alcalinotérreos e hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos. En este caso, son preferidos los hidróxidos de litio, sodio, potasio y calcio y, de modo particularmente preferido, de sodio o calcio. Conforme al invento, de modo particularmente preferido como base se utiliza hidróxido de sodio. Las bases citadas anteriormente se pueden emplear en forma pura o, de modo particularmente preferido, en forma de soluciones acuosas concentradas. Si se utiliza, por ejemplo, la base hidróxido de sodio, preferida particularmente conforme al invento, entonces su adición se efectúa en forma de soluciones acuosas con una concentración de al menos 40% en peso. Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado originalmente, es necesario el empleo de al menos cantidades estequiométricas de base. No obstante, también es posible la utilización de la base en exceso. O bien la adición de la base se efectúa ya a una temperatura en un intervalo de 0 a 50°C, preferentemente de 10 a 40°C y, de modo particularmente preferido, a aproximadamente 20 a 30°C, o la temperatura anterior se ajusta inmediatamente después de la adición de la base. Se agita a esta temperatura hasta que la conversión sea total (según la magnitud de la tanda, 12 a 24 horas). En el caso de magnitudes de tanda menores (por ejemplo, a escala de kilogramos), la saponificación se puede efectuar también a temperatura elevada (50-100°C, preferentemente 55-90°C y, de modo particularmente preferido, aproximadamente a 60-80°C). Por ello, el tiempo de reacción se puede reducir aproximadamente en 15 minutos a 10 horas y, preferentemente, en 0,5 - 3 horas. El control del transcurso de la reacción se puede efectuar, por ejemplo, mediante cromatografía en capa delgada.

Después de la total conversión, la mezcla de reacción se lleva, bajo agitación, a una temperatura en el intervalo de 0 a 50°C, preferentemente 15 a 45°C y, mediante filtración, se libera de las sales de cinc. El residuo de la

filtración se puede lavar eventualmente con el disolvente utilizado para la reacción. El filtrado, para su extracción, se mezcla con un disolvente orgánico que no sea miscible o sólo lo sea en escasa medida en el disolvente elegido para la reacción. Preferentemente, se elige un disolvente orgánico del grupo constituido por metil-terc-butiléter, diclorometano, cloroformo, preferentemente diclorometano. Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado, conforme al invento se utilizan para la extracción entre 0,5 y 5 y, preferentemente, entre 0,75 y 4 litros de disolvente orgánico. Conforme al invento, la extracción se lleva a cabo entre 3 y 8 veces, preferentemente 4 a 6 veces. Finalizada la extracción, las fases orgánicas se reúnen y el disolvente orgánico se separa por destilación al vacío.

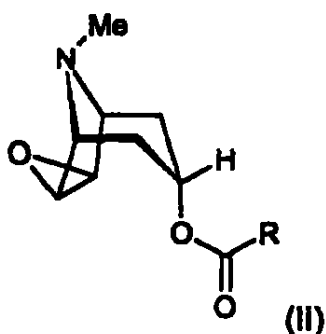
El producto bruto remanente se recoge en un disolvente orgánico seleccionado del grupo constituido por metanol, etanol, isopropanol, preferentemente isopropanol. Por cada mol de compuesto de la fórmula (II) empleado originalmente se utilizan, conforme al invento, entre 0,1 y 2,0 litros y, preferentemente, entre 0,3 y 1,0 litros del disolvente citado anteriormente. La solución obtenida se separa del material sólido precipitado (sales metálicas del ácido RCOOH, en donde R puede presentar el significado citado al comienzo) mediante filtración. El filtrado contiene tropenol de la fórmula (I) en forma de su base libre. Siempre que la base libre se tenga que emplear en la siguiente reacción, en este punto se efectúa la separación del disolvente por destilación al vacío. La base libre remanente se puede utilizar después, sin más purificación, en las siguientes etapas de síntesis. Conforme al invento es preferida la base libre de tropenol, pero transformada en una de sus sales por adición de ácido. En el marco del presente invento, por sales por adición de ácidos del tropenol se entienden las sales que se seleccionaron del grupo constituido por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidrógenofosfato, hidrógenosulfato, tetrafluoroborato o hexafluorofosfato. En

este caso, son particularmente preferidas las sales hidrobromuro e hidrocioruro, otorgándose al hidrocioruro de tropenol conforme al invento una importancia especial. Para la preparación de las sales por adición de ácidos, el
5 filtrado se enfría a una temperatura en el intervalo de -10°C a 20°C y, preferentemente, en el intervalo de -5°C y 15°C . La suspensión, con ello obtenida, se mezcla, a continuación, con el correspondiente ácido necesario para la formación de la sal por adición de ácido hidrocioruro, hidrobromuro,
10 hidrógenofosfato, hidrógenosulfato, tetrafluoroborato o hexafluorofosfato. Por cada mol de base libre de la fórmula (II) empleada originalmente, hay que añadir al menos 1 mol del correspondiente ácido. Eventualmente, en el marco del procedimiento conforme al invento es posible utilizar el
15 ácido en exceso (es decir 1,1 a aproximadamente 2-3 moles, por cada mol de base de la fórmula (II) empleada originalmente). Conforme al invento se prepara preferentemente el hidrocioruro de tropenol. La adición del ácido clorhídrico necesario para ello se puede hacer en forma de soluciones o en forma gaseosa. Preferentemente, en un recipiente de
20 reacción separado se introduce, hasta la saturación, cloruro de hidrógeno en forma gaseosa en uno de los disolventes citados anteriormente. De modo particularmente preferido, para la preparación de esta solución de HCl se utiliza el disolvente que se utilizó para la preparación del filtrado de
25 tropenol. La adición de uno de los ácidos citados anteriormente a la solución de la base libre del tropenol (I) se efectúa hasta que se alcance un pH de 1,5 a 6,5 y, preferentemente, de 2 a 6. Finalizada la adición del ácido, se puede seguir agitando aún durante 0,5 a 2 horas a
30 temperatura constante. Finalmente, la sal por adición de ácido de tropenol, precipitada, se separa y, eventualmente, se lava con un disolvente seleccionado del grupo constituido por acetona, metilisobutilcetona y metiletilcetona, prefe-
35 rentemente acetona, y se seca al vacío.

Tal como se formula en la introducción, el tropenol, el cual es accesible conforme al procedimiento de preparación conforme al invento, representa un valioso compuesto de partida para la preparación de compuestos terapéuticamente más efectivos tales como, por ejemplo, bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio o BEA2108. En virtud de su gran pureza, con la cual se puede acceder al tropenol conforme al presente invento, es posible poner a disposición los citados principios activos con las especificaciones necesarias para su aplicación farmacéutica.

Por consiguiente, el presente invento apunta, además, a la utilización de tropenol, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácido, como material de partida para la preparación de compuestos terapéuticamente eficaces tales como, por ejemplo, bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio o BEA2108, preferentemente bromuro de tiotropio.

El presente invento se refiere, además, a la utilización de compuestos de la fórmula (II)



20

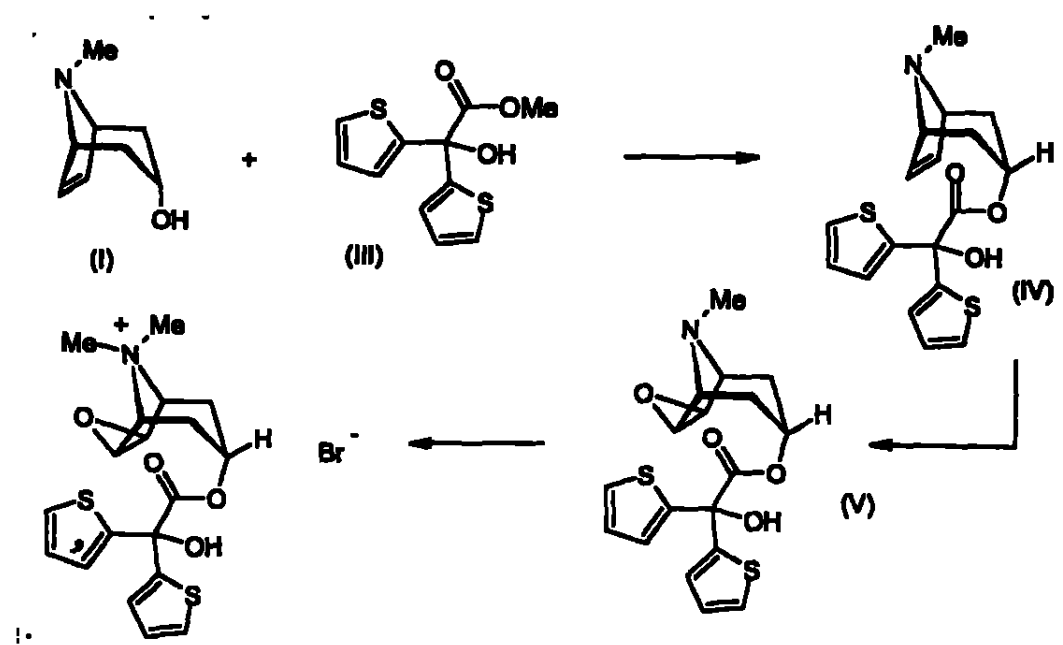
en la cual

R significa un radical seleccionado de alquilo(C₁-C₄) y alquilen(C₁-C₄)-fenilo, los cuales pueden estar sustituidos, cada uno, con hidroxí o alcoxi(C₁-C₄), eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, así como eventualmente en forma de sus hidratos, como material de partida para la preparación de compuestos terapéuticamente eficaces tales como, por ejemplo, bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio o BEA2108, preferentemente

bromuro de tiotropio.

Preferentemente, el presente invento se refiere a la utilización de escopolamina, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, así como eventualmente en forma de sus hidratos, como material de partida para la preparación de compuestos terapéuticamente eficaces tales como, por ejemplo, bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio o BEA2108, preferentemente bromuro de tiotropio.

Para la preparación de bromuro de tiotropio a partir de tropenol se puede proceder tal como se representa en el esquema 1.



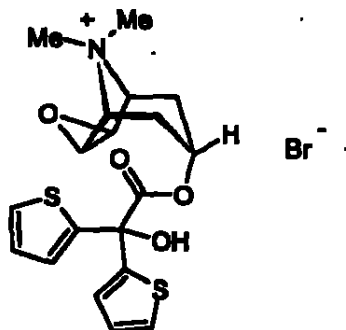
Esquema 1:

15

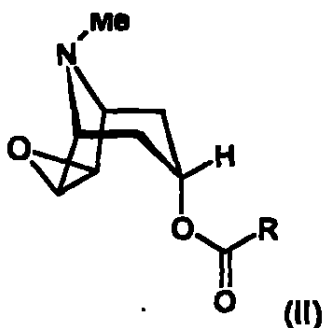
A partir de tropenol (I), obtenible conforme al invento, por reacción con derivados de ácido di-(2-tienil)-glicólico (III), tiene lugar primero la formación del éster tropenólico del ácido di-(2-tienil)-glicólico (IV). Éste, por oxidación del doble enlace olefínico, se transforma en el correspondiente éster escopínico (V), a partir del cual se puede obtener bromuro de tiotropio por reacción con bromuro de metilo.

20

Por consiguiente, un aspecto particularmente preferido del presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio



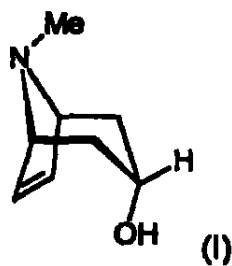
- 5 caracterizado porque, en una primera etapa, éster escopinico de la fórmula (II)



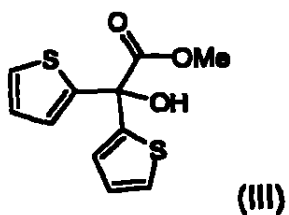
en la cual

- 10 R significa un radical seleccionado de alquilo(C₁-C₄) y alquilen(C₁-C₄)-fenilo, los cuales pueden estar sustituidos, cada uno, con hidroxilo o alcoxi(C₁-C₄), eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, se reduce en un disolvente adecuado mediante zinc en presencia de sales metálicas activantes, preferentemente sales de
- 15 hierro o cobre activantes y, al mismo tiempo, se saponifica utilizando bases adecuadas para dar tropenol de la fórmula (I)

15

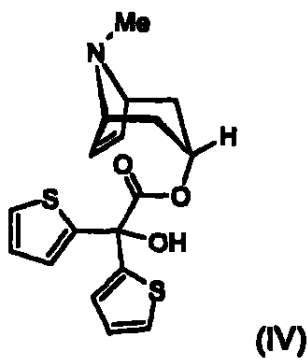


y éste, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, en una segunda etapa, se hace reaccionar con un éster de la fórmula (III)

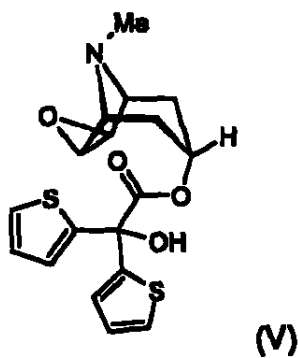


5

para dar éster tropenólico de la fórmula (IV)



10 éste, en una tercera etapa, se oxida a éster escopinico de la fórmula (V)



RECEIVED

Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación de los procedimientos de síntesis para la preparación de bromuro de tiotropio, llevados a cabo como ejemplo. Se deben considerar únicamente como posibles maneras de proceder, representadas como ejemplo, sin por ello limitar el invento a su contenido.

10 Esempio 1:

Preparación de tropenol (I) en forma de su hidrocloruro (a escala de kilogramos)

En un reactor lavado con nitrógeno se disponen
15 previamente 3 litros de agua y, bajo fuerte agitación, se
añaden 390 g de polvo de cinc ($< 63 \mu\text{m}$) y, para la
activación, 66 ml de solución acuosa de yoduro de hidrógeno
al 57%. Esta mezcla se agita aproximadamente durante 5
minutos a la temperatura ambiente. A continuación, se efectúa
20 la lenta adición de 67,2 g de bromuro de Cu(II), disueltos en
260 ml de agua. A esta mezcla se añade lentamente una
solución de 910,2 g de base de escopolamina, recogida en
aproximadamente 2,6 litros de agua y, mediante 227 ml de una
solución acuosa de bromuro de hidrógeno al 62%, se ajusta a
25 un pH de 4,5 - 5. Finalizada la adición, se calienta a una
temperatura de 75-80°C y se agita aproximadamente durante 2
horas a esta temperatura. Después de la reacción total
(control por CD) se enfría a aproximadamente 65°C. Se añaden
480 ml de una solución acuosa de lejía de sosa al 45% y, a
30 una temperatura de 65-70°C, se agita hasta la total
saponificación (aproximadamente 1 hora). Después de enfriar a
aproximadamente 40°C, se separan por filtración las sales de
Zn y se lavan después con aproximadamente 200 ml de agua. El
filtrado se extrae varias veces con diclorometano (3-5 veces
35 con, cada vez, 2-4 litros de diclorometano), las fases

orgánicas se reúnen y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. El residuo remanente (371 g de producto bruto) se recoge en 1,5 litros de isopropanol y la sustancia sólida precipitada (sal metálica del ácido trópico) se separa por filtración. El filtrado se enfría a -10°C hasta 10°C y lentamente, bajo fuerte agitación, se hace reaccionar con 120 g de HCl, disueltos en 780 ml de isopropanol. Con ello se ajusta un pH de 2,5 - 4. Finalizada la adición, se agita aún otra hora más a aproximadamente -5°C . Finalmente, la suspensión se filtra, el residuo del filtro se lava después con aproximadamente 600 ml de acetona y, finalmente, se seca al vacío a aproximadamente 60°C .
Rendimiento: 408,1 g de hidrocloreto de tropenol (77,4% referido a la escopolamina empleada).

15

Ejemplo 2:

Preparación de tropenol (I) en forma de su hidrocloreto (a gran escala)

20 En un reactor lavado con nitrógeno se disponen previamente 130 litros de agua y, bajo fuerte agitación, se añaden 21,5 kg de polvo de cinc ($< 63 \mu\text{m}$). Esta mezcla se calienta a una temperatura de $65-75^{\circ}\text{C}$. A esta mezcla se añaden 6,2 kg de solución acuosa de ácido yodhídrico al 57%.
25 A continuación, se efectúa la adición de una solución de 3,7 kg de bromuro de Cu(II) en 20-25 litros de agua. Eventualmente se sigue agitando durante aproximadamente 5 minutos y, a continuación, se añade una solución de 65,8 kg de trihidrato de hidrobromuro de escopolamina en 140-145 litros de agua. La
30 mezcla obtenida se calienta a $75-85^{\circ}\text{C}$ y se agita durante 2 - 2,5 horas. Después de la conversión completa (control por CD) se añaden 35,5 kg de una solución acuosa de lejía de sosa al 45%. Se lleva a una temperatura de $20-30^{\circ}\text{C}$ y la tanda se sigue agitando durante otras 20-24 horas. Después de la

conversión completa (control por CD) todo el contenido del aparato se filtra y el residuo remanente se continúa lavando, con aproximadamente 30 litros de agua. El filtrado se mezcla a temperatura constante con 75 kg de cloruro de sodio. Para la extracción se efectúa la adición de 150 litros de diclorometano. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae otras 4 veces con la misma cantidad de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se liberan del disolvente por destilación. Al residuo remanente se añaden aproximadamente 100 litros de isopropanol y se ajustan a una temperatura de 0-10°C. Acto seguido, tiene lugar la adición de una solución de 5,5 kg de cloruro de hidrógeno en 38 litros de isopropanol hasta que se haya ajustado un pH de aproximadamente 2,5 - 5,5. El hidroccloruro de tropenol precipitado se separa y se lava después con 30 litros de acetona. Después del secado, se obtienen 21,3 kg de producto (rendimiento 81% referido al hidrobromuro de escopolamina empleado).

Ejemplo 3: Preparación de bromuro de tiotropio

20

a) Preparación del éster tropenólico (IV)

A 10,9 kg de hidroccloruro de tropenol (obtenible según el Ejemplo 1) en tolueno (95 l), a 25°C se introduce amoníaco (1,8 kg). La suspensión obtenida se agita a temperatura constante durante aproximadamente 1 h. A continuación, el hidroccloruro de amonio formado se separa por filtración y se continúa lavando con tolueno (26 l). A aproximadamente 50°C de temperatura de la envolvente, una parte del tolueno (aproximadamente 60 l) se separan por destilación al vacío. Después de enfriar a aproximadamente 25°C, se añaden 15,8 kg de éster metílico del ácido di-(2-tienil)glicólico, y la mezcla obtenida se calienta a 50°C para su disolución. En otro aparato se dispone previamente tolueno (40 l), y se introducen en éste, a aproximadamente 25°C, hidruro de sodio (2,7 kg). En esta solución, en el espacio de 1 h, se añade la

solución de tropenol y éster metílico del ácido glicólico a 30°C. Finalizada la adición, se calienta a 75°C, a presión reducida, durante aproximadamente 7 horas, bajo agitación. El metanol que se forma se va separando por destilación. La

5 mezcla remanente se enfría y se vierte en una mezcla de agua (958 l) y ácido clorhídrico al 36% (13,2 kg). A continuación, la fase acuosa se separa y se lava con cloruro de metileno (56 l). Después de una nueva adición de cloruro de metileno (198 l), la mezcla, así obtenida, se ajusta a pH = 9 con

10 solución de sosa (9,6 kg de sosa en 45 l de agua) previamente preparada. La fase en cloruro de metileno se separa y la fase acuosa se separa removiendo con cloruro de metileno (262 l). Las fases en cloruro de metileno se concentran a 65°C hasta

15 llegar al residuo. El residuo se recoge en tolueno (166 l) y se calienta a 95°C. La solución de tolueno se enfría a 0°C. Los cristales obtenidos se separan, se lavan con tolueno (33 l) y a aproximadamente 50°C se secan durante un máximo de 24 horas en corriente de nitrógeno.

Rendimiento: 18,6 kg (83%); punto de fusión: aproximadamente

20 160°C (determinado a través de DSC) con una tasa de calentamiento de 10 K/min);

b) Preparación del éster escopínico (V)

En un aparato de reacción adecuado se disponen

25 previamente 260 l de DMF y se calientan a 50°C. A continuación, se añaden 16,2 kg de éster tropenólico (IV) y se agita hasta que se haya obtenido una solución transparente. Después de enfriar a 40°C, se introducen sucesivamente y en porciones

30 complejo peróxido de hidrógeno-urea (10,2 kg), agua (13 l) y óxido de vanadio(V) (0,7 kg) y el contenido del aparato se calienta a aproximadamente 50°C. Después de agitar durante 2-3 h a temperatura constante, se enfría aproximadamente a 20°C. La mezcla de reacción obtenida se ajusta con ácido clorhídrico (al 36%) a pH aproximadamente 4,0. Se añade

42
72

solución de bisulfito de sodio (2,4 kg en 24 l de agua) previamente preparada. A una temperatura interna de 35°C, el disolvente se separa en parte por destilación al vacío (aproximadamente 210 l). Se enfría nuevamente a aproximadamente 20°C y se mezcla con Clarcel (3,2 kg). Se ajusta a un pH de aproximadamente 2,0 con ácido clorhídrico diluido (al 36%, 0,8 kg en aproximadamente 440 l de agua). La solución obtenida se filtra y se extrae con cloruro de metileno (58 l). La fase en cloruro de metileno se desecha. A la fase acuosa se añade nuevamente cloruro de metileno (130 l) y, con una solución de sosa (11,0 kg en 51 l de agua) previamente preparada, se ajusta un pH de aproximadamente 10,0. La fase en cloruro de metileno se separa y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno (136 l). A partir de las fases en cloruro de metileno reunidas, a un ligero vacío (600-700 mbar) y a 40°C se separa por destilación cloruro de metileno (aproximadamente 175 l). El contenido del aparato se enfría a 20°C, se añade cloruro de acetilo (aproximadamente 0,5 kg) y se agita durante aproximadamente 40 minutos a 20°C. La solución de reacción se transfiere a un segundo aparato. Con una solución de ácido clorhídrico (4,7 kg de ácido clorhídrico al 36% en 460 l de agua) previamente preparada se ajusta un pH de 2,0 a 20°C. La fase en cloruro de metileno se separa y se desecha. La fase acuosa se lava con cloruro de metileno (39 l). Después se añade cloruro de metileno (130 l) y con una solución de sosa (7,8 kg de sosa en 38 l de agua) previamente preparada se ajusta a 20°C un pH de 10,0. Después de agitar durante 15 min, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se lava dos veces con cloruro de metileno (97 l y 65 l). Las fases en cloruro de metileno se reúnen y a un ligero vacío se separa por destilación una parte del cloruro de metileno (90 l) a una temperatura de 30-40°C. A continuación, se añade dimetilformamida (114 kg) y al vacío, a 40°C, se separa por destilación el cloruro de metileno

restante. El contenido del aparato se enfría a 20°C.

c) Preparación del bromuro de tiotropio

A la solución de éster escopínico, obtenible según
5 la prescripción anterior, se introduce a 20°C bromuro de
metilo (5,1 kg). El contenido de la instalación se agita a
30°C durante aproximadamente 2,5 días. A 50°C se separan por
destilación al vacío 70 l de DMF. La solución se transfiere a
un aparato más pequeño. Se continúa lavando con DMF (10 l). A
10 50°C se sepa más DMF por destilación al vacío hasta alcanzar
un volumen total de destilado de aproximadamente 100 l. Se
enfria a 15°C y a esta temperatura se sigue agitando durante
2 h. El producto se aísla mediante secador con filtro de
succión, se lava con DMF (10 l) enfriada a 15°C y acetona (25
15 l) enfriada a 15°C. Se seca bajo corriente de nitrógeno a un
máximo de 50°C durante 36 horas como máximo. Rendimiento:
13,2 kg (88%); punto de fusión: 200-230°C (en función del
grado de pureza del producto bruto).

El producto bruto, (10,3 kg), así obtenido, se
20 introduce en metanol (66 l). La mezcla se calienta a reflujo
para su disolución. La solución se enfría a 7°C y se sigue
agitando a esta temperatura durante 1,5 h. El producto se
aísla mediante secador con filtro de succión, se lava con
metanol (11 l) enfriado a 7°C y se seca bajo corriente de
25 nitrógeno a aproximadamente 50°C durante 36 h como máximo.
Rendimiento: 9,9 kg (96%); punto de fusión: 228°C (determi-
nado por DSC con una tasa de calentamiento de 10 K/min).

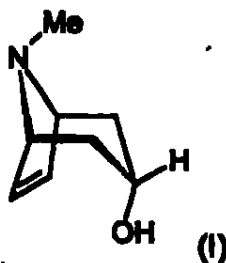
Eventualmente, el producto, así obtenido, se puede
transformar en el monohidrato del bromuro de tiotropio,
30 cristalino. Para ello, se puede proceder como sigue. En un
recipiente de reacción adecuado se introducen 15,0 kg de
bromuro de tiotropio en 25,7 kg de agua. La mezcla se
calienta a 80-90°C y a temperatura constante se sigue

24
24

agitando hasta que resulta una solución transparente. Carbón activo (0,8 kg), humedecido con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, y esta mezcla se introduce en la solución que contiene bromuro de tiotropio, y se lava después con 4,3 kg de agua. La mezcla, así obtenida, se agita al menos durante 15 min a 80-90°C y, a continuación, a través de un filtro con calefacción, se filtra en un aparato precalentado a 70°C de temperatura de la envolvente. El filtro se continúa lavando con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría a razón de 3-5°C cada 20 minutos a una temperatura de 20-25°C. El aparato se sigue enfriando a 10-15°C con refrigeración de agua fría, y la cristalización se completa siguiendo con la agitación durante al menos una hora. El cristalizado se aísla a través de un secador con filtro de succión, la papilla cristalina aislada se lava con 9 kg de agua fría (10-15°C) y acetona fría (10-15°C). Los cristales obtenidos se secan a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 2 horas en corriente de nitrógeno. Rendimiento: 13,4 kg de monohidrato de bromuro de tiotropio (86% del valor teórico); punto de fusión: 230°C (determinado por DSC con una tasa de calentamiento de 10 K/min).

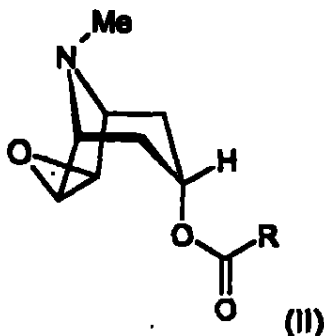
Reivindicaciones

1. Procedimiento para la preparación de tropenol
(I)



5

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos,
caracterizado porque ésteres escopínicos de la fórmula (II)



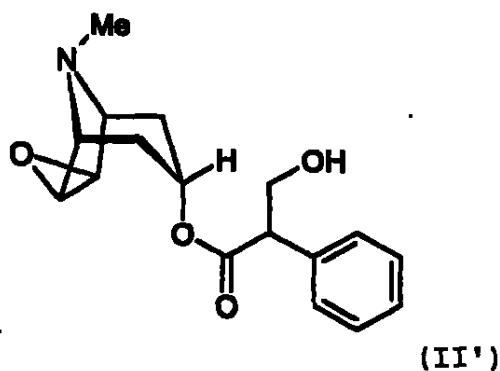
10

en la cual

R significa un radical seleccionado de alquilo (C₁-C₄) y
alquilen (C₁-C₄)-fenilo, los cuales pueden estar susti-
tuidos, cada uno, con hidroxí o alcoxi (C₁-C₄),
eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos,
así como eventualmente en forma de sus hidratos, se reducen
en un disolvente adecuado mediante cinc en presencia de sales
metálicas activantes, preferentemente sales de hierro o cobre
activantes y, a continuación, se saponifican utilizando bases
adecuadas para dar tropenol de la fórmula (I).

20

2. Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque como derivado de escopina de la fórmula
(II) encuentra aplicación escopolamina de la fórmula (II')



eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, así como eventualmente en forma de los hidratos.

5 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque, en una primera etapa, se dispone previamente cinc en un disolvente adecuado, en una segunda etapa, eventualmente después de la activación mediante un reactivo de activación adecuado, tiene lugar la adición de la
10 sal metálica, en una tercera etapa se añade el compuesto de la fórmula (II), eventualmente en forma de una de sus sales por adición de ácidos y/o hidratos y, en una cuarta etapa, se saponifica la función éster mediante una base adecuada y, finalmente, se aísla el compuesto de la fórmula (I), even-
15 tualmente en forma de una de sus sales por adición de ácidos.

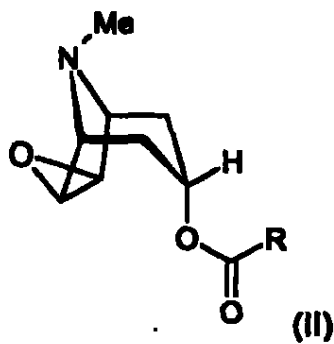
 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque como sales metálicas de Fe(III) o de Cu(II) se pueden aplicar preferentemente sus halogenuros.

20 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque las sales se seleccionan del grupo FeCl₃, CuCl₂, CuI₂, CuBr₂ y complejo CuBr₂-sulfuro de dimetilo, preferentemente CuBr₂.

 6. Utilización de compuestos de la fórmula (II)

25

37
27



en la cual
R significa un radical seleccionado de alquilo(C₁-C₄) y
5 alquilen(C₁-C₄)-fenilo, los cuales pueden estar susti-
tuidos, cada uno, con hidroxí o alcoxi(C₁-C₄),
eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos,
así como eventualmente en forma de sus hidratos, como
material de partida para la preparación de compuestos
10 terapéuticamente eficaces.
7. Utilización según la reivindicación 6 para la
preparación de bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio y
BEA2108, preferentemente bromuro de tiotropio.

15

20

25

Resumen

El invento se refiere a un nuevo procedimiento de
preparación, aplicable técnicamente, para la preparación de
5 tropenol, eventualmente en forma de sus sales por adición de
ácidos.

10

15

Oficina Europea de Patentes
80298 München

28 de Febrero de 2003

Solicitud de Patente Internacional n° PCT/EP02/06290
Solicitante: Boehringer Ingelheim Pharma KG
Nuestra referencia: 1/1219-PCT

En contestación a la notificación conforme a la Regla 66 PCT del 13.01.2003:

1. Modificación de las reivindicaciones

La solicitante presenta en el expediente en anejo una nueva reivindicación principal que debe ser la base, como propuesta de formulación, para el ulterior procedimiento de examen junto a las reivindicaciones 2-7 originalmente presentadas. Se efectuó una modificación de las reivindicaciones de la manera siguiente. En la nueva reivindicación 1 de la presente invención, el disolvente utilizado fue precisado a agua. Esta modificación encuentra su apoyo en los documentos originalmente presentados en la página 3 y en la línea 27.

2. Actividad inventiva

La solicitante no puede compartir la opinión del Departamento de Examen en relación con la actividad inventiva. Misión de la presente invención es la preparación de tropenol, un importante precursor para sustancias farmacológicamente activas, mediante un procedimiento de síntesis eficaz y adecuado para ser llevado a cabo a gran escala. Para la solución de este problema, de acuerdo con la invención reducen ésteres escopínicos en agua mediante zinc en presencia de sales metálicas activantes y, a continuación, utilizando bases adecuadas, se saponifica para formar tropenol. Esto proporciona para el proceso técnico, en comparación con el procedimiento del estado conocido de la técnica, una serie de ventajas que se explican en lo que sigue con más detalle.

2.1. Realización del proceso

Tanto D1, como también D2, utilizan para las dos etapas de síntesis (desoxigenación reductora y saponificación con éster) diferentes disolventes, primeramente etanol y, a continuación, el metanol farmacológicamente nocivo o agua.

Esto puede carecer de problemas para síntesis llevadas a cabo a escala de laboratorio. Sin embargo, para una aplicación a gran escala, sería deseable una realización más sencilla del proceso, ya que el empleo de diferentes disolventes en las distintas etapas de una síntesis de múltiples etapas conduce a un proceso claramente más complejo que sólo puede ser llevado a cabo bajo un coste considerablemente mayor.

70
80

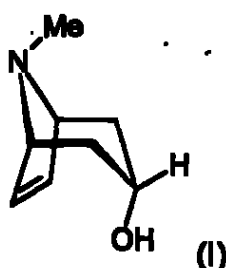
Hoja 3

Se solicita se prosiga el examen de la presente solicitud de patente teniendo en cuenta los argumentos presentados por parte de la solicitante y las modificaciones incorporadas.

SECRETARIA

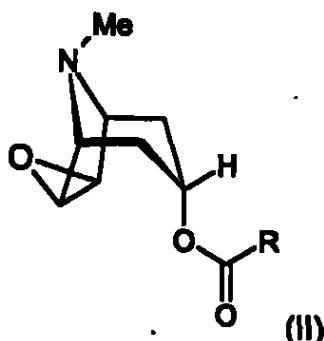
Nueva reivindicación principal

1. Procedimiento para la preparación de tropenol (I)



5

eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, caracterizado porque ésteres escopínicos de la fórmula (II)



10

en la cual

R significa un radical seleccionado de alquilo (C₁-C₄) y alquilen (C₁-C₄)-fenilo, los cuales pueden estar sustituidos, cada uno, con hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄), eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, así como eventualmente en forma de sus hidratos, se reducen en agua mediante cinc en presencia de sales metálicas activantes, preferentemente sales de hierro o cobre activantes y, a continuación, se saponifican utilizando bases adecuadas para dar tropenol de la fórmula (I).

20

87
86

**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 1-1219-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/06290	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08/06/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/06/2001
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 6 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 1 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 11/10/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 11.04.2003	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Härtinger, S Tel. Nr. +49 89 2369 8269	

82

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/06290

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 beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17):
Beschreibung, Seiten:

1-15 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

2-7 ursprüngliche Fassung

1 eingegangen am 04/03/2003 mit Schreiben vom 28/02/2003

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.:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/06290

☐ Zeichnungen, Blatt:

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:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 6-7.

Begründung:

☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 6-7 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerisierbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

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

18
85

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP02/06290**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-5
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-5
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-5
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

36
30

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/06290

Abschnitt III:

1. Es wurden keine zusätzliche Recherchegebühr für den als nicht einheitlich angesehenen Gegenstand der Ansprüche 6-7 entrichtet. Für diese Ansprüche wurde folglich kein internationaler Recherchenbericht erstellt. Gestützt auf die Regel 66(1) e) PCT, erstreckt sich die internationale vorläufige Prüfung daher auch nicht auf diese Ansprüche.

Abschnitt V:

1. Auf die im internationalen Recherchenbericht aufgeführten Dokumente wurde Bezug genommen.

D1: ABERLE N S ET AL & XP004316768

D2: BREMNER J B ET AL & XP004030485

D3: HAYAKAWA, Y. ET AL & XP002207663

D4: MALPASS J R ET AL & XP004029212

2. Neuheit

Die Edukte der Formel II, die Zwischenprodukte sowie das Endprodukt der Formel I sind aus den zitierten Dokumenten bekannt. D1 und D2 beziehen sich per Literaturverweis auf D3, worin die deoxygenierende Azabicycloocten Bildung beschrieben ist. Im Gegensatz zu Anspruch 1, welches ein Zink/Metallsalz System einsetzt, kommt in D3 ein Zink / Kupfer / Ammoniumchlorid Gemisch zum Einsatz. Ein Kupfersalz (resp. Metallsalz) bildet sich in D3 demnach erst im Verlauf der Reaktion und wird nicht als solches der Reaktionsmischung zugesetzt. Der im PCT Verfahren eingereichte und auf Wasser als Lösungsmittel beschränkte Verfahrensanspruch 1 (siehe Seite 3, Zeile 26 der Beschreibung) und die hiervon abhängigen Ansprüche 2-5 scheinen daher neu im Sinne von Art. 33(2) PCT zu sein.

3. Erfinderische Tätigkeit

Die erfindungsgemäßen Verfahren wurden im PCT Verfahren auf das Lösungsmittel Wasser eingeschränkt. Obwohl die erfindungsgemäße Abfolge von

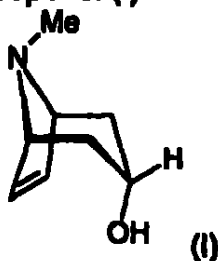
**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/06290

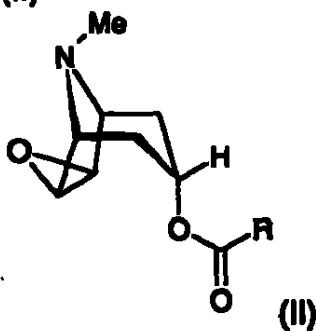
Reaktionsschritten bereits aus D1 und D2 bekannt ist, und das Zink/Kupfer Reduktionssystem ebenfalls als technisch geeignet vorbeschrieben ist, scheint die erfindungsgemäße Verwendung von Wasser nicht durch den genannten Stand der Technik nahegelegt zu sein. Das erfindungswesentliche Merkmal ist die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel. Während der Stand der Technik ein Gemisch von Alkoholen als Lösungsmittel offenbart, und in D4 der Tausch von Ethanol gegen einen höheren Alkohol zur Vermeidung von Nebenreaktionen vorgeschlagen wird (siehe Fußnote 12b), gibt es keinen Hinweis darauf ein großtechnisches Verfahren in Wasser durchzuführen. Das genannte Erfindungsmerkmal scheint daher die Aufgabe, ein gegenüber D1 und D2 verbesserten Herstellungsverfahren von Tropenol, in nicht naheliegender Weise gelöst zu haben, wobei die Verbesserung in der erhöhten Sicherheit (keine brennbaren Lösungsmittel) sowie in der Vereinfachung (keine Lösungsmittelgemische) gesehen wird. Die Erfordernisse von Art. 33(3) PCT scheinen somit erfüllt zu sein.

Neuer Hauptanspruch

- 1) Verfahren zur Herstellung von Tropenol (I)



- 5 gegebenenfalls in Form seiner Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß Scopinester der Formel (II)



worin

- 10 R ein Rest ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-alkylen-Phenyl, die jeweils substituiert sein können durch Hydroxy oder C₁-C₄-Alkoxy, bedeutet,

- 15 gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate, in Wasser mittels Zink in Gegenwart aktivierender Metallsalze, bevorzugt aktivierender Eisen- oder Kupfersalze, reduziert und anschließend unter Verwendung geeigneter Basen zu Tropenol der Formel (I) versetzt werden.

31

Radicación : 03112174 00000000 Folios: 09
Fecha (AMB): 2003-12-23 17:44:17
Trámite : 011 PCT-PATENT 179 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800171089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 92,166
FECHA : DICIEMBRE 16 DE 2003

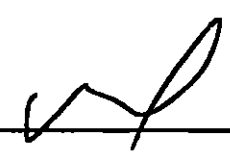
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
CAVELIER ASOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	17923722	16/12/2003	54,000,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	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. _____

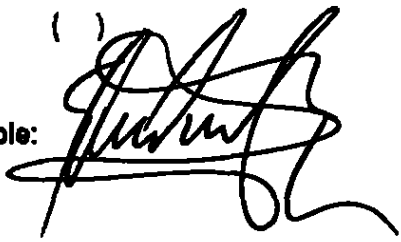
0010 13736- 841-022-1

40
90

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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:



Fecha: **SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO**
Radicación: 03112174 00000000 Folios: 09
Fecha (AMD): 2003-12-23 17:44:17
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

Oficio N° 00729

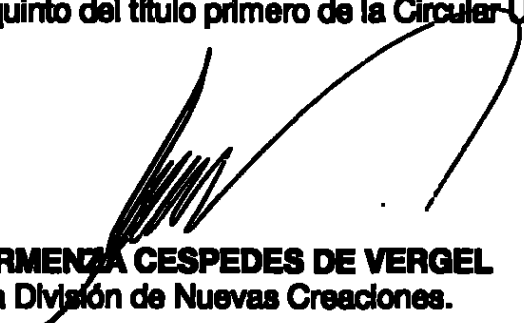
ASUNTO:	Radicación N°	03-112174
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/06290
	Fecha inicio fase nacional	28/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

□ El solicitante de la solicitud nacional no corresponde al de la solicitud internacional.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 ENE 2004.

202056