

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04.75735

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

NUEVOS ESTERES DE ACIDOS FLUORENO-CARBOXILICOS,
PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION ASE COMO
SU UTILIZACION COMO MEDICAMENTOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTA, D.C.,

Q.F.
S



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

1

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 04075735 00000000

Fecha (AMB) : 2004-08-04 17:01:15

Folios: 189

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

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	S LICITANTE (71)	IDENTIFICACIÓN	
Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		C.C.	☐
sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania		NIT	☐
Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania		C.E.	☐
Domicilio: Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania		Otro	☐
		Cual	_____
		Número	_____
3	REPRESENTANTE APODERADO	IDENTIFICACIÓN	
Nombre: EMILIO FERRERO		C.C.	☒
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35		NIT	☐
Teléfono: 347 36 11		C.E.	☐
Fax: 217 92 11		Otro	☐
E-mail: clientes@camyp.com.		Cual	_____
Domicilio: Bogotá, Colombia.		Número	438.019 T.P 31.929
4	INVENTOR (ES) (72)	1. Sabine PESTEL Thüringenstrasse 43, 88400 Biberach, República Federal de Alemania	
		2. Richard REICHL Im Hippel 55, 55435 Gau-Algesheim República Federal de Alemania	
		3. Helmut MEISSNER Hallgartenerstrasse 9, 55218 Ingelheim, República Federal de Alemania	
		4. Gerald POHL Akazienweg 12, 88400 Biberach, República Federal de Alemania	
		5. Michael P. PIEPER Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 Biberach, República Federal de Alemania	
		6. Sabine GERMEYER Hugo-Häring-Strasse 4, 88400 Biberach, República Federal de Alemania	
		7. Georg SPECK In der Bütz 10, 55218 Ingelheim, República Federal de Alemania	
		8. Gerd MORSCHHÄUSER Rissegger Steige 97, 88400 Biberach, República Federal de Alemania	
5	PCT (86)	Solicitud Internacional No. PCT/EP03/00534	
		Fecha: 21 de Enero de 2003	
		Publicación Internacional No. WO 03/064419 A1	
		Fecha: 7 de Agosto de 2003	
6	Título (54)	NUEVOS ÉSTERES DE ÁCIDOS FLUORENOCARBÓXILICOS, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN ASÍ COMO SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTOS	

7

Clasificación Internacional (51) C07D 451/12, A61K 31/439, A61P 1/06, 11/06, 13/06
A61K 31/46

8	Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>31 de Enero de 2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>102 03 749.3</u>
--------------	--	---	---	--

9

. Comprobante de pago No.: 04-55421 Fecha: 13 de julio de 2004

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.

☐

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

☐

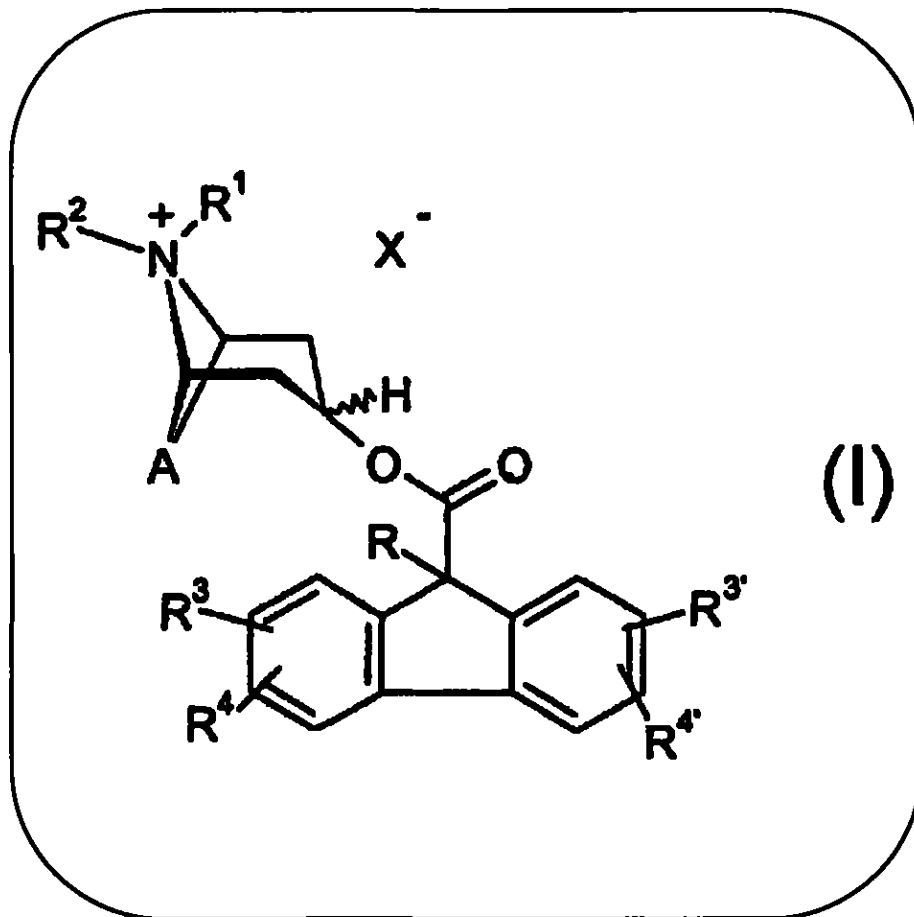
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

Otros

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

CAVELIER

AB GADOS
• EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, S - COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

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

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª 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, the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state, before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official of a Country, or 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,

© CAVELIER ABOGADOS

VERBODEN TOEGANG TOT DEZE DOCUMENTEN

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/Oiven and signed this 21st day of March
en/in Ingelheim
por/by _____

Firma

Signature

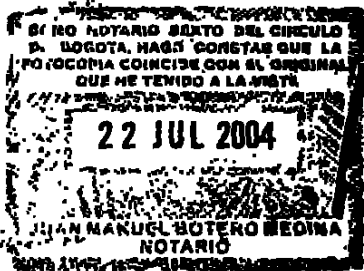
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.

Dr. Heinz-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

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 la 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 consta 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

procurista

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.

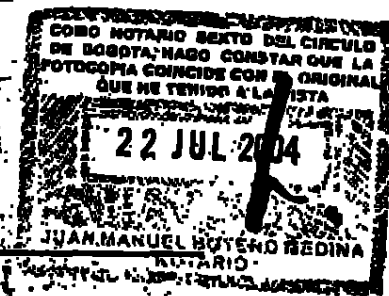
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

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

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:

Dr. Harald Bins
(Dr. Harald Bins)
Vizepräsident



KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKosto v.26.7.57.

i.V.m. § 45 Kosto

Gebühr: EUR 18,00

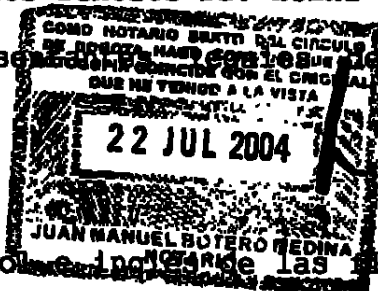
Mainz, den 24.03.03

Justizsekretärin

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 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.

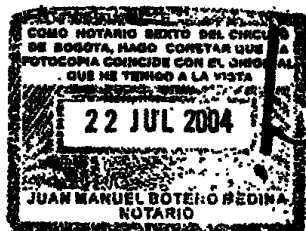
COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION
[Signature]
Hecha en Bogotá, Colombia





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:

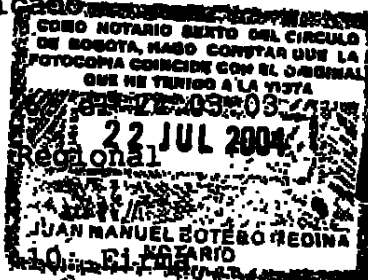
5. en Mainz

7. por el Presidente del Tribunal

8. bajo el No 269/2003 /

9. Sello

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

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Requiere de la ley

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

Luz Arriaga de Herber

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

SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2002



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 APR - 09 11:08

JEFE DE NOTARIOS

BOGOTÁ D.C.

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

22 JUL 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

1934542

1934542

COPIA FIRMA AGENCIA EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. August 2003 (07.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/064419 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 451/12,
A61K 31/439, A61P 1/06, 11/06, 13/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00534

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Januar 2003 (21.01.2003)

(25) Einspruchssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 03 741.8 31. Januar 2002 (31.01.2002) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PESTEL, Sabine
[DE/DE]; Thüringenstrasse 43, 88400 Biberach (DE).
REICHL, Richard [DE/DE]; Im Hippel 55, 55435
Gau-Algenheim (DE). MEISSNER, Helmut [DE/DE];
Hallgartenerstrasse 9, 55218 Ingelheim (DE). POHL,
Gerald [DE/DE]; Akazienweg 12, 88400 Biberach

(DE). PIEPER, Michael, P. [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 Biberach (DE). GERMEYER, Sabine [DE/DE]; Hugo-Höring-Strasse 4, 88400 Biberach (DE). SPECK, Georg [DE/DE]; In der Bitz 10, 55218 Ingelheim (DE). MORSCHHÄUSER, Gerd [DE/DE]; Risssegger Steige 97, 88400 Biberach (DE).

(74) Gemeldeter Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

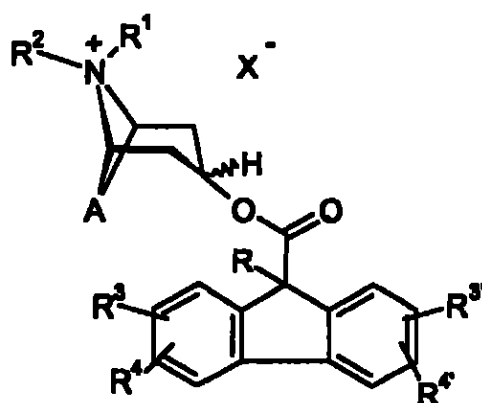
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,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

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL FLUORENE CARBOXYLIC ACID ESTERS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND USE OF THE SAME AS PHARMACEUTICALS

(54) Bezeichnung: NEUE FLUORENCARBONSÄUREESTER, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel fluorene carboxylic acid esters of general formula (I) wherein X⁻ and the groups A, R, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ have the designations cited in the claims and in the description. The invention also relates to methods for producing said novel fluorene carboxylic acid esters and to the use of the same as pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Fluorencarbonsäureester der allgemeinen Formel (I), worin X⁻ und die Gruppen A, R, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

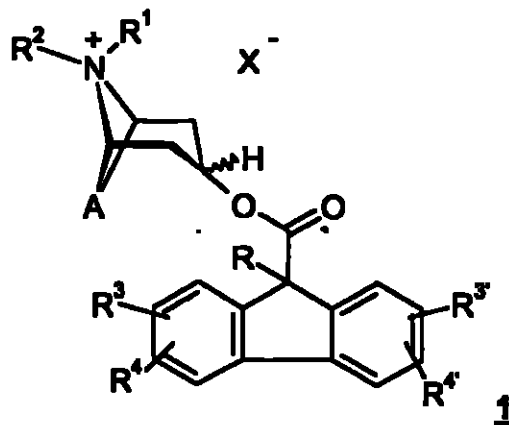
**Veröffentlicht:**

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

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Neue Fluorencarbonsäureester, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Fluorencarbonsäureester der allgemeinen Formel 1

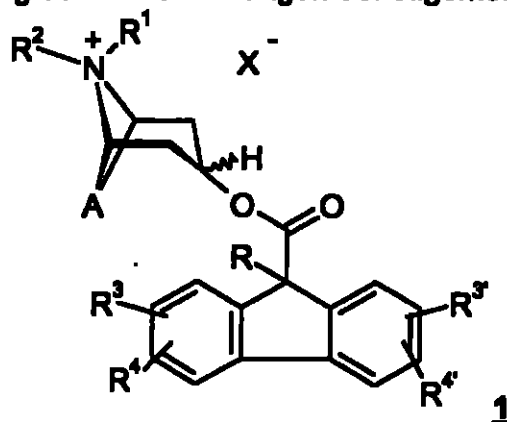


worin X^- und die Gruppen A, R, R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 und $R^{4'}$ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

10

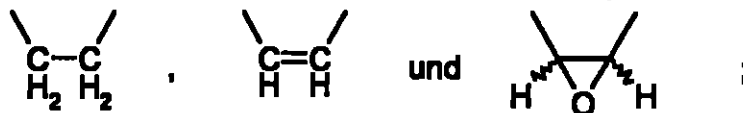
Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel 1



worin

15 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X^- ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid; Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat;

20

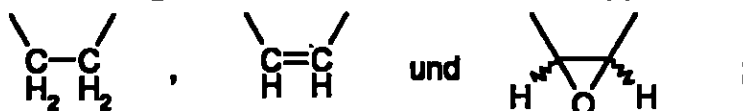
R Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Ethyl, $-CF_3$, CHF_2 oder Fluor,

21

2

- R¹ und R²** gleich oder verschieden, -C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls durch -C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, oder
R¹ und R² gemeinsam eine -C₃-C₅-Alkylen-Brücke;
5 R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C₁-C₄-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen bedeuten.

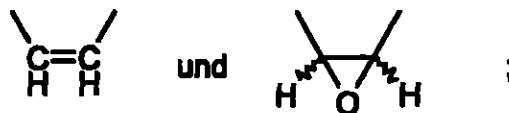
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel **1**, worin
10 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- X⁻** ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;
15 R Hydroxy, Methyl oder Fluor;
R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl, Ethyl oder Fluorethyl;
R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂ oder Fluor bedeuten.
- 20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin**
A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
-
- The structures shown are: ethene (H₂C=CH₂) and oxirane (a three-membered ring with one oxygen atom and two carbon atoms, each bonded to two hydrogen atoms).
- X⁻** ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;
25 R Hydroxy, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Hydroxy;
R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -CF₃, -CHF₂ oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff oder Fluor bedeuten.

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

- A** ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



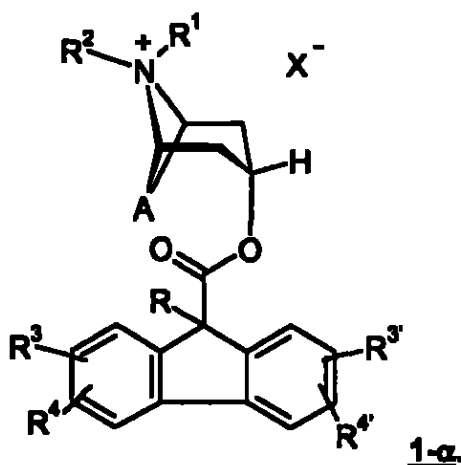
X⁻ Bromid;
 R Hydroxy oder Methyl, bevorzugt Methyl;
 R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
 R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, oder Fluor bedeuten.

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

In den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können die Reste R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur *-C- R*-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'} Wasserstoff bedeutet, sind R³ und R^{3'} bevorzugt in para-Position und R⁴ und R^{4'} bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-Position verknüpft. Sofern einer der Reste R³ und R⁴ und einer der Reste R^{3'} und R^{4'} Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder para-Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'} Wasserstoff bedeutet sind erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 besonders bevorzugt, in denen die Reste R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'} dieselbe Bedeutung aufweisen.

20

Von besonderer Bedeutung sind erfindungsgemäß ferner diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen der Ester-substituent am Stickstoff-bicyclus α -konfiguriert ist. Diese Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel 1- α



25

Die nachfolgenden Verbindungen sind erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung:

- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid ;
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid ;
- 30 - 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescoplnester -Methobromid ;

- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid ;
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester Methobromid ;
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid ;

5 Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die
10 Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

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

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

25

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

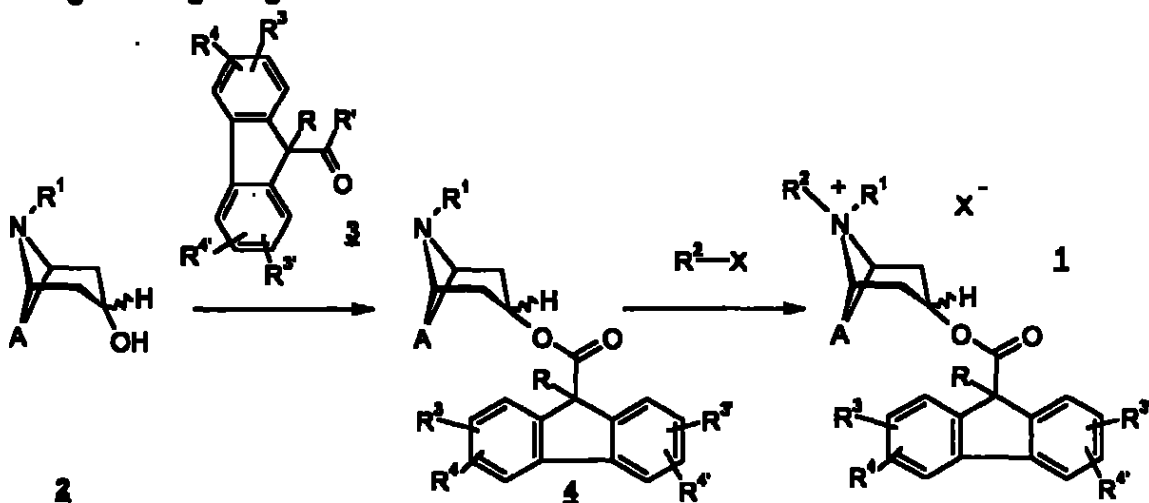
Als Alkylen-alkyloxy-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch eine Alkyloxygruppe substituiert sind.

5

Als -O-CO-Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über eine Estergruppe verknüpft sind. Dabei sind die Alkylgruppen direkt an den Carbonylkohlenstoff der Estergruppe gebunden. In analoger Art und Weise ist die Bezeichnung -O-CO-Alkyl-Halogen-gruppe zu verstehen. Die Gruppe -O-CO-CF₃ steht für Trifluoracetat.

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

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann, wie nachstehend erläutert, zum Teil in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen (Schema 1). Die Carbonsäurederivate der Formel 3 sind im Stand der Technik bekannt oder können nach im Stand der Technik bekannten Syntheseverfahren erhalten werden. Sind lediglich geeignet substituierte Carbonsäuren im Stand der Technik bekannt, können die Verbindungen der Formel 3 auch direkt aus diesen durch Säure- oder Basen-katalysierte Veresterung mit den entsprechenden Alkoholen oder durch Halogenierung mit den entsprechenden Halogenierungsreagentien erhalten werden.



Schema 1:

Wie aus Schema 1 ersichtlich, dienen als Ausgangsprodukte für die Darstellung der Verbindungen der Formel 1 die Verbindungen der Formel 2. Diese Verbindungen sind im Stand der Technik bekannt.

- 5 Ausgehend von den Verbindungen der Formel 2 gelingt der Zugang zu den Estern der allgemeinen Formel 4 durch Umsetzung mit den Carbonsäurederivaten der Formel 3, in denen R' beispielsweise für Chlor oder einen C₁-C₄-Alkyloxyrest steht. Im Falle von R' gleich C₁-C₄-Alkyloxy kann diese Umsetzung beispielsweise in einer Natriumschmelze bei erhöhter Temperatur, bevorzugt bei ca. 50-150°C, besonders
- 10 bevorzugt bei etwa 90-100°C bei niedrigem Druck, bevorzugt bei unter 500mbar, besonders bevorzugt bei unter 75mbar durchgeführt werden. Alternativ dazu können statt der Derivate 3, in denen R' C₁-C₄-Alkyloxy bedeutet auch die entsprechenden Säurechloride (R gleich Cl) eingesetzt werden.
- 15 Die so erhaltenen Verbindungen der Formel 4 lassen sich durch Umsetzung mit den Verbindungen R²-X, in denen R² und X die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, in die Zielverbindungen der Formel 1 überführen. Auch die Durchführung dieses Syntheseschritts kann in Analogie zu den in der WO 92/16528 offenbarten Synthesebeispielen erfolgen. In dem Fall in dem R¹ und R² gemeinsam
- 20 eine Alkylenbrücke bilden, ist, wie für den Fachmann ersichtlich, die Zugabe des Reagenzes R²-X nicht erforderlich. In diesem Fall weisen die Verbindungen der Formel 4 einen geeignet substituierten Rest R¹ (beispielsweise -C₃-C₅-Alkylen-Halogen) entsprechend der vorstehend genannten Definitionen auf und die Darstellung der Verbindungen der Formel 1 erfolgt durch intramolekulare
- 25 Quarternierung des Amins.

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

30 Verbindungen der Formel 4 erhalten, in denen der Stickstoffbicyclus ein Tropenyl-Rest ist. Hierzu kann erfindungsgemäß wie folgt vorgegangen werden.

Die Verbindung 4, in der A für -CH=CH- steht, wird in einem polaren organischen Lösemittel, bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid und Dimethylformamid, bevorzugt

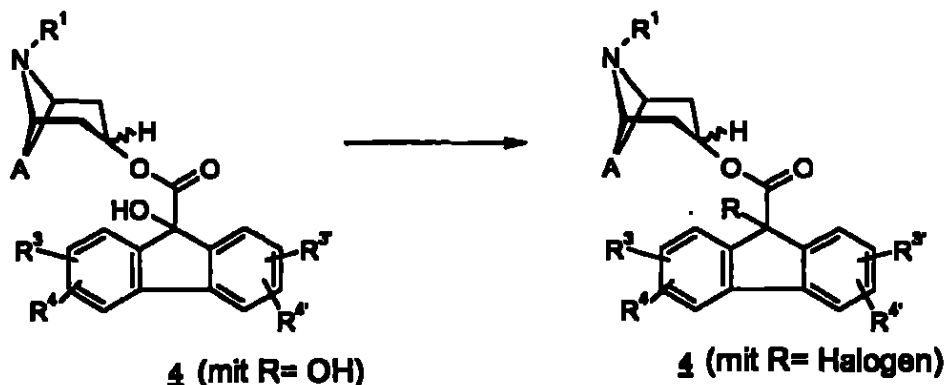
35 Dimethylformamid suspendiert und anschließend erwärmt auf eine Temperatur von ca. 30-90°C, vorzugsweise 40-70°C. Anschließend wird ein geeignetes Oxidationsmittel zugegeben und bei konstanter Temperatur 2 bis 8 Stunden, bevorzugt 3 bis 6 Stunden geführt. Als Oxidationsmittel kommt bevorzugt Vanadlumpentoxid im Gemisch mit H₂O₂, besonders bevorzugt H₂O₂-

16

7

Harnstoffkomplex in Kombination mit Vanadiumpentoxid zur Anwendung. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte kann je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder Chromatographie erfolgen.

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

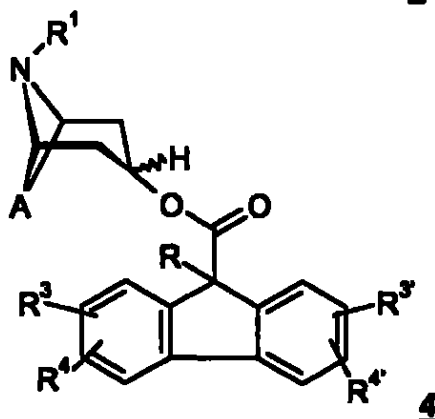


Schema 2:

- 10 Hierzu werden die Verbindungen der Formel 4 in denen R für Hydroxy steht unter Verwendung geeigneter Halogenierungsreagentien in die Verbindungen 4, in denen R Halogen bedeutet, überführt. Die Durchführung der nach Schema 2 durchzuführenden Halogenierungsreaktionen ist im Stand der Technik hinreichend bekannt.

15

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



20

worin die Reste A, R, R¹, R³, R^{3'}, R⁴ und R^{4'} die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze. Unter Säureadditionssalzen werden dabei Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat,

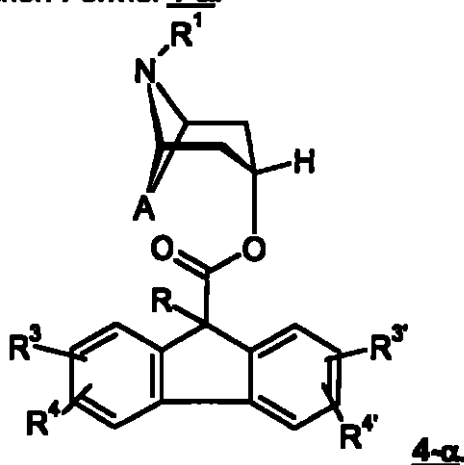
17

Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden.

5

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

Erfindungsgemäß bevorzugt werden die Verbindungen der Formel 4 in α -konfigurierter Form als Ausgangsmaterialien eingesetzt. Diese α -konfigurierten Verbindungen sind erfindungsgemäß demzufolge von besonderer Bedeutung und entsprechen der allgemeinen Formel 4- α .

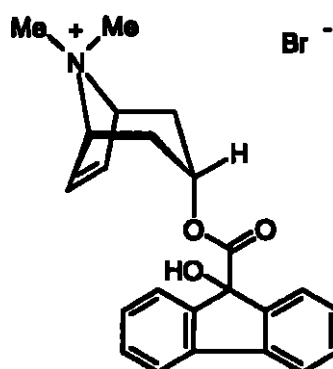


Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 2 zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 4. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 2 als Ausgangsmaterial zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die

Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 4 als Zwischenprodukt bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1.

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

Beispiel 1: 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid :



1.1.: 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuremethylester 3a:

50,4 g (0,223 mol) 9-Hydroxy-9-fluorencarbonsäure werden in 500 ml Methanol gelöst, mit 5 ml (0,089 mol) konz. Schwefelsäure versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen werden 100 ml Natriumhydrogencarbonatlösung (ca. pH 8) zugegeben und das Methanol weitgehend eingedampft. Es wird mit Dichlormethan und Wasser extrahiert, die organische Phase getrocknet und zur Trockene eingedampft. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethylacetat. Ausbeute: 50,0g weiße Kristalle (= 93% d. Th.).

1.2: 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester 4a:

13,4 g (0,056 mol) Methylester 3a, 11,65 g (0,084 mol) Tropenol und 0,3 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Die Reinigung des Produkts erfolgt durch Umkristallisation aus Diethylether. Ausbeute: 11,40 g weiße Kristalle (= 59 % d. Th.).

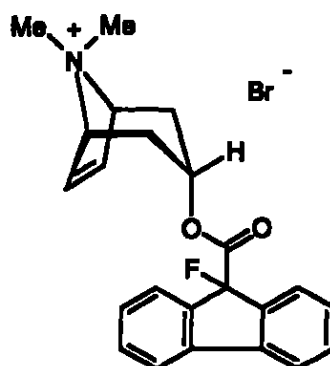
1.3: 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid :

9

10

1,75 g (0,005 mol) **4a** werden in 30 ml Dichlormethan und 15 ml Acetonitril aufgenommen und mit 2,85 g (0,015 mol) 50%-iges Methylbromidlösung in Acetonitril versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über 3 Tage stehen gelassen, wobei das Produkt kristallisiert. Die ausgefallenen Kristalle werden
 5 abgetrennt und zur Reinigung aus Diethylether umkristallisiert.
 Ausbeute: 1,95 g weiße Kristalle (= 88 % d. Th); Schmp.: 250°C.
 Elementaranalyse: berechnet: C (62,45) H (5,47) N (3,17)
 gefunden.: C (61,53) H (5,84) N (3,22).

10 **Beispiel 2: 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid :**



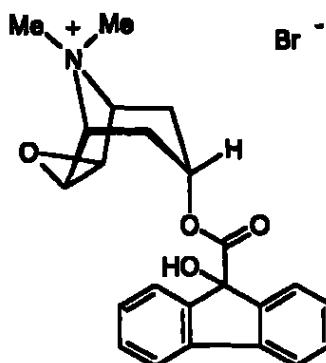
2.1: 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester 4b:

1,66 ml (0,009 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden in 10 ml
 15 Dichlormethan vorgelegt und innerhalb von 20 Minuten bei 15°–20° C mit einer
 Lösung aus 2,4g (0,007 mol) **4a** in 25 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt.
 Es wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt auf 0° C und vorsichtig mit 80
 ml Wasser unter gutem Rühren versetzt. Anschließend wird vorsichtig mit wässriger
 NaHCO₃-Lösung auf pH 8 eingestellt, die organische Phase abgetrennt, die
 20 Wasserphase erneut mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen
 Phasen mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene
 eingedampft. Es wird das Hydrochlorid gefällt und aus Acetonitril/Diethylether
 umkristallisiert. Anschließend wird wieder die freie Base mittels 10% aq.
 Natriumcarbonatlsg. freigesetzt. Ausbeute: 1,05 g hellgelbe Kristalle (= 53 % d. Th.)

25

2.2: 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid :

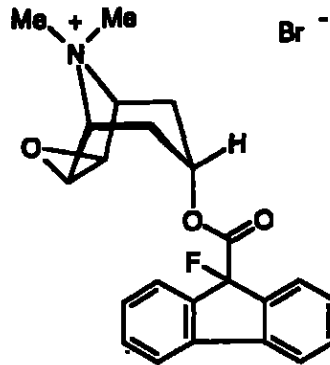
1,05 g (0,003 mol) **4b** werden in 20 ml Acetonitril aufgenommen und mit 1,71 g
 (0,009 mol) 50%-iges Methylbromidlösung in Acetonitril in Analogie zu Schritt 1.3
 umgesetzt. Zur Reinigung wird aus Acetonitril umkristallisiert.
 30 Ausbeute: 0,80 g weiße Kristalle (= 60 % d. Th); Schmp.: 252°C.
 Elementaranalyse: berechnet: C (62,17) H (5,22) N (3,15)
 gefunden.: C (62,04) H (5,23) N (3,15).

Beispiel 3: 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester -Methobromid :**5 3.1: 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester 4c:**

- 9,0 g (0,026 mol) Tropenolester **4a** werden in 90 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 0,47 g (0,003 mol) Vanadium-(V)-oxid versetzt. Bei 60°C wird eine Lösung aus 4,89 g (0,052 mol) H₂O₂-Hamstoff in 20 ml Wasser zugetropft und 6 Stunden bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf 20°C wird der entstandene Niederschlag
- 10 abgesaugt, das Filtrat mit 4 N Salzsäure auf pH 2 gestellt und mit Na₂S₂O₅ gelöst in Wasser versetzt. Die dadurch entstandene Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die saure Wasserphase wird mit Na₂CO₃ basisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert.
- 15 Anschließend erfolgte die Zugabe von 1 ml Acetylchlorid bei Raumtemperatur und es wird 1 Stunde gerührt. Nach Extraktion mit 1 N Salzsäure wird die Wasserphase basisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird abschließend destillativ entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Umkristallisieren aus
- 20 Diethylether. Ausbeute: 2,8 g weiße Kristalle (= 30 % d. Th.).

3.2: 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester -Methobromid :

- 1,3 g (0,004 mol) **4c** werden in 20 ml Chloroform und 20 ml Acetonitril aufgenommen und mit 2,279 g (0,012 mol) 50%-iges Methylbromidlösung in Acetonitril in Analogie
- 25 zu Schritt 1.3 umgesetzt. Zur Reinigung wird aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 1,25 g hellbeige Kristalle (= 68 % d. Th); Schmp.: 243-244°C.
- Elementaranalyse: berechnet: C (60,27) H (5,28) N (3,06)
 gefunden.: C (60,03) H (5,35) N (3,55).

Beispiel 4: 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid :**4.1: 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester 4d:**

- 5 0,885 ml (0,005 mol) Bis-(2-methoxyethyl)-aminosulfurtrifluorid werden in 25 ml Dichlormethan vorgelegt und in Analogie zur Vorgehensweise nach 2.1 mit 1,42 g (0,004 mol) **4c** umgesetzt.

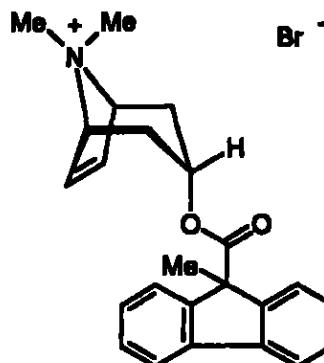
Ausbeute: 1,1 g beige Kristalle (= 75 % d. Th.)

10 4.2: 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester -Methobromid :

1,1 g (0,003 mol) **4d** werden in 30 ml Acetonitril aufgenommen und mit 1,71 g (0,009 mol) 50%-iges Methylbromidlösung in Acetonitril in Analogie zu Schritt 1.3 umgesetzt. Zur Reinigung wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,45 g weiße Kristalle (= 33 % d. Th); Schmp.: 200-201°C.

- 15 Elementaranalyse: berechnet: C (80,01) H (5,04) N (3,04)
 gefunden.: C (59,91) H (5,18) N (3,10).

Beispiel 5: 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester Methobromid :

20

5.1.: 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäure 3b:**a) 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuremethylester:**

- Aus 7,6 g (0,33 mol) Natrium und 300 ml Ethanol wird eine Natriumethylatlösung hergestellt, in die 69,6 g (0,33 mol) 9-Fluorencarbonsäure portionsweise zugegeben
 25 werden. Nach beendeter Zugabe wird 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 600 ml Dimethylformamid suspendiert und 93,96 g (0,662 mol) Methyljodid zugetropft. Es wird 3 Stunden bei konstanter Temperatur nachgerührt. Die trübe Lösung wird unter Kühlung in 500 ml Wasser und 300 ml Diethylether eingerührt und extrahiert, die
5 organische Phase mit Wasser und 10%iger Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie, Laufmittel: Cyclohexan / Ethylacetat 96:4 gereinigt. Ausbeute: 12,81 g weiße Kristalle (= 16% d. Th.); Schmp.: 108°-109° C.

10 b) 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäure 3b:

12,6 g (0,053 mol) 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuremethylester und 53 ml 2 molare, wässrige Natriumhydroxidlösung werden in 120 ml 1,4-Dioxan 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Dioxan wird abdestilliert, mit Wasser auf 300 ml Gesamtvolumen versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird
15 mit 3 molarer, wässriger HCl angesäuert, kristallisiert und filtriert. Ausbeute: 11,25 g weiße Kristalle (= 95% d. Th.); Schmp.: 168°-169° C.

5.2: 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester 4e:

6,73 g (0,03 mol) 3b werden in 60 ml Dichlormethan suspendiert, mit 5,0 g
20 Oxalylchlorid und 1 Tropfen Dimethylformamid versetzt, anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und abschließend das Lösemittel abdestilliert. Das verbleibende Säurechlorid wird ohne weitere Reinigung in den nächsten Schritt eingesetzt.

4,18 g (0,03 mol) Tropenol und 4,27 g (0,033 mol) Diisopropylethylamin werden in
25 100 ml Dichlorethan suspendiert, das Säurechlorid in 30 ml Dichlorethan bei 35-40°C zugetropft und anschließend 24 Stunden bei 40° C gerührt. Die Suspension wird mit Dichlormethan verdünnt und verdünnter Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird anschließend mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Produkt mit einer Lösung von HCl in Diethylether in sein Hydrochlorid überführt. Das Lösemittel
30 wird anschließend entfernt. Zur Reinigung wird das gefällte Hydrochlorid in Wasser aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 10%iger aq. Natriumcarbonatlösung basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Ausbeute: 4,40 g gelbes Öl (= 42% d. Th.);

35

5.3: 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester Methobromid :

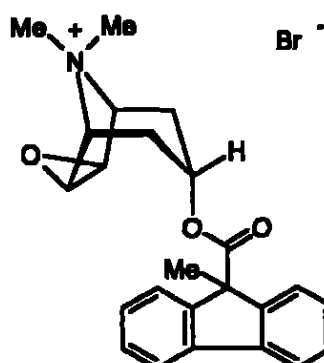
1,8 g (0,005 mol) der freien Base 4e werden analog zur Durchführung unter Stufe 1.3 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Aceton. Ausbeute: 1,80 g weiße Kristalle (= 82 % d. Th.); Schmp.: 258-259°C;

14

Elementaranalyse: berechnet: C (65,46) H (5,95) N (3,18)
 gefunden.: C (64,15) H (5,95) N (3,18).

Beispiel 6: 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid :

5



6.1: 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester 4f.

2,5 g (0,007 mol) Tropenolester **4e** werden mit 0,13 g (0,001 mol) Vanadium-(V)-oxid und 1,43 g (0,015 mol) H₂O₂-Harnstoff in Analogie zur Vorgehensweise nach Stufe
 10 3.1 umgesetzt. Ausbeute: 1,8 g weiße Kristalle (= 71 % d. Th.).

6.2: 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester -Methobromid :

1,8 g (0,005 mol) **4f** werden in 30 ml Acetonitril aufgenommen und mit 2,848 g (0,015 mol) 50%-iges Methylbromidlösung in Acetonitril in Analogie zu Schritt 1.3
 15 umgesetzt. Ausbeute: 1,6 g weiße Kristalle (= 70 % d. Th); Schmp.: 214°C.
 Elementaranalyse: berechnet: C (62,13) H (5,93) N (4,26)
 gefunden.: C (62,23) H (6,05) N (4,32).

Wie gefunden wurde, stellen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel **1**
 20 Antagonisten des M3- Rezeptors (Muskarinischer Rezeptorsubtyp 3) dar. Die
 erfindungsgemäßen Verbindungen weisen bezüglich der Affinität zum M3-Rezeptor
 KI-Werte von kleiner 10nM auf. Diese Werte wurde entsprechend der nachfolgend
 beschriebenen Vorgehensweise bestimmt.

25 Chemikalien

3H-NMS wurde von der Firma Amersham, Braunschweig, mit einer spezifischen
 Radioaktivität von 3071 GBq/mmol (83 Ci/mmol) bezogen. Alle weiteren Reagentien
 wurden von Serva, Heidelberg und von Merck, Darmstadt erhalten.

30 Zellmembranen:

Wir setzten Zellmembranen von CHO Zellen (Chinese hamster ovary) ein, die mit
 den entsprechenden Genen der humanen muskarinischen Rezeptorsubtypen hm1

bis hm5 transfiziert waren (BONNER). Die Zellmembranen des gewünschten Subtypes wurden aufgetaut, resuspendiert per Hand mit einem Glas-Homogenisator und mit HEPES-Puffer auf eine Endkonzentration von 20-30 mg Protein/ml verdünnt.

5 **Rezeptorbindungsstudien:**

Der Bindungsassay wurde in einem Endvolumen von 1 ml ausgeführt und setzte sich zusammen aus 100 µl unmarkierter Substanz in verschiedenen Konzentrationen, 100 µl Radioligand (3H-N-Methylscopolamin 2 nmol/L (3H-NMS), 200 µl Membranpräparation und 600 µl HEPES Puffer (20 mmol/L HEPES, 10 mmol/L MgCl₂, 100 mmol/L NaCl, mit 1 mol/L NaOH auf pH 7.4 eingestellt).

10 Die unspezifische Bindung ermittelten wir durch 10 µmol/L Atropin. Die Inkubation von 45 min. erfolgte bei 37°C in 96-well Mikrotiterplatten (Beckman, Polystyrol, Nr. 267001) als Doppelbestimmung. Die Inkubation endete durch Filtration mittels Inotech Zellerter (Typ IH 110) über Whatman G-7 Filter. Die Filter
15 wurden mit 3 ml eiskühlem HEPES Puffer gewaschen und vor der Messung getrocknet.

Bestimmung der Radioaktivität:

Die Radioaktivität der Filtermatten wurden simultan mittels zweidimensionalem, 20 digitalem Autoradiograph (Berthold, Wildbad, Typ 3052) gemessen.

Auswertung:

Die KI-Werte berechneten wir mit Impliziten Gleichungen, die direkt vom Massenwirkungsgesetz abgeleitet wurden, mit dem Modell für die 1 Rezeptor 2
25 Liganden Reaktion (SysFit - Software, SCHITTKOWSKI).

Literatur:

BONNER TI, New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors
Trends Pharmacol. Sci. 10, Suppl.: 11-15 (1989); SCHITTKOWSKI K
30 Parameter estimation in systems of nonlinear equations Numer Math. 68: 129-142 (1994).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zeichnen sich durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus.

35 Hervorzuheben sind erfindungsgemäß solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Anticholinergikum bevorzugt zur Anwendung gelangen können.

- Dies sind beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können ferner zur Behandlung vagal bedingter Sinusbradykardien und zur Behandlung von Herz-Rhythmus-Störungen zum Einsatz
- 5 gelangen. Generell lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen ferner zur Behandlung von Spasmen beispielsweise im Gastrointestinaltrakt mit therapeutischem Nutzen einsetzen. Sie können ferner bei der Behandlung von Spasmen in harnableitenden Wegen sowie beispielsweise bei Menstruationsbeschwerden zum Einsatz gelangen.
- 10 Von den vorstehend beispielhaft aufgeführten Indikationsgebieten, kommt der Therapie von Asthma und COPD mittels der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 eine besondere Bedeutung zu.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können allein oder in Kombination mit
- 15 anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen der Formel 1 zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei insbesondere um Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, PDE IV-Inhibitoren, Leukotrien-Antagonisten, p38 Kinase-Inhibitoren,
- 20 EGFR-Kinase-Hemmer und Corticosteroiden, sowie Wirkstoffkombinationen davon.

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

Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate. Besonders bevorzugt gelangen als Betamimetika solche Wirkstoffe in Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

5 Fenoterol, Formoterol, Salmeterol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-

10 benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder ihrer Hydrate. Von den

15 vorstehend genannten Betamimetika kommt hierbei den Verbindungen Formoterol und Salmeterol gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate besondere Bedeutung zu.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika

20 beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat, Methansulfonat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Xinafoat, von denen das Xinafoate besonders bevorzugt ist. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt

25 sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist Formoterolfumarat.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Corticosteroiden, die gegebenenfalls in Kombination mit den Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz

30 gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und Dexametasone. Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Corticosteroide ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide,

35 Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone, wobei hier dem Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide, insbesondere dem Budesonid und dem Fluticasone eine besondere Bedeutung zukommt. Gegebenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung statt der Bezeichnung Corticosteroide auch nur die Bezeichnung

Sterolde verwendet. Eine Bezugnahme auf Sterolde schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate, die von den Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, 5 Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Furoate. Gegebenenfalls können die Corticosterolde auch in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Als Beispiel für PDE-IV-Inhibitoren, die erfindungsgemäß mit der Verbindung der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt 10 Verbindungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Arifo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A und AWD-12-281. Bevorzugte PDE-IV-Inhibitoren sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Arifo und AWD-12-281, wobei AWD-12-281 als Kombinationspartner mit der erfindungsgemäßen Verbindung der 15 Formel 1 besonders bevorzugt ist. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten PDE-IV-Inhibitoren schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein. Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von den vorstehend genannten PDE-IV-Inhibitoren 20 gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind in diesem Zusammenhang 25 die Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat und Methansulfonat.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Dopamin-Agonisten, die gegebenenfalls in Kombination mit den Verbindungen der Formel 1 zum Einsatz 30 gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan. Bevorzugt werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Dopamin-Agonisten als Kombinationspartner mit den Verbindungen der Formel 1 eingesetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe 35 bestehend aus Pramipexol, Talipexol und Viozan, wobei Pramipexol eine besondere Bedeutung zukommt. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Dopamin-Agonisten schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze und gegebenenfalls deren Hydrate ein. Unter den physiologisch

verträglichen Säureadditionssalzen, die von den vorstehend genannten Dopaminagonisten gebildet werden können, werden beispielsweise pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure sind.

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

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

Als Beispiel für EGFR-Kinase-Hemmer, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien als besonders bevorzugt genannt 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-[4-((S)-2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl)-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino)-1-oxo-2-buten-1-

yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten EGFR-Kinase-Hemmer
5 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein. Unter den physiologisch bzw. pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von den EGFR-Kinase-Hemmern gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus
10 den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der EGFR-Kinase-Hemmer ausgewählt aus den Salzen der Essigsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und
15 Methansulfonsäure.

Als Beispiel für p38 Kinase-Hemmer, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien als besonders bevorzugt genannt 1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]-hamstoff; 1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]-hamstoff; 1-[5-tert-butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]-hamstoff; 1-[5-tert-butyl-2-(2-methoxypyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]-hamstoff oder 1-[5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-
20 [4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]-hamstoff. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten p38-Kinase-Hemmer schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein. Unter den physiologisch bzw. pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von den p38-Kinase-
30 hemmern gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind.

35

Werden die Verbindungen der Formel 1 in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt, ist von den vorstehend genannten Verbindungsklassen die Kombination mit Steroiden, PDE IV-Inhibitoren oder Betamimetika besonders bevorzugt. Der Kombination mit Betamimetika, insbesondere mit langwirksamen Betamimetika

kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Als besonders bevorzugt ist die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 mit Salmeterol oder Formoterol anzusehen.

- 5 Geeignete Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel 1 sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen etc.
Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist (insbesondere bei der Behandlung von Asthma oder COPD) die inhalative Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte
- 10 jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie
- 15 Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.
- 20 Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen.
- 25 Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.
- Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder
- 30 Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.
- 35 Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der

Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilfslösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

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

Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke,

25 vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

30

Bei der erfindungsgemäß bevorzugten Applikation der Verbindungen der Formel 1 zur Therapie von Asthma oder COPD werden besonders bevorzugt inhalativ applizierbare Darreichungsformen bzw. pharmazeutische Formulierungen eingesetzt. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige

35 Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

- Erfindungsgemäß einsetzbare Inhalationspulver können 1 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen enthalten.
- Sind die Wirkstoffe 1 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen
- 5 enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen
- 10 dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.
- 15 Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen.
- 20 Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der
- 25 erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.
- 30 Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.
- 35 Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propan, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten

Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

- 5 Die treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.
- 10 Die vorstehend genannten treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden.

- Ferner kann die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffe 1 in Form von
- 15 treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70
- 20 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprocente werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen
- 25 oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder
- 30 Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen
- 35 von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

In diesen Formulierungen kann gegebenenfalls auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden. Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en). In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt

5 bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100ml. Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt. Den treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die

10 Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein

15 Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen

20 z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den

25 Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus

30 vorkommende Vitamine oder Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoessäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der

35 aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und dem Wirkstoff 1 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

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

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

15

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
20	Wirkstoff 1	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
25		500 mg

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

27

B) Tabletten pro Tablette

	Wirkstoff 1	80 mg
	Milchzucker	55 mg
5	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
10		400 mg

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

C) Ampullenlösung

20	Wirkstoff 1	50 mg
	Natriumchlorid	50 mg
	Aqua pro inj.	5 ml

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

30

D) Dosieraerosol

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

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

E) Lösungen (in mg/100ml)

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

10 Diese Lösung kann in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

F) Inhalationspulver

15	Wirkstoff 1	6 µg
	Formoterolfumarat	6 µg
	Lactose Monohydrat	ad 25 mg

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

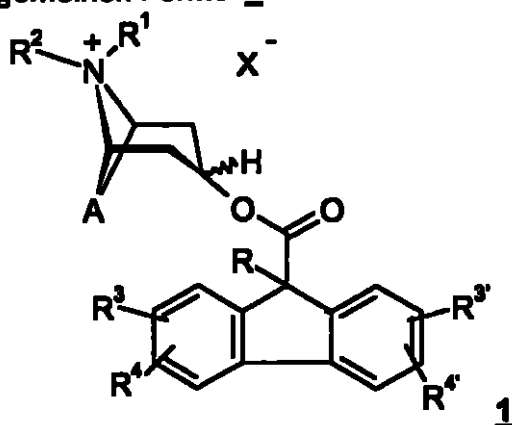
20 G) Inhalationspulver

Wirkstoff 1	10 µg
Lactose Monohydrat	ad 5 mg

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

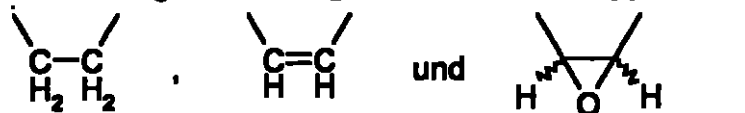
Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



5 worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion,R Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Ethyl, -CF₃, CHF₂ oder Fluor,

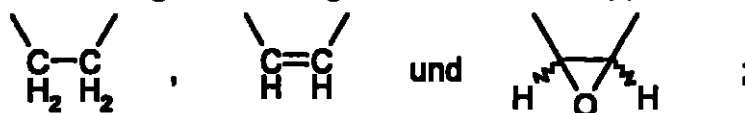
10 R¹ und R² gleich oder verschieden, -C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls durch
-C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,
oder

R¹ und R² gemeinsam eine -C₃-C₅-Alkylen-Brücke;

15 R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C₁-C₄-Alkyl,
-C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen
bedeuten.

2) Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



20

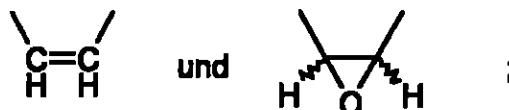
X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe
Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat,
bevorzugt Bromid;

R Hydroxy, Methyl oder Fluor,

25 R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl, Ethyl oder Fluorethyl;

R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy,
Hydroxy, -CF₃, -CHF₂ oder Fluor bedeuten.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel **1** nach Anspruch 1 oder 2, worin
 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



5

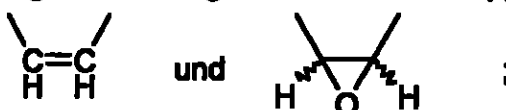
X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe
 Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;

R Hydroxy, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Hydroxy;

R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

10 R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -CF₃, -CHF₂ oder Fluor,
 bevorzugt Wasserstoff oder Fluor bedeuten.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel **1** nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin
 15 A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X⁻ Bromid;

R Hydroxy oder Methyl, bevorzugt Methyl;

R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

20 R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, oder Fluor bedeuten.

5) Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, gegebenenfalls in Form der
 einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder
 Racemate.

25

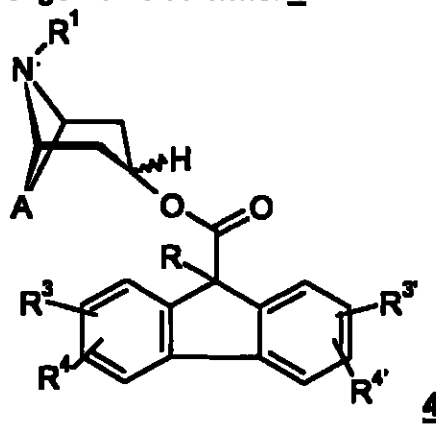
6) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel **1** gemäß einem der
 Ansprüche 1 bis 5 als Arzneimittel.

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

8) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel **1** gemäß einem der
 35 Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma,

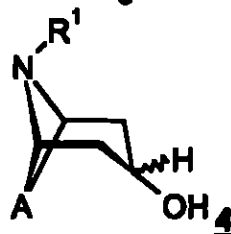
COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Störungen, Spasmen im Gastrointestinaltrakt, Spasmen in harnableitenden Wegen und Menstruationsbeschwerden.

- 5 9) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 10 10) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, PDE IV-Inhibitoren, Leukotrien-Antagonisten, p38 Kinase-Inhibitoren, EGFR-Kinase-Hemmern und Corticosteroiden.
- 15 11) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4



- 20 worin die Reste A, R, R¹, R³, R³', R⁴ und R⁴' die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze.

- 12) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 2



worin die Reste A und R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze, zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.

PCT

72

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1292-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 03/00534	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21/01/2003
(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31/01/2002	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO 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 4 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 offenbarten Nukleotid- 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 Offenbarungseffekt der internationalen Anmeldung im Anmeldedatum hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erteilten 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 35.2b) 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



keine der Abb.



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

International Application No.
PCT/EP 03/00534

IPC 7 C07D451/12 A61K31/439 A61P1/06 A61P11/06 A61P13/06

IPC 7 C07D451/12 A61K31/439 A61P1/06 A61P11/06 A61P13/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEN ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 1 October 1992 (1992-10-01) cited in the application examples	1-12
Y	BOWDEN, KEITH ET AL: "Structure-activity relations. I. Series of antagonists of acetylcholine and histamine at the postganglionic receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1970), 13(2), 225-30 . XP000960623 examples 24,25; table I	1-12

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

☒ Patient family members are listed in annex.

* Special categories of other documents:

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

***T** Inter 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.

'g' document member of the same patriline family

Date of the actual completion of the international search

27 May 2003

Date of mailing of the international search report

13/06/2003

Name and mailing address of the IBA

European Patent Office, P.O. 5518 Patentan 2
NL - 2220 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fazzi, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/00534

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STUBBINS, JAMES F. ET AL: "Muscarinic M1 and M2 binding affinity of cyclic amine derivatives of caramiphen and dicyclomine" MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH (1992), 2(6), 384-93 , XP009011390 table I	1-12
Y	ALBANUS, LENNART: "Central and peripheral effects of anticholinergic compounds" ACTA PHARMACOLOGICA ET TOXICOLOGICA (1970), 28(4), 305-26 , XP009011388 page 307	1-12
Y	FARQUHARSON, MURIEL E. ET AL: "Antagonism of the effects of tremorine by tropine derivatives" BRIT. J. PHARMACOL. (1959), 14, 559-66, XP009011410 page 562 -page 563	1-12
Y	MEYERHOFFER, ANITA ET AL: "Acid-base properties of atropine, scopolamine, and some glycolic acid esters" ACTA CHEMICA SCANDINAVICA (1947-1973) (1973), 27(3), 868-74 , XP009011391 page 869	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00534

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9216528 A	01-10-1992	DE 4108393 A1	17-09-1992
		AT 202778 T	15-07-2001
		AU 662128 B2	24-08-1995
		AU 1345792 A	21-10-1992
		CA 2105575 A1	16-09-1992
		CZ 9301917 A3	18-05-1994
		DE 59209907 D1	09-08-2001
		DK 579615 T3	17-09-2001
		WO 9216528 A1	01-10-1992
		EP 0579615 A1	26-01-1994
		ES 2160577 T3	16-11-2001
		FI 934000 A	13-09-1993
		GR 3036792 T3	31-01-2002
		HU 65132 A2	28-04-1994
		IE 920815 A1	23-09-1992
		IL 101225 A	14-05-1996
		JP 3352684 B2	03-12-2002
		JP 6505718 T	30-06-1994
		MX 9201139 A1	01-10-1992
		NO 933274 A	12-11-1993
		NZ 241961 A	26-07-1995
		PL 179673 B1	31-10-2000
		PT 100234 A , B	30-07-1993
		SG 43037 A1	17-10-1997
		SK 94993 A3	06-04-1994
		US 5654314 A	05-08-1997
		ZA 9201875 A	13-09-1993

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D451/12 A61K31/439 A61P1/06 A61P11/06 A61P13/06

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 1. Oktober 1992 (1992-10-01) in der Anmeldung erwähnt Beispiele	1-12
Y	BOWDEN, KEITH ET AL: "Structure-activity relations. I. Series of antagonists of acetylcholine and histamine at the postganglionic receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1970), 13(2), 225-30 , XP000960623 Beispiele 24,25; Tabelle I	1-12
	-/-	

☒ 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" Altes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

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

"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 angeht

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer 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 zureichend ist

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Mai 2003

Abgabedatum des internationalen Recherchenberichts

13/06/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.O. Box 29116 München 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Fazz1, R

47

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
Y	STUBBINS, JAMES F. ET AL: "Muscarinic M1 and M2 binding affinity of cyclic amine derivatives of caramiphen and dicyclomine" MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH (1992), 2(6), 384-93 , XP009011390 Tabelle I	1-12
Y	ALBANUS, LENNART: "Central and peripheral effects of anticholinergic compounds" ACTA PHARMACOLOGICA ET TOXICOLOGICA (1970), 28(4), 305-26 , XP009011388 Seite 307	1-12
Y	FARQUHARSON, MURIEL E. ET AL: "Antagonism of the effects of tremorine by tropine derivatives" BRIT. J. PHARMACOL. (1959), 14, 559-66, XP009011410 Seite 562 -Seite 563	1-12
Y	MEYERHOFFER, ANITA ET AL: "Acid-base properties of atropine, scopolamine, and some glycolic acid esters" ACTA CHEMICA SCANDINAVICA (1947-1973) (1973), 27(3), 868-74 , XP009011391 Seite 869	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen
PCT/EP 03/00534

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9216528 A	01-10-1992	DE 4108393 A1	17-09-1992
		AT 202778 T	15-07-2001
		AU 662128 B2	24-08-1995
		AU 1345792 A	21-10-1992
		CA 2105575 A1	16-09-1992
		CZ 9301917 A3	18-05-1994
		DE 59209907 D1	09-08-2001
		DK 579615 T3	17-09-2001
		WO 9216528 A1	01-10-1992
		EP 0579615 A1	26-01-1994
		ES 2160577 T3	16-11-2001
		FI 934000 A	13-09-1993
		GR 3036792 T3	31-01-2002
		HU 65132 A2	28-04-1994
		IE 920815 A1	23-09-1992
		IL 101225 A	14-05-1996
		JP 3352684 B2	03-12-2002
		JP 6505718 T	30-06-1994
		MX 9201139 A1	01-10-1992
		NO 933274 A	12-11-1993
		NZ 241961 A	26-07-1995
		PL 179673 B1	31-10-2000
		PT 100234 A ,B	30-07-1993
		SG 43037 A1	17-10-1997
		SK 94993 A3	06-04-1994
		US 5654314 A	05-08-1997
		ZA 9201875 A	13-09-1993



Europäisches Patentamt

D-80298 München

Seitenanzahl: 7

Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG

A Patents

22. Januar 2004

CHAPTER II

Internationale Patentanmeldung Nr. PCT/EP03/00534

Anmelder: **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG**

Unser Zeichen: **Case 1/1292-PCT**

Auf den Bescheid nach Regel 66 PCT vom 27. Oktober 2003:

In der Anlage reicht die Anmelderin neue Patentansprüche 1 bis 12 zu den Akten, die dem weiteren Prüfungsverfahren als Formulierungsvorschlag zugrunde gelegt werden sollen.

Als Änderung wurde lediglich in Anspruch 1 die Bedeutung "Wasserstoff" für den Rest "R" gestrichen. Weitere Änderungen wurden nicht durchgeführt.

Neuheit (Art. 33(2) PCT)

Die Neuheit der Ansprüche 1 bis 10 und 12 wurde im o.g. Bescheid anerkannt. Wegen D2 (Verbindung 24 auf Seite 226) wurden allerdings Einwände gegen die Neuheit von Anspruch 11 erhoben.

Insofern Anspruch 11 hinsichtlich der Bedeutungen der Substituenten in den Verbindungen der Formel 4 auf die Ansprüche 1 bis 4 rückbezogen ist, erfüllt Anspruch 11 nach Streichung der Bedeutung "R = Wasserstoff" auch im Hinblick auf die D2 die Erfordernisse des Art. 33(2) PCT.

Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT)

Die Ansprüche der vorliegenden Erfindung erfüllen darüber hinaus die Erfordernisse der erfinderischen Tätigkeit im Sinne des Art. 33(3) PCT. Die Anmelderin begründet ihre diesbezügliche Auffassung wie folgt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen

- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester Methobromid (Beispiel 5) und
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid (Beispiel 6)

Dr. Marius Weymann
Telefon +4 9 (0) 61 32/77-24 63
Telefax +4 9 (0) 61 32/77-43 77
E-Mail weymann@
ing.boehringer-ingelheim.com

Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Telefon 0 61 32/77-0
Telefax 0 61 32/72-0
www.boehringer-ingelheim.de

Sitz Ingelheim am Rhein
Registergericht
Bingen HR A 2206

Deutsche Bank AG
BLZ 550 700 40
Konto 0110 320

Komplementär
Boehringer Ingelheim
Komplementär GmbH

Geschäftsführung
Ulrich Pitkamin (Vorsitzender)
Axel Eppert (stellv. Vorsitzender)
Dr. Wolfram Carlus
Alexander Dehio
Hans-Joachim Geppert
Dr. André Hertkorn
Prof. Dr. Dieter Hinzen
Jürgen Hüsselrath
Dr. Herbert Stein
Dr. Martin Wanning

Vorsitzender des Aufsichtsrates
Dr. Dr. Andreas Barner

Sitz Ingelheim am Rhein
Registergericht
Bingen HR B 3260

wurden bezüglich ihrer Affinität zum hM3-Rezeptor mit den strukturell nächstliegenden Verbindungen der D1 verglichen.

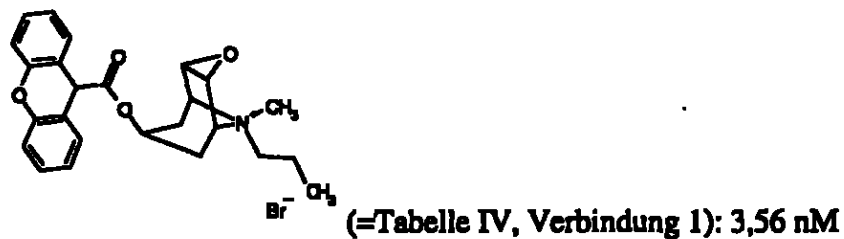
Hierbei wurden für die erfindungsgemäßen Verbindungen bezüglich der Rezeptoraffinität folgende Ergebnisse (IC50-Werte) erzielt:

Beispiel 5: 0.2 nM

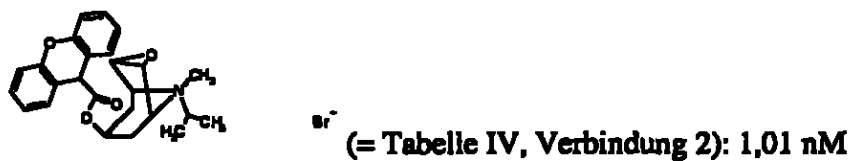
Beispiel 6: 0.13 nM

Für die strukturähnlichsten Verbindungen aus D1 wurden die folgenden IC50-Werte bestimmt:

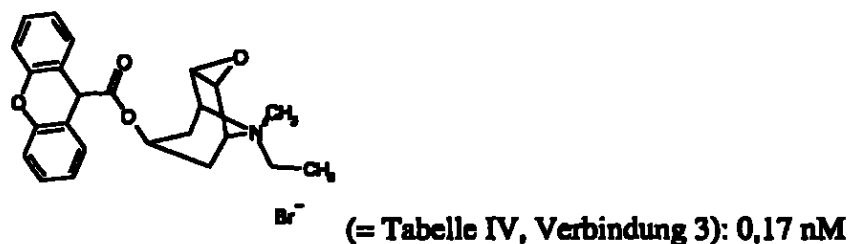
Prior art A:



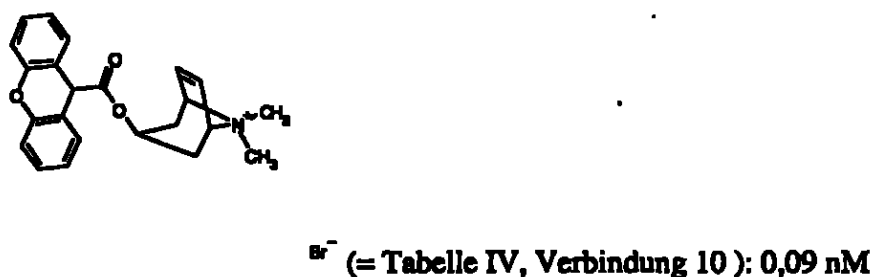
Prior art B:



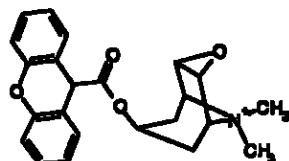
Prior art C:



Prior art D:



Prior art E:



■⁻ (Beispiel 4, Seite 22): 0.1 nM

Aus vorstehend genannten Daten kann geschlossen werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen im Vergleich zu den Verbindungen des Standes der Technik (D1) eine vergleichbare Rezeptoraffinität aufweisen, woraus das Vorliegen von erfinderischer Tätigkeit im Sinne des Art. 33(3) PCT noch nicht abgeleitet werden könnte.

Die vorstehend genannten Verbindungen wurden darüber hinaus hinsichtlich ihrer Stabilität weitergehend untersucht. Insofern die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders bevorzugt als inhalativ zu applizierende Wirkstoffe (z.B. in geeigneten Lösungsformulierungen) zum Einsatz gelangen können, ist hinsichtlich der Stabilität der Grad der hydrolytischen Zersetzbarkeit ein geeignetes Maß.

Aus diesem Grunde wurden sowohl die erfindungsgemäßen Verbindungen als auch diejenigen des Standes der Technik in wässrigen Lösungen bei einem pH von 7.4 bezüglich Ihrer hydrolytischen Stabilität näher untersucht. Hierbei wurde nach 3 Tagen der Grad der hydrolytischen Spaltung bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen (Beispiele 5 und 6) zeigten hierbei nur ein geringes Maß an hydrolytischer Spaltung:

Beispiel 5 = 0.2;

Beispiel 6 = 0.5.

Unter gleichen Testbedingungen erwiesen sich die strukturähnlichsten Verbindungen aus D1 dagegen als wesentlich labiler:

Prior art A: 9.6

Prior art B: 10.8

Prior art C: 9.9

Prior art D: 4.5

Prior art E: 15

Dass die erfindungsgemäßen Verbindungen anders als die Verbindungen aus D1 bei vergleichbarer Affinität zum hM3-Rezeptor durch ein wesentlich größeres Maß an Stabilität gekennzeichnet sind, war für den Fachmann weder nach Studium der D1 noch nach Berücksichtigung der anderen Entgegenhaltungen D2 bis D6 erkennbar oder zu vermuten.



Mithin erfüllen die vorliegenden Patentansprüche nach Auffassung der Anmelderin auch das Erfordernis des Art. 33(3) PCT.

Es wird gebeten, die Prüfung der vorliegenden Patentanmeldung auf Basis der hiermit vorgelegten Patentansprüche und unter Berücksichtigung der vorgelegten experimentellen Befunde und Argumente fortzuführen.

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG

ppa.

i. V.

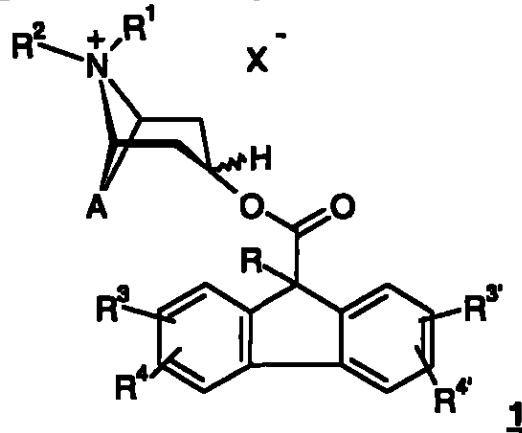
Dr. Kompter

Dr. Weymann

Anlagen: Patentansprüche 1-12

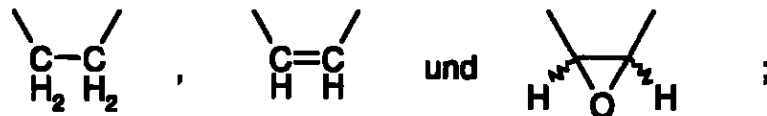
Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



5 worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion,

R Hydroxy, Methyl, Ethyl, -CF₃, CHF₂ oder Fluor;

10 R¹ und R² gleich oder verschieden, -C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls durch -C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, oder

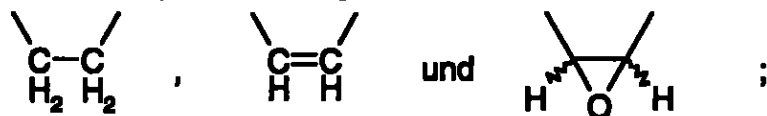
R¹ und R² gemeinsam eine -C₃-C₅-Alkyl-Brücke;

R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C₁-C₄-Alkyl,

15 -C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen bedeuten.

2) Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



20

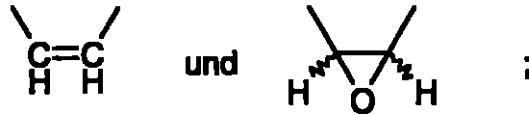
X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;

R Hydroxy, Methyl oder Fluor;

25 R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl, Ethyl oder Fluorethyl;

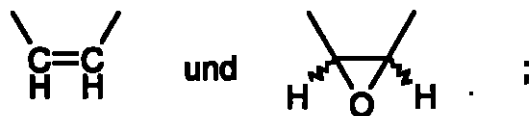
R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂ oder Fluor bedeuten.

- 3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1 oder 2, worin
A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 5 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;
R Hydroxy, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Hydroxy;
R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -CF₃, -CHF₂ oder Fluor,
10 bevorzugt Wasserstoff oder Fluor bedeuten.

- 4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin
A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 15 X⁻ Bromid;
R Hydroxy oder Methyl, bevorzugt Methyl;
R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, oder Fluor bedeuten.

20

- 5) Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

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

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

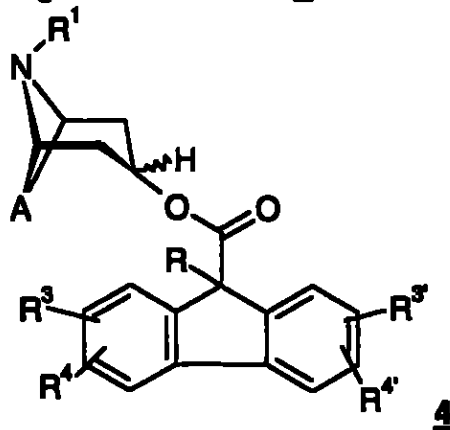
- 8) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma,
35 COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Störungen, Spasmen im

Gastrointestinaltrakt, Spasmen in hamableitenden Wegen und Menstruationsbeschwerden.

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

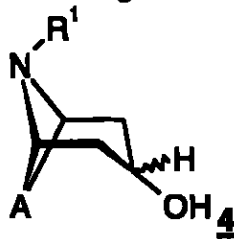
10) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, PDE IV-Inhibitoren, Leukotrien-Antagonisten, p38 Kinase-Inhibitoren, EGFR-Kinase-Hemmern und Corticosteroiden.

15 11) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4



20 worin die Reste A, R, R¹, R³, R³', R⁴ und R⁴' die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze.

12) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 2



25 worin die Reste A und R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze, zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 10 April 2003 (10.04.03)	
Applicant's or agent's file reference 1-1292-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/00534	International filing date (day/month/year) 21 January 2003 (21.01.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 31 January 2002 (31.01.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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
31 Janu 2002 (31.01.02)	102 03 741.8	DE	31 Marc 2003 (31.03.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Peter WIMMER (Fax 338-8970)
Facsimile No. (41-22) 338-8970	Telephone No. (41-22) 338-8986

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 GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents

06. Okt. 2003

SE: geschildert, erledigt

Date of mailing(day/month/year) 07 August 2003 (07.08.03)
Applicant's or agent's file reference 1-1292-PCT
International application No. PCT/EP03/00534
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

IMPORTANT NOTICE

International filing date(day/month/year)
21 January 2003 (21.01.03)Priority date(day/month/year)
31 January 2002 (31.01.02)

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:

AU, AZ, BY, CH, CO, DE, DZ, GH, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, 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, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, 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 07 August 2003 (07.08.03) under No. 03/064419

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

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

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Authorized officer

Judith Zahra

Telephone No.(41-22) 338.91.11

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		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1292-PCT	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/00534	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21. Januar 2003 (21.01.2003)	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 31. Januar 2002 (31.01.2002)	
Bezeichnung der Erfindung Neue Fluorencarbonsäureester, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel			
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 GMBH & CO. KG Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein DE		Telefonnr.: 06132-77 2463	
		Telefaxnr.: 06132-77 4377	
		Fernschreftnr.:	
		Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) PESTEL, Sabine Thüringenstrasse 43 88400 Biberach 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.) PIEPER, Michael Paul Geschwister-Scholl-Strasse 45 88400 Biberach DE			
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.			

Fortsetzung von Feld Nr. II **ANMELDER**

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

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

REICHL, Richard
Im Hippel 55
55435 Gau-Algesheim
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.)

MEISSNER, Helmut
Hallgartenerstrasse 9
55218 Ingelheim
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

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

POHL, Gerald
Akazienweg 12
88400 Biberach
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.)

GERMEYER, Sabine
Hugo-Häring-Strasse 4
88400 Biberach
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

☒ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Fortsetzung von Feld Nr. II **ANMELDER**

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

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

SPECK, Georg
In der Bitz 10
55218 Ingelheim
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

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

MORSCHHÄUSER, Gerd
Rissegger Steige 97
88400 Biberach
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

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

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

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

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☒ gemeinsamer Vertreter
 und ☒ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.
☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.
☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
 Binger Strasse 173
 55216 Ingelheim am Rhein
 DE

Telefonnr.:

06132/77-2483

Telefaxnr.:

06132/77-4377

Fernschreiber.:

Registrierungsr. des Anwalts beim Amt:

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

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG**Erklärung betreffend Änderungen:***

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

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

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

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

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

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

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

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: Deutsch ;

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.
☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

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

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

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:

- | | | |
|--|---|---------|
| 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 |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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:

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 03/00534	Siegangsstempel der IPEA
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1292-PCT	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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 (einzeln angeben):
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldedürtern)	
☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.	IPEA/ <u>EP</u>
☒ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.	Kontonummer: <u>2800.0140</u>
	Datum: <u>20.06.2003</u>
	Name: <u>BOEHRINGER INGELHEIM GMBH</u>
	i.V. <u>[Signature]</u>
	Unterschrift: <u>Dr. Kompter</u> <u>Dr. Weymann</u>

GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

64

An:

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

Eingang CD Patents

07. April 2004

SB	gesehen	erledigt

PCT

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

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr)

05.04.2004

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
Case 1-1292-PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/00534

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
21.01.2003

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
31.01.2002

Anmelder
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO 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.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80288 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Bevollmächtigter Bediensteter

Ulrich, J

Tel. +49 89 2399-8048



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1-1292-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/00534	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21.01.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31.01.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D451/12		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO 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 3 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) 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 23.06.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 05.04.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Bevollmächtigter Bediensteter Fazzi, R Tel. +49 89 2399-8510 

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

1-28 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-12 eingegangen am 22.01.2004 mit Schreiben vom 22.01.2004

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 offenbaren Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

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

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

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

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:

siehe Beiblatt

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

1. Feststellung
- | | | |
|--------------------------------|------------------|------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | 1-12 |
| | Nein: Ansprüche | |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche | 1-12 |
| | Nein: Ansprüche | |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: | 1-12 |
| | Nein: Ansprüche: | |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

1) Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 92 16528 A

D2: BOWDEN, KEITH ET AL: 'Structure-activity relations. I. Series of antagonists of acetylcholine and histamine at the postganglionic receptors' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1970), 13(2), 225-30, XP000960623

D3: STUBBINS, JAMES F. ET AL: 'Muscarinic M1 and M2 binding affinity of cyclic amine derivatives of caramiphen and dicyclomine' MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH (1992), 2(6), 384-93, XP009011390

D4: ALBANUS, LENNART: 'Central and peripheral effects of anticholinergic compounds' ACTA PHARMACOLOGICA ET TOXICOLOGICA (1970), 28(4), 305-26, XP009011388

D5: FARQUHARSON, MURIEL E. ET AL: 'Antagonism of the effects of tremorine by tropine derivatives' BRIT. J. PHARMACOL. (1959), 14, 559-66, XP009011410

D6: MEYERHOFFER, ANITA ET AL: 'Acid-base properties of atropine, scopolamine, and some glycolic acid esters' ACTA CHEMICA SCANDINAVICA (1947-1973) (1973), 27(3), 868-74, XP009011391

1.1) Änderungen (zu punkt I.6)

Die mit Schreiben vom 22. Januar 2004 eingereichten Änderungen bringen keine Sachverhalte ein, die im Widerspruch zu Artikel 34(2)(b) PCT stehen und über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Die Anmelderin hat die Bedeutung "Wasserstoff" für den Rest "R" gestrichen.

2) Die vorliegende Anmeldung betrifft Fluorencarbonsäureester der allgemeinen Formel 1, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Die Anmeldung beschreibt ebenfalls Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4 und die Verwendung von Verbindungen der Formel 2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1.

3) Neuheit (zu Punkt V)

3.1) Erzeugnisansprüche 1-4, Ansprüche 5-10 und Anspruch 12

Der Gegenstand des Anspruchs 1 besteht in der Auswahl eines bestimmten Substituenten aus denen, die im Dokument D1 beschrieben wurden (siehe Seite 7 aus D1, Bedeutung der Gruppe Z, 3. Reihe links; siehe ebenfalls die Bedeutung von A auf Seiten 1-2 von D1). Jedoch wird in den genannten Dokumenten keine Verbindung explizit offenbart, welche unter die allgemeine Formel 1 des gegenwärtigen Anspruchs 1 fällt.

Die Strukturen der Verbindungen aus der Tabelle I von D2, auf Seite 307 von D4 und auf Seite 869 von D6 unterscheiden sich von der Gegenstand des Anspruchs 1 dadurch, dass die Verbindungen aus D2, D4 und D6 keinen quaternären Stickstoff beinhalten.

D3 und D5 offenbaren Verbindungen, die keine Fluorengruppe beinhalten.

Der Gegenstand der Ansprüche 1-10 und 12 ist somit neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT.

3.2) Anspruch für Zwischenprodukt 11

Nach Streichung der Bedeutung "R=Wasserstoff" im Anspruch 1 (auf den sich Anspruch 11 bezieht) erfüllt der Gegenstand des Anspruchs 11 im Hinblick auf D1-D6 die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

4) Erfinderische Tätigkeit (zu Punkt V)

Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart Ester bi- und tricyclischer Aminoalkohole, die sich (entsprechend ihrer Natur als Anticholinergika) z. B. zur Behandlung von Bronchitis und Asthma eignen (siehe Seite 10 von D1).

Der Gegenstand des Anspruchs 1 besteht in der Auswahl einer Fluorengruppe aus den entsprechenden Substituenten, die im Dokument D1 beschrieben wurden (siehe ebenfalls Absatz 3 oben).

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, weitere Ester mit verbesserten Eigenschaften zur Behandlung von Erkrankungen zur Verfügung zu stellen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

Die vorgeschlagene Lösung besteht in der Bereitstellung von Fluorencarbonsäureestern gemäß Anspruch 1 und stellt eine Auswahl aus dem Bereich der Offenbarung von Dokument D1 dar.

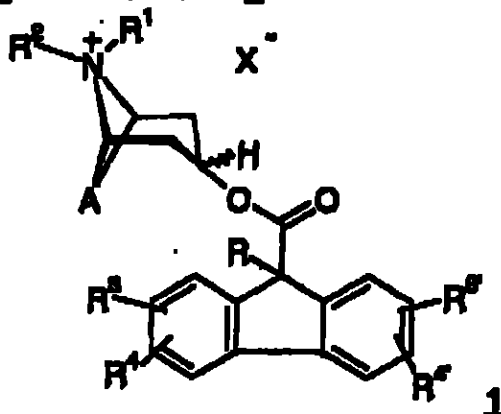
Eine solche Auswahl kann jedoch nur dann als erfinderisch angesehen werden, wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 unerwartete Wirkungen oder Eigenschaften gegenüber dem Rest des Bereichs aufweisen.

Mit Schreiben vom 22. Januar 2004 hat die Anmelderin zwei Beispiele der vorliegenden Anmeldung (und zwar Beispiele 5 und 6) bezüglich ihrer Affinität zum hM3-Rezeptor mit den strukturell nächstliegenden Verbindungen von D1 verglichen.

Aus diesen Daten kann man ableiten, dass die vorliegenden Verbindungen im Vergleich zu denen aus D1 teils eine vergleichbare teils eine bessere Rezeptoraffinität aufweisen. Darüber hinaus hat die Anmelderin die Stabilität der obengenannten Verbindungen untersucht; die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein geringes Maß an hydrolytischer Spaltung, d.h. sie zeichnen sich durch ein größeres Maß an Stabilität im Vergleich zu Verbindungen von D1 aus.

Ansprüche 1-12 erfüllen damit die Kriterien des Artikels 33(3) PCT.

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



5 worin

A

ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X⁻

ein einfach negativ geladenes Anion,

R

Hydroxy, Methyl, Ethyl, -CF₃, CHF₂ oder Fluor;

10 R¹ und R²

gleich oder verschieden, -C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls durch -C₃-C₈-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, oder

R¹ und R² gemeinsam eine -C₃-C₈-Alkylen-Brücke;

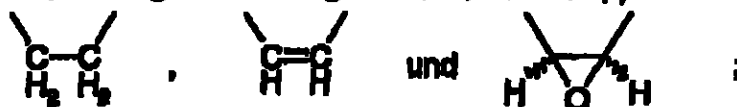
15 R³, R⁴, R⁵ und R⁶

gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C₁-C₄-Alkyl, -C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen bedeuten.

2) Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, worin

A

ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



20

X⁻

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

R

Hydroxy, Methyl oder Fluor;

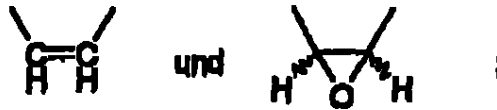
25 R¹ und R²

gleich oder verschieden, Methyl, Ethyl oder Fluorethyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶

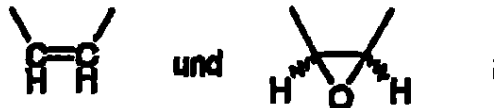
gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂ oder Fluor bedeuten.

- 3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1 oder 2, worin
A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 5 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;
R Hydroxy, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Hydroxy;
R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -CF₃, -CHF₂ oder Fluor,
10 bevorzugt Wasserstoff oder Fluor bedeuten.

- 4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin
A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 15 X⁻ Bromid;
R Hydroxy oder Methyl, bevorzugt Methyl;
R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, oder Fluor bedeuten.

20

- 5) Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

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

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

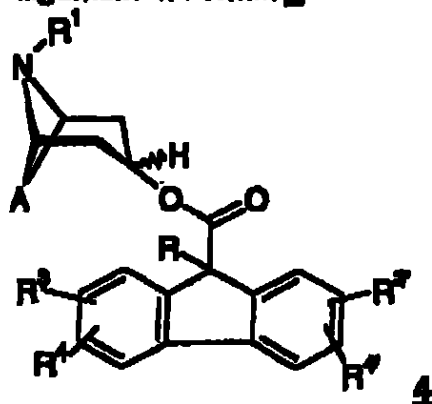
- 8) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma,
35 COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Störungen, Spasmen im

Gastrointestinaltrakt, Spasmen in harnableitenden Wegen und Menstruationsbeschwerden.

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

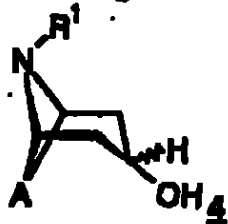
10) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, PDE IV-Inhibitoren, Leukotrien-Antagonisten, p38 Kinase-Inhibitoren, EGFR-Kinase-Hemmern und Corticosteroiden.

11) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4



20 worin die Reste A, R, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze.

12) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 2



25 worin die Reste A und R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze, zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.

24

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert.01.01.2003)
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	1-1292-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	NEUE FLUORENCARBONSÄUREESTER, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL
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 GMBH & CO. KG
II-5	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN 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)	PESTEL, Sabine
III-1-5	Anschrift:	Thüringenstrasse 43 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 17.01.2003 01:24:14 PM

25

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)	REICHL, Richard
III-2-5	Anschrift:	Im Hippel 55 D-55435 GAU-ALGESHEIM Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MEISSNER, Helmut
III-3-5	Anschrift:	Hallgartenerstrasse 9 D-55218 INGELHEIM Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	POHL, Gerald
III-4-5	Anschrift:	Akazienweg 12 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PIEPER, Michael, P.
III-5-5	Anschrift:	Geschwister-Scholl-Strasse 45 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GERMEYER, Sabine
III-6-5	Anschrift:	Hugo-Häring-Strasse 4 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 17.01.2003 01:24:14 PM

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SPECK, Georg
III-7-5	Anschrift:	In der Bitz 10 D-55218 INGELHEIM Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-8	Anmelder und/oder Erfinder	
III-8-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-8-2	Anmelder für	Nur US
III-8-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MORSCHHAUSER, Gerd
III-8-5	Anschrift:	Rissegger Steige 97 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-8-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-8-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
IV-1-2	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	06132/77-2463
IV-1-4	Telefaxnr.	06132/77-4377

77

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 MZ 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 BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK 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 MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
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-4	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	31 Januar 2002 (31.01.2002)
VI-1-2	Nummer	102 03 741.8
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 unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsbedingung	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	6	-
IX-2	Beschreibung	28	-
IX-3	Ansprüche	4	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	39	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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 GMBH & CO. 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 Recherchengebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

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

PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)

1-1292-PCT

80

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 17.01.2003 01:24:14 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)			
0-4-1	PCT Blatt für die Gebührenberechnung erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003)		
0-9	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1292-PCT		
2	Anmelder	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG , et al.		
12	Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	Höhe der Gebühr/Multiplikator	Gesamtbeträge (EUR)	
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	9		
12-5	Zusatzblattgebühr (X)	10		
12-6	Gesamtbetrag der weiteren Gebühren b2	90		
12-7	b1 + b2 = B	534		
12-8	Bestimmungsgebühren Anzahl der in der internationalen Anmeldung vorgenommenen Bestimmungen	94		
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-Gebührenermäßigu ng R	-137		
12-13	Gesamtbetrag der internationalen Gebühr (B+D-R) I	⇒	877	
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S+I+P)	⇒	1.922	
12-19	Zahlungsart	Abbuchungsauftrag		
12-20	Anweisungen betreffend laufendes Konto Des Anmeldeamts	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)		
12-20-1	Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen..	✓		

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

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 17.01.2003 01:24:14 PM

12-20-2	Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben..	✓
12-21	Nummer des laufenden Kontos	2800.0140
12-22	Datum	17 Januar 2003 (17.01.2003)
12-23	Name und Unterschrift	BOEHRINGER INGELHEIM GMBH iV. Dr. Kompter  Dr. Weymann 

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-7	Prüfergebnisse Inhalt	Gelb! Die Vollmacht oder eine Kopie der allgemeinen Vollmacht muß beigelegt werden, es sei denn, alle Anmelder unterzeichnen den Antrag
		Grün? Die internationale Anmeldung enthält keine Zeichnung(en). Bitte überprüfen.
13-2-8	Prüfergebnisse Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimi

82

POWER OF ATTORNEY

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

(PCT Rule 90.4)

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

Sabine PESTEL, Thüringenstr. 43, 88400 Biberach, 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 GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55216 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:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1292

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):



Sabine PESTEL

Date:



POWER OF ATTORNEY
(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.4)

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

Richard REICHL, Im Hippel 55, 55435 Gau-Algesheim, 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 GmbH & Co. KG
Blinger Str. 173, 55216 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:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1292

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):

Richard REICHL

Richard Reichl

Date:

9.01.2003

POWER OF ATTORNEY

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

(PCT Rule 90.4)

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

Helmut MEISSNER, Hallgartenerstr. 9, 55218 Ingelheim, 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 GmbH & Co. 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:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1292

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):


Helmut MEISSNERDate: 8.1.2003

POWER OF ATTORNEY
(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.4)

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

Gerald POHL, Akazienweg 12, 88400 Biberach, 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 GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55216 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:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1292

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):*

Gerald POHL



Date: 10 JAN 2003

POWER OF ATTORNEY

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

(PCT Rule 90.4)

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

Michael P. PIEPER, Geschwister-Scholl-Str. 45, 88400 Biberach, 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 GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55216 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:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1292

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):



Michael P. PIEPER

Date:

January 8th, 2003

POWER OF ATTORNEY

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

(PCT Rule 90.4)

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

Sabine GERMEYER, Hugo-Häring-Str. 4, 88400 Biberach, 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 GmbH & Co. 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:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1292

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):


Sabine GERMEYERDate: 08.01.03

POWER OF ATTORNEY
(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.4)

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

Georg SPECK, In der Blitz 10, 55218 Ingelheim, 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 GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55216 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:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1282

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):

Georg SPECK



Date:

08. JAN 2003

POWER OF ATTORNEY

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

(PCT Rule 90.4)

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

Gerd MORSCHHAEUSER, Rissegger Stelge 97, 88400 Biberach, 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 GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55216 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:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1292

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):


Gerd MORSCHHAEUSER

Date:

January, 8th, 2003

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

91

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
 Binger Strasse 173
 55216 Ingelheim am Rhein
 ALLEMAGNE

Date of mailing(day/month/year) 07 August 2003 (07.08.03)		
Applicant's or agent's file reference 1-1292-PCT		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/EP03/00534	International filing date(day/month/year) 21 January 2003 (21.01.03)	
Priority date(day/month/year) 31 January 2002 (31.01.02)		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

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:

None

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:

None

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. Inclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 07 August 2003 (07.08.03) under No. 03/084419

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

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

PCT

To:

92

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

Eingang CD Patents

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

(PCT Rule 61.3)

18. Aug. 2003

Date of mailing(day/month/year)
07 August 2003 (07.08.03)SB eingereicht
W4
erledigtApplicant's or agent's file reference
1-1292-PCT

IMPORTANT INFORMATION

International application No.
PCT/EP03/00534International filing date(day/month/year)
21 January 2003 (21.01.03)Priority date(day/month/year)
31 January 2002 (31.01.02)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ERFASST

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

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

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

AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National: AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW,
MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

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

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

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

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

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An		MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim ALLEMAGNE		Eingang CD Patents - 4. Juli 2003 (Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)	
SB	gelesen	erledigt	Absenddatum (Tag/Monat/Jahr) 03-07-2003
AktENZEICHEN DES ANMELDERS ODER ANWALTS Case 1-1292-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales AktENZEICHEN PCT/EP 03/ 00534	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21/01/2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31/01/2002	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO 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:

23/06/2003

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: 523636 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4463

Bevollmächtigter Bediensteter

LODOLO F

Tel. (+49-89) 2399-2039



GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

94

PCT

An:

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

Eingang CD Patents

07. April 2004

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

SB	gesehen	erledigt
W	W	

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

05.04.2004

Aktanzzeichen des Anmelders oder Anwalts
Case 1-1292-PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/00534

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
21.01.2003

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
31.01.2002

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO 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.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80290 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523858 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Ullrich, J

Tel. +49 89 2399-8048



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1-1292-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/00534	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21.01.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31.01.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D451/12		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO 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 807 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT). Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter. 3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: - I ☒ Grundlage des Bescheides - II ☐ Priorität - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) 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 23.06.2003		Datum der Fertigstellung dieses Berichts 05.04.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx. 523856 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465		Bevollmächtigter Bediensteter Fazzi, R Tel. +49 89 2369-8510 

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

1-28 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-12 eingegangen am 22.01.2004 mit Schreiben vom 22.01.2004

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

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

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

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

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

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

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

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 beigelegt.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

siehe Beiblatt

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

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-12
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche 1-12
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: 1-12
	Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

1) Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 92.16528 A

D2: BOWDEN, KEITH ET AL: 'Structure-activity relations. I. Series of antagonists of acetylcholine and histamine at the postganglionic receptors' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1970), 13(2), 225-30, XP000960623

D3: STUBBINS, JAMES F. ET AL: 'Muscarinic M1 and M2 binding affinity of cyclic amine derivatives of caramiphen and dicyclomine' MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH (1992), 2(6), 384-93, XP009011390

D4: ALBANUS, LENNART: 'Central and peripheral effects of anticholinergic compounds' ACTA PHARMACOLOGICA ET TOXICOLOGICA (1970), 28(4), 305-26, XP009011388

D5: FARQUHARSON, MURIEL E. ET AL: 'Antagonism of the effects of tremorine by tropine derivatives' BRIT. J. PHARMACOL. (1959), 14, 559-66, XP009011410

D6: MEYERHOFFER, ANITA ET AL: 'Acid-base properties of atropine, scopolamine, and some glycolic acid esters' ACTA CHEMICA SCANDINAVICA (1947-1973) (1973), 27(3), 868-74, XP009011391

1.1) Änderungen (zu punkt I.6)

Die mit Schreiben vom 22. Januar 2004 eingereichten Änderungen bringen keine Sachverhalte ein, die im Widerspruch zu Artikel 34(2)(b) PCT stehen und über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Die Anmelderin hat die Bedeutung "Wasserstoff" für den Rest "R" gestrichen.

2) Die vorliegende Anmeldung betrifft Fluorencarbonsäureester der allgemeinen Formel 1, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Die Anmeldung beschreibt ebenfalls Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4 und die Verwendung von Verbindungen der Formel 2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1.

3) Neuheit (zu Punkt V)

3.1) Erzeugnisansprüche 1-4, Ansprüche 5-10 und Anspruch 12

Der Gegenstand des Anspruchs 1 besteht in der Auswahl eines bestimmten Substituenten aus denen, die im Dokument D1 beschrieben wurden (siehe Seite 7 aus D1, Bedeutung der Gruppe Z, 3. Reihe links; siehe ebenfalls die Bedeutung von A auf Seiten 1-2 von D1). Jedoch wird in den genannten Dokumenten keine Verbindung explizit offenbart, welche unter die allgemeine Formel 1 des gegenwärtigen Anspruchs 1 fällt.

Die Strukturen der Verbindungen aus der Tabelle I von D2, auf Seite 307 von D4 und auf Seite 869 von D6 unterscheiden sich von der Gegenstand des Anspruchs 1 dadurch, dass die Verbindungen aus D2, D4 und D6 keinen quaternären Stickstoff beinhalten.

D3 und D5 offenbaren Verbindungen, die keine Fluorengruppe beinhalten.

Der Gegenstand der Ansprüche 1-10 und 12 ist somit neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT.

3.2) Anspruch für Zwischenprodukt 11

Nach Streichung der Bedeutung "R=Wasserstoff" im Anspruch 1 (auf den sich Anspruch 11 bezieht) erfüllt der Gegenstand des Anspruchs 11 im Hinblick auf D1-D6 die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

4) Erfinderische Tätigkeit (zu Punkt V)

Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart Ester bi- und tricyclischer Aminoalkohole, die sich (entsprechend ihrer Natur als Anticholinergika) z. B. zur Behandlung von Bronchitis und Asthma eignen (siehe Seite 10 von D1).

Der Gegenstand des Anspruchs 1 besteht in der Auswahl einer Fluorengruppe aus den entsprechenden Substituenten, die im Dokument D1 beschrieben wurden (siehe ebenfalls Absatz 3 oben).

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, weitere Ester mit verbesserten Eigenschaften zur Behandlung von Erkrankungen zur Verfügung zu stellen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

Die vorgeschlagene Lösung besteht in der Bereitstellung von Fluorencarbonsäureestern gemäß Anspruch 1 und stellt eine Auswahl aus dem Bereich der Offenbarung von Dokument D1 dar.

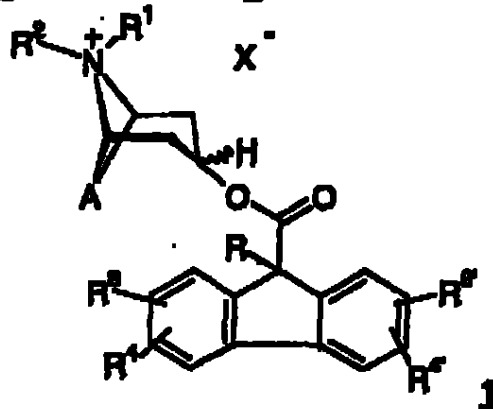
Eine solche Auswahl kann jedoch nur dann als erfinderisch angesehen werden, wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 unerwartete Wirkungen oder Eigenschaften gegenüber dem Rest des Bereichs aufweisen.

Mit Schreiben vom 22. Januar 2004 hat die Anmelderin zwei Beispiele der vorliegenden Anmeldung (und zwar Beispiele 5 und 6) bezüglich ihrer Affinität zum hM3-Rezeptor mit den strukturell nächstliegenden Verbindungen von D1 verglichen.

Aus diesen Daten kann man ableiten, dass die vorliegenden Verbindungen im Vergleich zu denen aus D1 teils eine vergleichbare teils eine bessere Rezeptoraffinität aufweisen. Darüber hinaus hat die Anmelderin die Stabilität der obengenannten Verbindungen untersucht; die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein geringes Maß an hydrolytischer Spaltung, d.h. sie zeichnen sich durch ein größeres Maß an Stabilität im Vergleich zu Verbindungen von D1 aus.

Ansprüche 1-12 erfüllen damit die Kriterien des Artikels 33(3) PCT.

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



5 worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X- ein einfach negativ geladenes Anion,

R Hydroxy, Methyl, Ethyl, -CF₃, CHF₂ oder Fluor;

10 R¹ und R² gleich oder verschieden, -C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls durch -C₃-C₆-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, oder

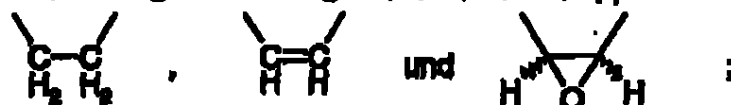
R¹ und R² gemeinsam eine -C₃-C₆-Alkylen-Brücke;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C₁-C₄-Alkyl,

15 -C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ oder Halogen bedeuten.

2) Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



20

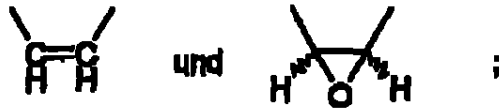
X- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;

R Hydroxy, Methyl oder Fluor;

25 R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl, Ethyl oder Fluorethyl;

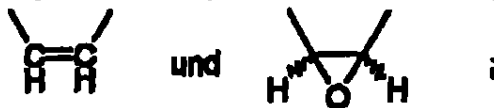
R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy, Hydroxy, -CF₃, -CHF₂ oder Fluor bedeuten.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1 oder 2, worin
A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 5 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;
R Hydroxy, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Hydroxy;
R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -CF₃, -CHF₂ oder Fluor,
10 bevorzugt Wasserstoff oder Fluor bedeuten.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin
A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 15 X⁻ Bromid;
R Hydroxy oder Methyl, bevorzugt Methyl;
R¹ und R² gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;
R³, R⁴, R^{3'} und R^{4'}, gleich oder verschieden, Wasserstoff, oder Fluor bedeuten.

20

5) Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

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

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

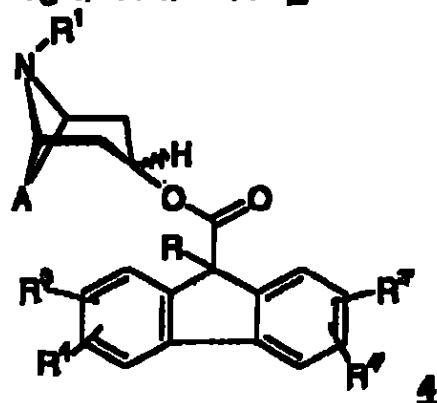
8) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma,
35 COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Störungen, Spasmen im

Gastrointestinaltrakt, Spasmen in hernableitenden Wegen und Menstruationsbeschwerden.

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

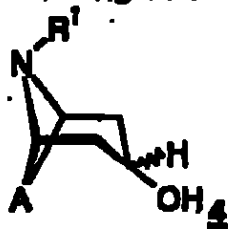
10) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehreren der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, PDE IV-Inhibitoren, Leukotrien-Antagonisten, p38 Kinase-Inhibitoren, EGFR-Kinase-Hemmern und Corticosteroiden.

11) Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4



20 worin die Reste A, R, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze.

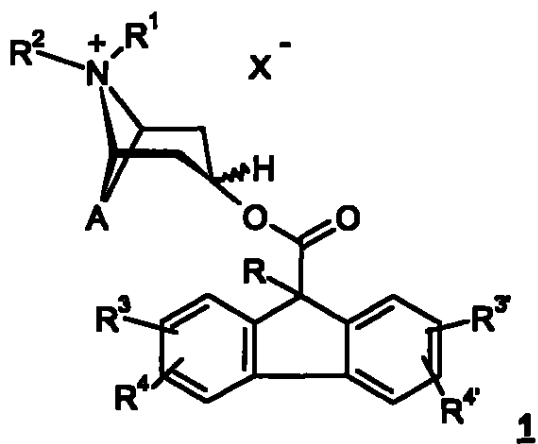
12) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 2



25 worin die Reste A und R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 4 genannten Bedeutungen haben können, gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze, zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.

**Nuevos ésteres de ácidos fluoreno-carboxílicos,
procedimientos para su preparación así como
su utilización en calidad de medicamentos**

El presente invento se refiere a nuevos ésteres de ácidos fluoreno-carboxílicos.
5 de la Fórmula general 1

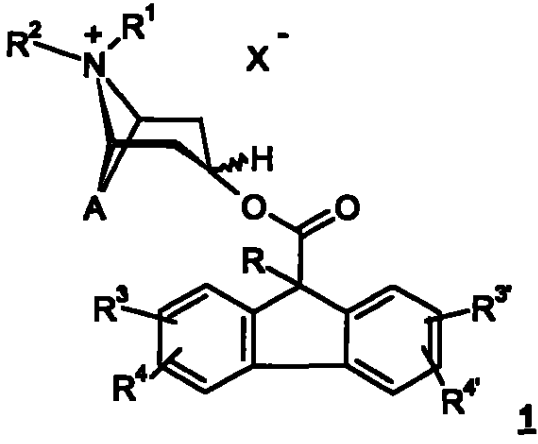


en la que X⁻ y los grupos A, R, R¹, R², R³, R⁴ y R^{4'} pueden tener los significados que se mencionan en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a procedimientos para su preparación, así como a su utilización en calidad de medicamentos.

10

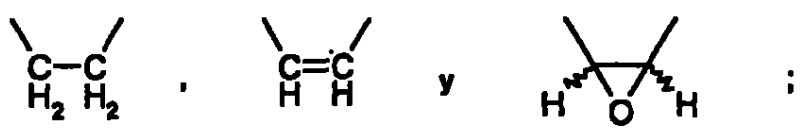
Descripción del invento

El presente invento se refiere a compuestos de la Fórmula general 1



en los que

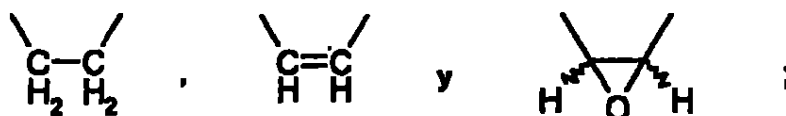
15 A representa un radical con dos enlaces seleccionado entre el conjunto que consta de



- X** significa un anión con una carga negativa, de un modo preferido un anión seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metano-sulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-tolueno-sulfonato;
- R** significa hidrógeno, hidroxil, metilo, etilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ o fluoro;
- R¹ y R²** iguales o diferentes, significan alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, que eventualmente puede estar sustituido con cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_6$, hidroxil o halógeno,
- R¹ y R²** significan en común un puente de alquileno $\text{C}_3\text{--C}_6$;
- R³, R⁴, R⁵ y R⁶**, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_4$, hidroxil, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, CN, NO_2 o halógeno.

Se prefieren los compuestos de la Fórmula general **1**, en los que

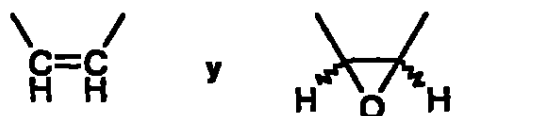
- A** representa un radical con dos enlaces seleccionado entre el conjunto que consta de



- X** significa un anión con una carga negativa, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro, 4-tolueno-sulfonato y metano-sulfonato,
- de un modo preferido bromuro;
- R** significa hidroxil, metilo o fluoro;
- R¹ y R²** iguales o diferentes, significan metilo, etilo o fluoro-etilo;
- R³, R⁴, R⁵ y R⁶**, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, metiloxil, hidroxil, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ o fluoro.

- Se prefieren de un modo especial los compuestos de la Fórmula general **1**, en los que

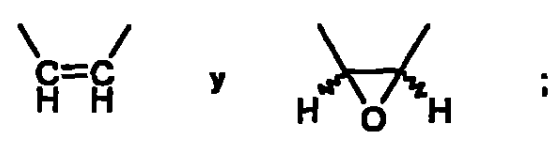
- A** significa un radical con dos enlaces seleccionado entre el conjunto que consta de



- X** significa un anión con una carga negativa, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro y metano-sulfonato, de un modo preferido bromuro;
- R** significa hidroxil, metilo o fluoro, de un modo preferido metilo o hidroxil;
- 5 **R¹ y R²** iguales o diferentes, significan metilo o etilo, de un modo preferido metilo;
- R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}**, iguales o diferentes, significan hidrógeno, -CF₃, -CHF₂ o fluoro, de un modo preferido hidrógeno o fluoro.

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

10 **A** significa un radical con dos enlaces seleccionado entre el conjunto que consta de



- X** significa bromuro;
- 15 **R** significa hidroxil o metilo, de un modo preferido metilo;
- R¹ y R²** iguales o diferentes, significan metilo o etilo, de un modo preferido metilo;
- R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}**, iguales o diferentes, significan hidrógeno o fluoro.

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

20

En los compuestos de la Fórmula general 1 los radicales **R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}**, siempre y cuando que no signifiquen hidrógeno, pueden estar dispuestos en cada caso en posición *orto*, *meta* o *para* con respecto a la unión con el grupo "-C-R".

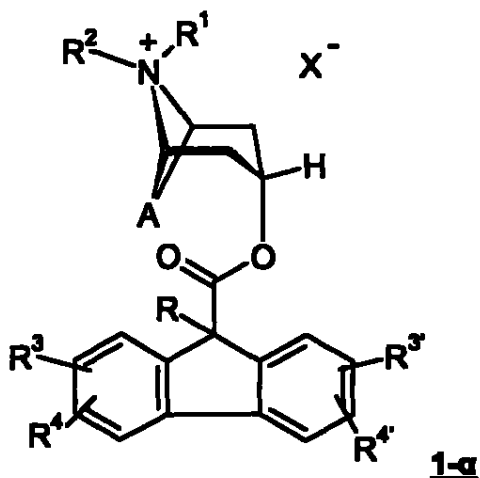
25 Siempre y cuando que ninguno de los radicales **R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}** signifique hidrógeno, **R³ y R^{3'}** están unidos de un modo preferido en posición *para* y **R⁴ y R^{4'}** están unidos de un modo preferido en posición *orto* o *meta*, de un modo especialmente preferido en posición *meta*. Siempre y cuando que uno de los radicales **R³ y R⁴** y uno de los radicales **R^{3'} y R^{4'}** signifique hidrógeno, el respectivo otro radical está unido de un

30 modo preferido en posición *meta* o *para*, de un modo especialmente preferido en posición *para*. Siempre y cuando que ninguno de los radicales **R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}** signifique hidrógeno, conforme al invento son especialmente preferidos los

compuestos de la Fórmula general 1, en los que los radicales R^3 , R^4 , R^3 y R^4 presentan los mismos significados.

Son de importancia especial conforme al invento, además, los compuestos de la Fórmula general 1, en los que el sustituyente éster está configurado como α con relación al radical bicíclico con nitrógeno. Estos compuestos corresponden a la

5 Fórmula general 1-a



- Los siguientes compuestos son de importancia especial conforme al invento:
- 10 - metobromuro del éster de tropenol con ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico;
- metobromuro del éster de tropenol con ácido 9-fluoro-fluoreno-9-carboxílico;
- metobromuro del éster de escopina con ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico;
- metobromuro del éster de escopina con ácido 9-fluoro-fluoreno-9-carboxílico;
- metobromuro del éster de tropenol con ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico;
- 15 - metobromuro del éster de escopina con ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico.

Como grupos alquilo, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta, se designan grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 5 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionan: metilo, etilo, propilo o butilo. Para la designación de los grupos metilo, etilo, propilo o también butilo se utilizan eventualmente también las

20 abreviaturas Me, Et, Prop o Bu, respectivamente. Siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, las definiciones de propilo y butilo abarcan todas las formas isómeras concebibles de los respectivos radicales. Así, por ejemplo, el propilo abarca n-propilo e iso-propilo, el butilo abarca iso-butilo, sec.-butilo y terc.-butilo, etc.

Como grupos alquilenos, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta,

25 se designan puentes de alquilo con dos enlaces, ramificados y sin ramificar, con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionan: metileno, etileno, propileno o butileno.

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

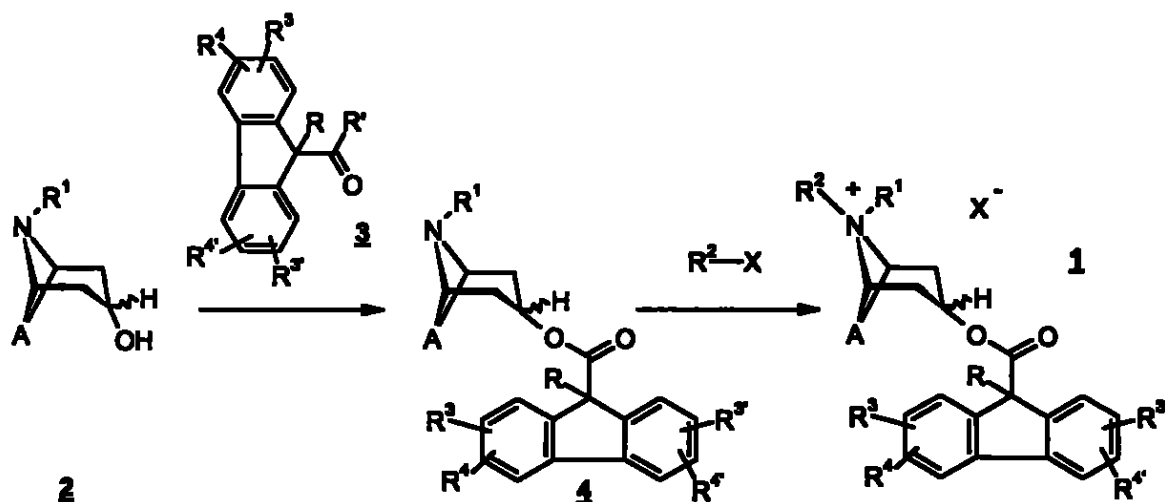
Como grupos alquiloxi, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta,
 10 se designan grupos alquilo, ramificados y sin ramificar, con 1 a 4 átomos de carbono, que están unidos a través de un átomo de oxígeno. Por ejemplo, se mencionan: metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi. Para la designación de los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o también butiloxi se utilizan eventualmente también las abreviaturas MeO-, EtO-, PropO- ó BuO-. Siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, las
 15 definiciones de propiloxi y butiloxi abarcan todas las formas isómeras concebibles de los respectivos radicales. Así, por ejemplo, el propiloxi abarca n-propiloxi e iso-propiloxi, el butiloxi abarca iso-butiloxi, sec.-butiloxi y terc.-butiloxi, etc. Eventualmente, dentro del marco del presente invento, en vez de la designación alquiloxi se utiliza también la designación alcoxi. Para designar a los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o
 20 también butiloxi pasan a utilizarse de un modo correspondiente eventualmente también las expresiones metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

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

Como grupos -O-CO-alquilo, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta, se designan grupos alquilo, ramificados y sin ramificar, con 1 a 4 átomos de carbono, que están unidos a través de un grupo de éster. En tal caso, los grupos alquilo están unidos directamente al carbono de carbonilo del grupo de éster.
 30 De un modo análogo se debe de entender la designación -O-CO-alquil-halógeno. El grupo -O-CO-CF₃ representa trifluoroacetato.

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

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



Esquema 1:

Como puede verse en el Esquema 1, los compuestos de la Fórmula 2 sirven como productos de partida para la preparación de los compuestos de la Fórmula 1. Estos compuestos son conocidos en el estado de la técnica.

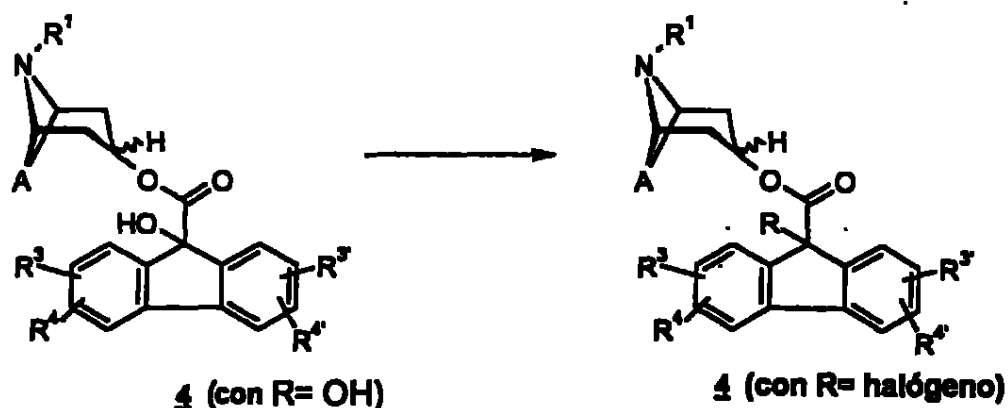
Partiendo de los compuestos de la Fórmula 2, el acceso a los ésteres de la Fórmula general 4 se consigue mediante reacción con los derivados de ácidos carboxílicos de la Fórmula 3, en los que R' representa por ejemplo cloro o un radical alquilo C₁-C₄. En el caso de que R' sea igual a alquilo C₁-C₄, esta reacción se puede llevar a cabo por ejemplo en el seno de una masa fundida de sodio a temperatura elevada, de un modo preferido a alrededor de 50-150°C, de un modo especialmente preferido a alrededor de 90-100°C, a una presión baja, preferiblemente a una situada por debajo de 500 mbar, de un modo especialmente preferido por debajo de 75 mbar. De una manera alternativa a esto, en vez de los derivados 3, en los que R' significa

alquiloxi C₁-C₄, se pueden emplear también los correspondientes cloruros de ácidos (con R igual a Cl).

Los compuestos de la Fórmula 4, así obtenidos, se pueden transformar en los compuestos diana buscados de la Fórmula 1 por reacción con los compuestos R²-X, en los que R² y X pueden tener los significados precedentemente mencionados. También la realización de esta etapa de síntesis se puede efectuar por analogía a los ejemplos de síntesis divulgados en el documento de solicitud de patente Internacional WO 92/16528. En el caso en que R¹ y R² formen en común un puente de alqueno, no se necesita la adición del reactivo R²-X, tal como es evidente para un experto en la especialidad. En este caso, los compuestos de la Fórmula 4 tienen un radical R¹ apropiadamente sustituido (por ejemplo alqueno C₃-C₅-halógeno) de un modo correspondiente a las definiciones precedentemente mencionadas, y la preparación de los compuestos de la Fórmula 1 se efectúa mediante cuaternización intramolecular de la amina.

Alternativamente al modo de proceder representado en el Esquema 1 para la síntesis de los compuestos de la Fórmula 4, los derivados 4, en los que el radical bicíclico con nitrógeno representa un derivado de escopina, se pueden obtener por oxidación (epoxidación) de compuestos de la Fórmula 4, en los que el radical bicíclico con nitrógeno es un radical tropenilo. Para ello, conforme al invento, se puede proceder de la siguiente manera. El compuesto 4, en el que A representa -CH=CH-, se suspende en un disolvente orgánico polar, de un modo preferido en el seno de un disolvente seleccionado entre el conjunto formado por N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetil-acetamida y dimetil-formamida, de un modo preferido dimetil-formamida, y a continuación se calienta a una temperatura de aproximadamente 30-90°C, de un modo preferido de 40-70°C. A continuación, se añade un apropiado agente de oxidación y se agita a una temperatura constante durante 2 a 8 horas, de un modo preferido durante 3 a 6 horas. Como agente de oxidación pasa a utilizarse de un modo preferido pentóxido de vanadio en mezcla con H₂O₂, de un modo especialmente preferido como un complejo de H₂O₂ y urea en combinación con pentóxido de vanadio. El tratamiento se efectúa de un modo usual. La purificación de los productos se puede efectuar por cristalización o por cromatografía, dependiendo de su tendencia a la cristalización.

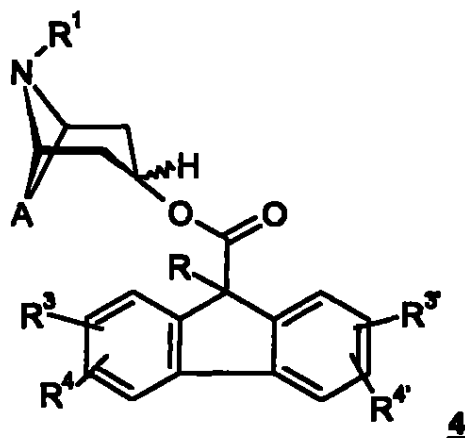
Alternativamente a ello, los compuestos de la Fórmula 4, en los que R significa un halógeno, son accesibles por la vía representada en el Esquema 2.



Esquema 2:

Para esto, los compuestos de la Fórmula 4 en los que R representa hidroxil, se transforman, mediando utilización de apropiados reactivos de halogenación, en los compuestos 4, en los que R significa un halógeno. La realización de las reacciones de halogenación que se han de llevar a cabo de acuerdo con el Esquema 2, es suficientemente conocida en el estado de la técnica.

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

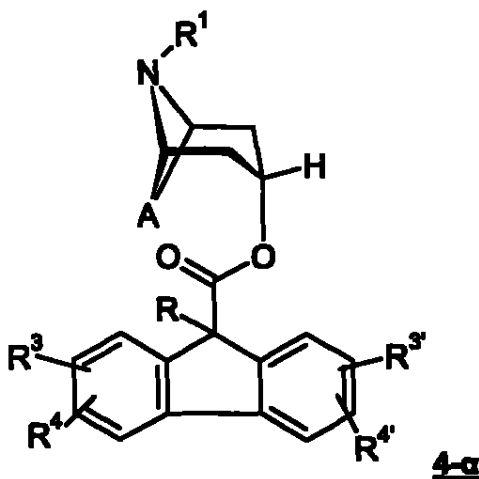


en los que los radicales A, R, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ pueden tener los significados precedentemente mencionados, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos. Por el término "sales por adición de ácidos" se entienden en tal caso las sales seleccionadas entre el conjunto que consta de hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometano-sulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato,

hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-tolueno-sulfonato, de un modo preferido hidrocloruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometano-sulfonato.

Como en los compuestos de la Fórmula general 1, también en los compuestos de la Fórmula general 4 los radicales R^3 , R^4 , R^3' y R^4' , siempre y cuando que no signifiquen hidrógeno, pueden estar dispuestos en cada caso en posición *orto*, *meta* o *para* en relación con la unión al grupo $-C-R^2$. Siempre y cuando que ninguno de los radicales R^3 , R^4 , R^3' y R^4' signifique hidrógeno, R^3 y R^3' están unidos de un modo preferido en posición *para* y R^4 y R^4' están unidos de un modo preferido en posición *orto* o *meta*, de un modo especialmente preferido en posición *meta*. Siempre y cuando que uno de los radicales R^3 y R^4 y uno de los radicales R^3' y R^4' signifiquen hidrógeno, el respectivo otro radical está unido de un modo preferido en posición *meta* o *para*, de un modo especialmente preferido en posición *para*. Siempre y cuando que ninguno de los radicales R^3 , R^4 , R^3' y R^4' signifique hidrógeno, conforme al invento son especialmente preferidos los compuestos de la Fórmula general 4, en los que los radicales R^3 , R^4 , R^3' y R^4' tienen el mismo significado.

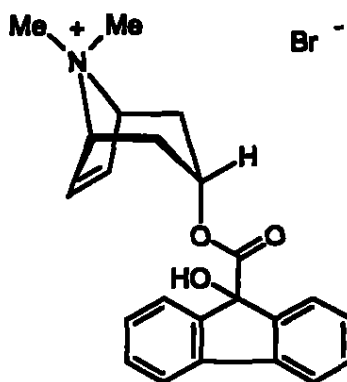
De un modo preferido conforme al invento, los compuestos de la Fórmula 4 en forma configurada como α se emplean como materiales de partida. Estos compuestos configurados como α , como consecuencia de ello, son de importancia especial conforme al invento y corresponden a la Fórmula general 4- α



Un aspecto adicional del presente invento se refiere a la utilización de compuestos de la Fórmula general 2 para la preparación de los compuestos de la Fórmula general 4. Además, el presente invento se refiere a la utilización de los compuestos de la Fórmula general 2 como material de partida para la preparación de los compuestos de la Fórmula general 1. Además, el presente invento se refiere a la utilización de los compuestos de la Fórmula general 4 como producto intermedio en el caso de la preparación de los compuestos de la Fórmula general 1.

Los ejemplos de síntesis seguidamente descritos sirven para la ilustración más amplia del presente invento. No obstante, éstos han de entenderse solamente como un modo de proceder ejemplar para la explicación más amplia del invento, sin limitarse al objeto que se describe seguidamente de un modo ejemplar.

Ejemplo 1: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico:



1.1: Éster metílico con ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico 3a:

50,4 g (0,223 mol) de ácido 9-hidroxi-9-fluoreno-carboxílico se disuelven en 500 ml de metanol, se mezclan con 5 ml (0,089 mol) de ácido sulfúrico concentrado y se calientan a reflujo durante 1 hora. Después de un enfriamiento, se añaden 100 ml de una solución de hidrógeno-carbonato de sodio (aproximadamente a un pH de 8) y el metanol se concentra ampliamente por evaporación. Se extrae con diclorometano y con agua, la fase orgánica se seca y se concentra por evaporación hasta sequedad. La purificación se efectúa por recristalización a partir de acetato de etilo. Rendimiento: 50,0 g de cristales de color blanco (= 93 % del teórico).

1.2: Éster de tropenol con ácido 9-hidroxi-fluoreno-carboxílico 4a:

13,4 g (0,056 mol) del éster metílico 3a, 11,65 g (0,084 mol) de tropenol y 0,3 g de sodio se calientan en forma de una masa fundida a 75 mbar durante 4 h sobre un baño

- de agua hirviendo mediando ocasional agitación. Después de un enfriamiento, los restos del sodio se disuelven con acetonitrilo, la solución se concentra hasta sequedad por evaporación y el residuo se extrae con una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se separa por destilación. La purificación del producto se efectúa mediante recristalización a partir de dietil-éter.

Rendimiento: 11,40 g de cristales de color blanco (= 59 % del teórico).

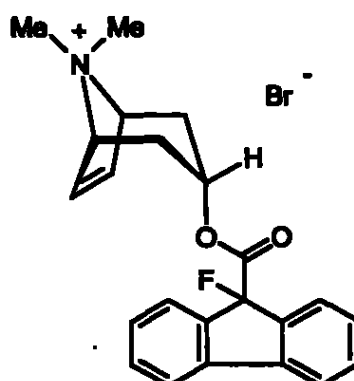
1.3: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico:

- 10 1,75 g (0,005 mol) del compuesto **4a** se recogen en 30 ml de diclorometano y 15 ml de acetonitrilo y se mezclan con 2,85 g (0,015 mol) de una solución al 50 % de bromuro de metilo en acetonitrilo. La mezcla de reacción se deja reposar durante 3 días a la temperatura ambiente, con lo que el producto cristaliza. Los cristales precipitados se separan y para su purificación se recristalizan a partir de dietil-éter.

- 15 Rendimiento: 1,95 g de cristales de color blanco (= 88 % del teórico);
punto de fusión: 250°C.

Análisis elemental: calculado: C (82,45) H (5,47) N (3,17)
encontrado: C (81,53) H (5,84) N (3,22)

- 20 **Ejemplo 2: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 9-fluoro-fluoreno-9-carboxílico:**



2.1: Éster de tropenol con ácido 9-fluoro-fluoreno-9-carboxílico 4b:

- 25 1,66 ml (0,009 mol) de trifluoruro de bis-(2-metoxi-etil)-amino-azufre se disponen previamente en 10 ml de diclorometano y en el transcurso de 20 minutos se mezclan gota a gota a 15°-20°C con una solución de 2,4 g (0,007 mol) del compuesto **4a** en 25 ml de diclorometano. Se agita durante 20 h a la temperatura ambiente, se enfría a 0°C y se mezcla cuidadosamente con 80 ml de agua mediando buena agitación. A

115

- continuación, se ajusta cuidadosamente a un pH de 8 con una solución acuosa de NaHCO_3 , la fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae de nuevo con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre MgSO_4 y se concentran hasta sequedad por evaporación. El hidrocloreto se precipita y se recristaliza a partir de una mezcla de acetonitrilo y dietil-éter. A continuación, se pone en libertad de nuevo la base libre mediante una solución acuosa al 10 % de carbonato de sodio.

Rendimiento: 1,05 g de cristales de color amarillo claro (= 53 % del teórico).

10 **2.2: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 9-fluoro-fluoreno-9-carboxílico:**

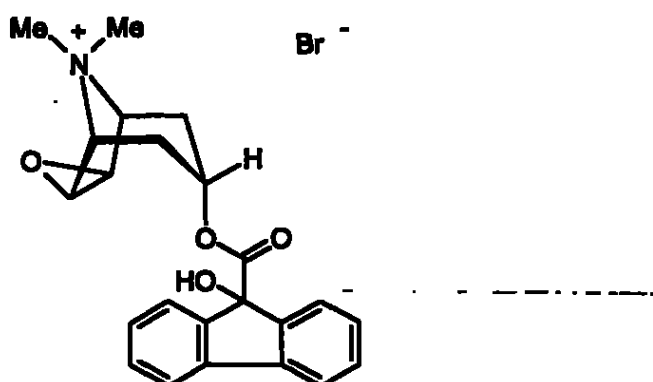
1,05 g (0,03 mol) del compuesto **4b** se recogen en 20 ml de acetonitrilo y se hacen reaccionar con 1,71 g (0,009 mol) de una solución al 50 % de bromuro de metilo en acetonitrilo, por analogía a la Etapa 1.3. Para la purificación, se recristaliza a partir de acetonitrilo.

- 15 Rendimiento: 0,80 g de cristales de color blanco (= 60 % del teórico);
punto de fusión: 252°C.

Análisis elemental: calculado: C (62,17) H (5,22) N (3,15)

encontrado: C (62,04) H (5,23) N (3,15).

20 **Ejemplo 3: Metobromuro del éster de escopina con ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico:**



3.1: Éster de escopina con ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico 4c:

- 9,0 g (0,026 mol) del éster de tropenol **4a** se suspenden en 90 ml de dimetil-formamida y se mezclan con 0,47 g (0,003 mol) de óxido de vanadio-(V). A 60°C se añade gota a gota una solución de 4,89 g (0,052 mol) de un complejo de H_2O_2 y urea en 20 ml de agua y se agita a 60°C durante 6 horas. Después de haber enfriado a 20°C, el precipitado resultante se filtra con succión, el material filtrado se ajusta a un pH de 2

con ácido clorhídrico 4 N y se mezcla con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ disuelto en agua. La solución que ha resultado de este modo se concentra por evaporación hasta sequedad, y el residuo se extrae con una mezcla de diclorometano y agua. La fase acuosa de carácter ácido se ajusta a carácter básico con Na_2CO_3 , se extrae con diclorometano y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra.

- 5 A continuación, se efectúa la adición de 1 ml de cloruro de acetilo a la temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Después de la extracción con ácido clorhídrico 1 N, la fase acuosa se ajusta a carácter básico, se extrae con diclorometano, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre MgSO_4 . El disolvente es finalmente
10 eliminado por destilación. La purificación del producto bruto se efectúa por recristalización a partir de dietil-éter.

Rendimiento: 2,8 g de cristales de color blanco (= 30 % del teórico).

3.2: Metobromuro del éster de escopina con ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico:

- 15 1,3 g (0,004 mol) del compuesto **4c** se recogen en 20 ml de cloroformo y 20 ml de acetonitrilo, y se hacen reaccionar con 2,279 g (0,012 mol) de una solución al 50 % de bromuro de metilo en acetonitrilo por analogía a la Etapa 1.3. Para la purificación se recristaliza a partir de acetonitrilo.

Rendimiento: 1,25 g de cristales de color beige claro (= 68 % del teórico);

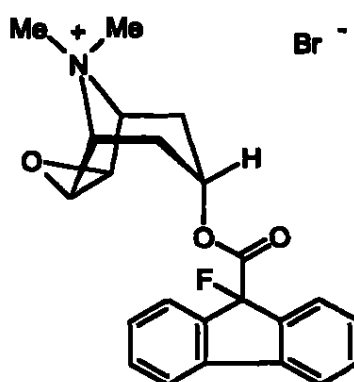
- 20 punto de fusión: 243°-244°C.

Análisis elemental: calculado: C (60,27) H (5,28) N (3,06)

encontrado: C (60,03) H (5,35) N (3,55).

Ejemplo 4: Metobromuro del éster de escopina con ácido 9-fluoro-fluoreno-9-carboxílico:

- 25



4.1: Éster de escopina con ácido 9-fluoro-fluoreno-9-carboxílico 4d:

0,885 ml (0,005 mol) de trifluoruro de bis-(2-metoxi-etil)-amino-azufre se disponen previamente en 25 ml de diclorometano y se hacen reaccionar con 1,42 g (0,004 mol) del compuesto **4c** por analogía al modo de proceder según 2.1.

Rendimiento: 1,1 g de cristales de color beige (= 75 % del teórico).

5

4.2: Metobromuro del éster de escopina con ácido 9-fluoro-fluoreno-9-carboxílico:

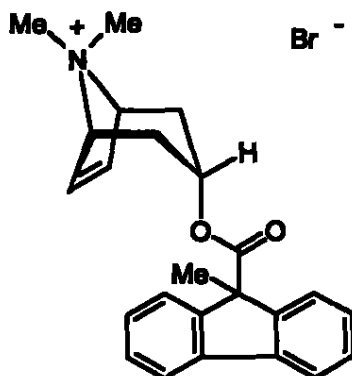
1,1 g (0,003 mol) de **4d** se recogen en 30 ml de acetonitrilo y se hacen reaccionar con 1,71 g (0,009 mol) de una solución al 50 % de bromuro de metilo en acetonitrilo por analogía a la Etapa 1.3. Para la purificación se recristaliza a partir de isopropanol.

10 Rendimiento: 0,45 g de cristales de color blanco (= 33 % del teórico);
punto de fusión: 200°-201°C.

Análisis elemental: calculado: C (60,01) H (5,04) N (3,04)

encontrado: C (59,91) H (5,18) N (3,10).

15 **Ejemplo 5: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico:**



5.1: Ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico 3b:

a) Éster metílico de ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico:

20 A partir de 7,6 g (0,33 mol) de sodio y 300 ml de etanol se prepara una solución de etilato de sodio, a la que se añaden en porciones 69,6 g (0,33 mol) de ácido 9-fluoreno-carboxílico. Después de haberse terminado la adición, se agita a la temperatura ambiente durante 2,5 horas.

A continuación, se concentra hasta sequedad por evaporación, el residuo se suspende en 600 ml de dimetil-formamida y se añaden gota a gota 93,96 g (0,662 mol) de yoduro de metilo. Se sigue agitando durante 3 horas a una temperatura constante. La solución turbia se incorpora con agitación medlando enfriamiento en 500 ml de agua y 300 ml de dietil-éter, y se extrae, la fase orgánica se lava con agua y con una solución

25

al 10 % de carbonato de sodio, se seca y se concentra hasta sequedad por evaporación. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna, con el agente de elución: mezcla de ciclohexano y acetato de etilo 96:4.

Rendimiento: 12,61 g de cristales de color blanco (= 16 % del teórico);

5 punto de fusión: 108°-109°C.

b) Ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico 3b:

12,6 g (0,053 mol) del éster metílico de ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico y 53 ml de una solución acuosa 2 molar de hidróxido de sodio se agitan a la temperatura ambiente durante 24 horas en 120 ml de 1,4-dioxano. El dioxano se separa por destilación, se mezcla con agua hasta llegar a un volumen total de 300 ml y se extrae con dietil-éter. La fase acuosa se acidifica con HCl acuoso 3 molar, se cristaliza y se filtra.

Rendimiento: 11,25 g de cristales de color blanco (= 95 % del teórico);

15 punto de fusión: 168°-169°C.

5.2: Éster de tropenol con ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico 4e:

6,73 g (0,03 mol) del compuesto 3b se suspenden en 60 ml de diclorometano, se mezclan con 5,0 g de cloruro de oxalilo y con 1 gota de dimetil-formamida, a continuación se agita durante una hora a la temperatura ambiente y finalmente se separa el disolvente por destilación. El cloruro de ácido remanente se emplea en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

4,18 g (0,03 mol) de tropenol y 4,27 g (0,033 mol) de diisopropil-etil-amina se suspenden en 100 ml de dicloroetano, se añade gota a gota a 35-40°C el cloruro de ácido en 30 ml de dicloroetano y a continuación se agita a 40°C durante 24 horas. La suspensión se diluye con diclorometano y se extrae con ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica se lava a continuación con agua, se seca sobre MgSO₄ y el producto se transforma en su hidrocloreto con una solución de HCl en dietil-éter. A continuación, el disolvente se elimina. Para la purificación, el hidrocloreto precipitado se recoge en agua y se extrae con dietil-éter. La fase acuosa se ajusta a carácter básico con una solución acuosa al 10 % de carbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se separa por destilación.

Rendimiento: 4,40 g de un aceite de color amarillo (= 42 % del teórico).

35 5.3: Metobromuro del éster de tropenol con ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico:

1,8 g (0,005 mol) de la base libre **4e** se hacen reaccionar de un modo análogo a la realización dentro de la Etapa 1.3. La purificación se efectúa por recristalización a partir de acetona.

Rendimiento: 1,80 g de cristales de color blanco (= 82 % del teórico);

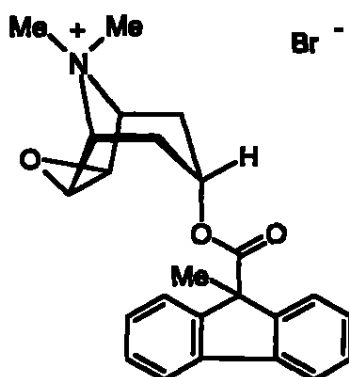
5 punto de fusión: 258°-259°C;

Análisis elemental: calculado: C (65,46) H (5,95) N (3,18)

encontrado: C (64,15) H (5,95) N (3,18).

Ejemplo 6: Metobromuro del éster de escopina con ácido 9-metil-fluoreno-

10 **9-carboxílico:**



6.1: Éster de escopina con ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico 4f:

2,5 g (0,007 mol) del éster de tropenol **4e** se hacen reaccionar con 0,13 g (0,001 mol) de óxido de vanadio-(V) y 1,43 g (0,015 mol) de un complejo de H₂O₂ y urea por analogía al modo de proceder de acuerdo con la Etapa 3.1.

Rendimiento: 1,8 g de cristales de color blanco (= 71 % del teórico).

6.2: Metobromuro del éster de escopina con ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico:

1,8 g (0,005 mol) del compuesto **4f** se recogen en 30 ml de acetonitrilo y se hacen reaccionar con 2,848 g (0,015 mol) de una solución al 50 % de bromuro de metilo en acetonitrilo por analogía a la Etapa 1.3.

Rendimiento: 1,6 g de cristales de color blanco (= 70 % del teórico);

punto de fusión: 214°C.

Análisis elemental: calculado: C (62,13) H (5,93) N (4,26)

25 encontrado: C (62,23) H (6,05) N (4,32).

Tal como se encontró, los compuestos de la Fórmula 1 conformes al invento constituyen agentes antagonistas del receptor M3 (receptor muscarínico del subtipo 3).

Los compuestos conformes al invento presentan, en lo que se refiere a la afinidad para el receptor M3, unos valores de KI menores que 10 nM. Estos valores se determinaron de una manera correspondiente al modo de proceder segundamente descrito.

5 **Productos químicos**

El 3H-NMS se adquirió de la entidad Amersham, Braunschweig, con una radiactividad específica de 3.071 GBq/mmol (83 Ci/mmol). Todos los demás reactivos se obtuvieron de la entidad Serva, Heidelberg y de la entidad Merck, Darmstadt.

10 **Membranas celulares**

Los autores de este invento habíamos empleado membranas celulares de células CHO (de *Chinese Hamster Ovary* = ovario de hamster chino) que habían sido transfectadas con los correspondientes genes de los receptores muscarínicos humanos de los subtipos hm1 hasta hm5 (BONNER). Las membranas celulares del subtipo deseado se descongelaron, se volvieron a suspender a mano con un homogeneizador de vidrio y se diluyeron con el tampón HEPES a una concentración final de 20-30 mg de proteína/ml.

Estudios de fijación a receptores

20 El sistema de ensayo de fijación se realizó en un volumen final de 1 ml y se componía de 100 µl de una sustancia no marcada en diferentes concentraciones, 100 µl de un radioligando (3H-N-metil-escopolamina 2 nmol/l (3 H-NMS), 200 µl de una preparación membranal y 600 µl del tampón HEPES (20 mmol/l de HEPES, 10 mmol/l de MgCl₂, 100 mmol/l de NaCl, ajustado a un pH de 7,4 con 1 mol/l de NaOH).

25 La fijación inespecífica la habíamos determinado mediante 10 µmol/l de atropina. La incubación durante 45 min se efectuó a 37°C en placas de microtitulación de 96 pocillos (Beckman; poliestireno; n°-267001) como doble determinación. La incubación se terminó por filtración mediante el cosechador de células Inotech (del tipo IH 110) a través de filtros Whatman G-7. Los filtros se lavaron con 3 ml del tampón HEPES

30 enfriado por hielo y se secaron antes de la medición.

Determinación de la radiactividad

Las radiactividades de las esterillas de filtro se midieron simultáneamente mediante autorradlografla digital bidimensional (Berthold, Wildbad, tipo 3052).

Evaluación:

Los valores de KI los hablamos calculado con ecuaciones implícitas, que se habían derivado directamente de la ley de acción de masas, con el modelo para la reacción de 1 receptor 2 ligandos (programa lógico SysFit - Software, SCHITTKOWSKI).

Bibliografía:

BONNER TI, New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors [Nuevos subtipos de receptores muscarínicos de acetilcolina], Trends Pharmacol. Sci. 10, Suplemento: 11-15 (1989); SCHITTKOWSKI K Parameter estimation in systems of nonlinear equations [Estimación de parámetros en sistemas de ecuaciones no lineales] Numer Math 68: 129-142 (1994).

Los compuestos de la Fórmula 1 conformes al invento se distinguen por múltiples posibilidades de aplicación en el sector terapéutico.

Han de resaltarse conforme al invento aquellas posibilidades de aplicación para las que los compuestos conformes al invento de la Fórmula 1, por causa de su actividad farmacéutica, pueden pasar a utilizarse de un modo preferido como un agente anticolinérgico.

Estas posibilidades son por ejemplo la terapia del asma o de la COPD (de *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Los compuestos de la Fórmula general 1 se pueden pasar a emplear además para el tratamiento de bradicardias sinusoidales debidas al nervio vago y para el tratamiento de trastornos del ritmo de latidos del corazón. Por lo general, los compuestos conformes al invento se pueden emplear además con utilidad terapéutica para el tratamiento de espasmos, por ejemplo en el tracto gastrointestinal. Éstos pueden pasar a emplearse además en el tratamiento de espasmos en las vías eferentes de orina, así como por ejemplo en el caso de molestias por menstruación.

De los sectores de indicaciones precedentemente expuestos a modo de ejemplo le corresponde una importancia especial a la terapia del asma y de la COPD mediante los compuestos de la Fórmula 1 conformes al invento.

Los compuestos de la Fórmula general 1 pueden pasar a utilizarse a solas o en combinación con otras sustancias activas de la Fórmula 1 conformes al invento. Eventualmente, los compuestos de la Fórmula general 1 se pueden emplear también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas. Se trata en este contexto en particular de agentes betamiméticos, antialérgicos, antagonistas del PAF

(de *Platelet Activating Factor* = factor de activación de plaquetas), inhibidores de la PDE IV (= fosfodiesterasa IV), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la cinasa de p38, inhibidores de la cinasa de EGFR (de *Epidermal Growth Factor Receptor* = receptor del factor de crecimiento epidérmico) y corticoesteroides así como combinaciones de sustancias activas tomadas entre éstas.

Como ejemplos de agentes betamiméticos, que pueden pasar a emplearse como una combinación conforme al invento con los compuestos de la Fórmula 1, se han de mencionar los compuestos, que se seleccionan entre el conjunto que consta de bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 4-hidroxi-7-[2-[[3-(2-fenil-etoxi)propil]sulfonil]etil]-amino]etil]-2-(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butil-amino]etanol, 1-[3-(4-metoxi-bencil-amino)-4-hidroxi-fenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxi-fenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxi-fenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butil-amino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropil-amino-butil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-terc.-butil-amino)-etanol y 1-(4-etoxicarbonil-amino-3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-(terc.-butil-amino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas y sus hidratos. De un modo especialmente preferido pasan a utilizarse como agentes betamiméticos, en combinación con los compuestos de la Fórmula 1 conformes al invento, las sustancias activas que se seleccionan entre el conjunto que consta de fenoterol, formoterol, salmeterol, 1-[3-(4-metoxi-bencil-amino)-4-hidroxi-fenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxi-fenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxi-fenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butil-amino]etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas, sus solvatos y/o sus hidratos. De los

agentes betamiméticos precedentemente mencionados, les corresponde una importancia especial en este caso a los compuestos formoterol y salmeterol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas y sus hidratos. Son preferidas conforme al invento las sales por adición de ácidos de los agentes betamiméticos, que se seleccionan por ejemplo entre el conjunto que consta de hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, fumarato, metano-sulfonato y xinafoato. Son especialmente preferidas en el caso del salmeterol las sales que se seleccionan entre hidrocioruro, sulfato y xinafoato, de las que el xinafoato se prefiere especialmente. Son especialmente preferidas en el caso del formoterol las sales seleccionadas entre hidrocioruro, sulfato y fumarato, de las que se prefieren de un modo especial las de hidrocioruro y fumarato. Conforme al invento tiene importancia sobresaliente el fumarato de formoterol.

Dentro del marco del presente invento se entienden por corticoesteroides, que pueden pasar a emplearse eventualmente en combinación con los compuestos de la Fórmula 1, los compuestos que se seleccionan entre el conjunto que consta de flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126 y dexametasona. Se prefieren dentro del marco del presente invento los corticoesteroides seleccionados entre el conjunto que consta de flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y dexametasona, correspondiendo aquí una importancia especial a budesonida, fluticasona, mometasona y ciclesonida, en particular a budesonida y fluticasona. Eventualmente, dentro del marco del presente invento, en vez de la designación de corticoesteroides se utiliza solamente la designación de esteroides. Una referencia a esteroides incluye dentro del marco del presente invento a una referencia a las sales o los derivados, que se pueden ser formar por los esteroides. Como posibles sales o derivados se mencionan a modo de ejemplo: sales de sodio, sulfo-benzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, proplonatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos. Eventualmente, los corticoesteroides pueden presentarse también en forma de sus hidratos.

Como ejemplo de agentes inhibidores de la PDE-IV, que pueden pasar a emplearse conforme al invento como una combinación con el compuesto de la Fórmula 1, se han de mencionar compuestos que se seleccionan entre el conjunto que consta de enprofiline, roflumilast, ariflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294a y AWD-12-281. Los preferidos agentes inhibidores de la

PDE-IV se seleccionan entre el grupo que consta de enprofiline, roflumilast, ariflo y AWD-12-281, siendo preferido especialmente el AWD-12-281 como partícipe en una combinación con el compuesto de la Fórmula 1 conforme al invento. Una referencia a los agentes inhibidores de la PDE-IV precedentemente mencionados, incluye dentro
5 del marco del presente invento una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles que eventualmente existen. Dentro de las sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles, que pueden ser formadas por los agentes inhibidores de la PDE-IV precedentemente mencionados, se entienden conforme al invento las sales farmacéuticamente compatibles que se seleccionan
10 entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Conforme al invento se prefieren en este contexto las sales que se seleccionen entre el conjunto que consta de las de acetato, hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y metano-sulfonato.

15 Dentro del marco del presente invento, como agentes agonistas de dopamina, que pueden pasar a emplearse eventualmente en combinación con los compuestos de la Fórmula 1, se entienden los compuestos, que se seleccionan entre el conjunto que consta de bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozan. Preferiblemente, dentro del
20 marco del presente invento, se emplean como partícipes en combinaciones con los compuestos de la Fórmula 1, los agentes agonistas de dopamina que se seleccionan entre el conjunto que consta de pramipexol, talipexol y viozan, correspondiéndole una importancia especial al pramipexol. Una referencia a los agentes agonistas de dopamina precedentemente mencionados, incluye dentro del marco del presente
25 invento una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles que eventualmente existen, y eventualmente a sus hidratos. Dentro de las sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles, que pueden ser formadas por los agentes agonistas de dopamina precedentemente mencionados, se entienden por ejemplo las sales farmacéuticamente compatibles, que se seleccionan entre las
30 sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

Como ejemplos de agentes antialérgicos, que pueden pasar a emplearse conforme al invento como una combinación con los compuestos de la Fórmula 1, se
35 han de mencionar epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina,

loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorofeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina. Los agentes antialérgicos preferidos, que pueden pasar a emplearse dentro del marco del presente
 5 invento en combinación con los compuestos de la Fórmula 1 conformes al invento, se seleccionan entre el conjunto que consta de epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, ebastina, desloratidina y mizolastina, prefiriéndose especialmente epinastina y desloratidina. Una referencia a los agentes antialérgicos precedentemente mencionados incluye dentro del marco del presente
 10 invento una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles que eventualmente existen.

Como ejemplos de agentes antagonistas del PAF, que pueden pasar a emplearse conforme al invento como una combinación con los compuestos de la Fórmula 1, se han de mencionar 4-(2-cloro-fenil)-9-metil-2-[3-(4-morfolinil)-3-propanon-
 15 1-il]-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina, 6-(2-cloro-fenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-ciclopenta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina.

Como ejemplos de agentes inhibidores de la cinasa de EGFR, que pueden pasar a emplearse como una combinación con los compuestos de la Fórmula 1
 20 conformes al invento, se han de mencionar como especialmente preferidos 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-(vinil-carbonil)-amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinil-carbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinil-carbonil)amino]-
 25 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxycarbonil)-etil]-N-[(etoxycarbonil)metil]amina}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-
 30 [3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina. Una referencia a los agentes inhibidores de la cinasa de EGFR precedentemente mencionados, incluye dentro del marco del presente invento una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles que eventualmente existen. Dentro de las sales por adición de ácidos fisiológica o farmacológicamente compatibles, que pueden ser
 35 formadas por los agentes inhibidores de la cinasa de EGFR, se entienden conforme al

invento las sales farmacéuticamente compatibles que se seleccionan entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Se prefieren conforme al invento las sales de los
5 agentes inhibidores de la cinasa de EGFR, que se seleccionan entre las sales de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metano-sulfónico.

Como ejemplos de agentes inhibidores de la cinasa de p38, que pueden pasar a emplearse como una combinación con los compuestos de la Fórmula 1 conformes al
10 invento, se han de mencionar como especialmente preferidos 1-[5-*terc.*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea; 1-[5-*terc.*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxo-1-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il)-urea; 1-[5-*terc.*-butil-2-(2-metil-piridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea; 1-[5-*terc.*-butil-2-(2-metoxi-piridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea
15 o 1-[5-*terc.*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea. Una referencia a los agentes inhibidores de la cinasa de p38 precedentemente mencionados, incluye dentro del marco del presente invento una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles que eventualmente existen. Dentro de las sales por adición de ácidos fisiológica o farmacológicamente
20 compatibles, que pueden ser formadas por los agentes inhibidores de la cinasa de p38, se entienden conforme al invento las sales farmacéuticamente compatibles que se seleccionan entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

25 Si los compuestos de la Fórmula 1 se emplean en combinación con otras sustancias activas, entre las clases de compuestos que precedentemente se mencionan ~~es especialmente preferida la combinación con esteroides, agentes inhibidores de la PDE IV o agentes betamiméticos.~~ A la combinación con agentes betamiméticos, en particular con agentes betamiméticos de acción prolongada, le
30 corresponde en este caso una importancia especial. Como especialmente preferida ha de considerarse la combinación de los compuestos conformes al invento de la Fórmula 1 con salmeterol o formoterol.

Formas de administración apropiadas para la aplicación de los compuestos de la Fórmula 1 son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, etc.

Es de importancia especial conforme al invento (en particular en el caso del tratamiento del asma o de la COPD) la aplicación por inhalación de los compuestos conformes al invento. La proporción del (o de los) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) debería estar situada en cada caso en el intervalo de 0,05 a 90 % en peso, de un modo preferido de 0,1 a 50 % en peso de la composición total. Las tabletas correspondientes se pueden obtener por ejemplo por mezclamiento de la (o de las) sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidones o gelatinas, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir el efecto de liberación retardada (= de depósito), tales como carboximetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden constar también de varias capas.

De un modo correspondiente, se pueden producir grageas mediante revestimiento de núcleos, que se habían producido de un modo análogo a las tabletas, con agentes usualmente utilizados en revestimientos de grageas, por ejemplo Kolldon o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcares. Para conseguir un efecto de depósito, o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede constar también de varias capas. De igual manera, para conseguir un efecto de depósito, también la envoltura de las grageas puede constar de varias capas, pudiéndose utilizar las sustancias auxiliares antes mencionadas en el caso de las tabletas.

Los zumos de las sustancias activas o de las combinaciones de sustancias activas conformes al invento pueden contener adicionalmente todavía un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcares, así como un agente mejorador del sabor, p.ej. sustancias aromatizantes, tales como vainillina o extracto de naranja. Además, éstos pueden contener sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetil-celulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones se preparan de un modo usual, p.ej. mediante adición de agentes isotónicos, agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiamina-tetraacético, eventualmente mediante utilización de agentes emulsionantes y/o agentes dispersantes, realizándose, por ejemplo en el caso de la utilización de agua como agente diluyente, que se pueden emplear eventualmente disolventes orgánicos

como solubilizantes o agentes disolventes auxiliares, y se pueden envasar en frascos para inyección y en ampollas o frascos para infusión.

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas, se pueden preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes, como lactosa o sorbita, y encapsulándolas dentro de cápsulas de gelatina.

Los supositorios apropiados se pueden preparar por ejemplo por mezclamiento con agentes de vehículo previstos para ello, tales como grasas neutras o un polietilenglicol, o sus derivados.

Como sustancias auxiliares se han de mencionar por ejemplo agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (p.ej. fracciones de petróleo), aceites de origen vegetal (p.ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o poli-funcionales (p.ej. etanol o glicerol), materiales de vehículo tales como p.ej. polvos finos de rocas naturales (p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), polvos finos de rocas sintéticas (p.ej. ácido silícico y silicatos muy dispersos), azúcares (p.ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (p.ej. lignina, lejas residuales del procedimiento al sulfito, metil-celulosa, almidón y poli(vinil-pirrolidona)) y agentes de deslizamiento (p.ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato de sodio).

En el caso de la administración por vía oral, las tabletas pueden contener evidentemente, aparte de las sustancias de vehículo antes mencionadas, también adiciones tales como p.ej. las de citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio conjuntamente con diferentes materiales aditivos, tales como almidones, preferiblemente almidón de patata, gelatinas y similares. Además, para la compresión de tabletas, se pueden utilizar conjuntamente agentes de deslizamiento, tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acuosas, ~~las sustancias activas, aparte de las sustancias auxiliares antes mencionadas,~~ se pueden mezclar con diferentes agentes mejoradores del sabor o colorantes.

En el caso de la aplicación preferida conforme al invento de los compuestos de la Fórmula 1 para la terapia del asma o de la COPD, se emplean de un modo especialmente preferido formas de presentación y formulaciones farmacéuticas aplicables por inhalación. Como formas de presentación inhalables entran en consideración polvos para inhalación, aerosoles dosificables que contienen un gas propulsor, o soluciones para inhalación exentas de un gas propulsor. Dentro del marco

del presente invento, por el concepto de soluciones para inhalación exentas de gas un propulsor se abarcan también concentrados, o soluciones para inhalación estériles, prestas para el uso. Las formas de presentación que se pueden emplear dentro del marco del presente invento, se describen detalladamente en la parte siguiente de la memoria descriptiva.

- 5 Los polvos para inhalación, que se pueden emplear conforme al invento, pueden contener el compuesto 1 o bien a solas o en mezcla con apropiadas sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas. Si las sustancias activas 1 están contenidas en forma de mezcla con sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, para la producción de estos polvos para inhalación conformes al invento pueden pasar a utilizarse las siguientes sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas:
- 10 monosacáridos (p.ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p.ej. lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y poli-sacáridos (p.ej. dextranos), polialcoholes (p.ej. sorbita, manita, xilita), sales (p.ej. cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estas sustancias auxiliares unas con otras. Preferiblemente, pasan a utilizarse los mono- o di-sacáridos, siendo preferida la utilización de lactosa o glucosa, en particular, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Como especialmente preferida en el sentido del invento pasa a utilizarse como sustancia auxiliar la lactosa, de un modo sumamente preferido el monohidrato de lactosa.
- 15 Las sustancias auxiliares presentan, dentro del marco de los polvos para inhalación conformes al invento, un tamaño medio máximo de partículas de hasta 250 μm , de un modo preferido entre 10 y 150 μm , de un modo especialmente preferido entre 15 y 80 μm . Eventualmente, puede aparecer como conveniente añadir a las sustancias auxiliares precedentemente mencionadas fracciones de sustancias auxiliares más finas con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm . Las sustancias auxiliares más finas, mencionadas en último término, se seleccionan asimismo entre el conjunto precedentemente mencionado de sustancias auxiliares que se pueden emplear. Finalmente, para la producción de los polvos para inhalación conformes al invento, a la sustancia activa 1, reducida a tamaño de micrómetros (micronizada), se le añade la
- 20 mezcla de sustancias auxiliares preferiblemente con un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm , de un modo especialmente preferido de 1 a 5 μm . Los procedimientos para la producción de los polvos para inhalación conformes al invento, por molienda y micronización así como por mezclamiento final de los ingredientes, son conocidos a partir del estado de la técnica. Los polvos para inhalación conformes al invento se
- 25 pueden aplicar mediante inhaladores conocidos a partir del estado de la técnica.
- 30
- 35

Los aerosoles para inhalación que contienen un gas propulsor, conformes al invento, pueden contener la sustancia activa 1 disuelta en el gas propulsor o en forma dispersa. En este caso los compuestos 1 pueden estar contenidas en formas de presentación separadas o en una forma de presentación común, pudiendo estar
5 contenidas los compuestos 1 o bien ambos disueltos, ambos dispersos, o en cada caso solamente un componente disuelto y el otro disperso.

Los gases propulsores que se pueden emplear para la producción de los aerosoles para inhalación son conocidos por el estado de la técnica. Los apropiados gases propulsores se seleccionan entre el conjunto que consta de hidrocarburos tales como
10 n-propano, n-butano o isobutano, y de hidrocarburos halogenados, tales como derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores precedentemente mencionados pueden pasar a utilizarse en tal caso a solas o en mezclas de los mismos. Los gases propulsores especialmente preferidos son derivados de alcanos halogenados, seleccionados entre TG134a y
15 TG227 y mezclas de los mismos.

Los aerosoles para inhalación que contienen un gas propulsor, pueden contener además otros ingredientes tales como disolventes conjuntos, estabilizadores, agentes activos superficialmente (tensioactivos), antioxidantes, agentes lubricantes, así como agentes para el ajuste del valor del pH. Todos estos ingredientes son
20 conocidos en el estado de la técnica.

Los aerosoles para inhalación que contienen un gas propulsor, precedentemente mencionados, se pueden aplicar mediante inhaladores conocidos en el estado de la técnica (MDIs = *metered dose inhalers* = inhaladores de dosis medidas).

Además, la aplicación de las sustancias activas 1 conformes al invento se puede efectuar en forma de soluciones para inhalación y suspensiones para inhalación exentas de un gas propulsor. Como disolventes entran en consideración para ello
25 soluciones acuosas o alcohólicas, de un modo preferido etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua, o es una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol con respecto al agua no está limitada, pero de un modo preferido el límite máximo está situado en hasta 70 por ciento en volumen, en particular en hasta 60 por ciento en volumen, y de un modo especialmente preferido en hasta 30 por ciento en volumen. Los restantes tantos por ciento en volumen son completados por agua. Las soluciones o suspensiones que contienen los compuestos 1 se ajustan con
30 ácidos apropiados a un valor del pH de 2 a 7, de un modo preferido de 2 a 5. Para el

ajuste de este valor del pH pueden encontrar utilización ácidos seleccionados entre ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos especialmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico, y otros. Los ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Se pueden utilizar también los ácidos que ya forman una sal por adición de ácido con una de las sustancias activas. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente, se pueden emplear también mezclas de los ácidos mencionados, en particular en los casos de ácidos, que junto a sus propiedades de acidificación poseen también otras propiedades, p.ej. como sustancias saboreantes, antioxidantes o compuestos formadores de complejos, tales como por ejemplo ácido cítrico o ácido ascórbico. De un modo especialmente preferido conforme al invento, se utiliza ácido clorhídrico para el ajuste del valor del pH.

En estas formulaciones se puede prescindir eventualmente de la adición del ácido edético (EDTA) o de una de las sales conocidas de éste, el edetato de sodio, como estabilizador o como compuesto formador de complejos. Otras formas de realización contienen este (o estos) compuesto(s). En una forma de realización preferida de este tipo, el contenido, referido al edetato de sodio, está situado por debajo de 100 mg / 100 ml, de un modo preferido por debajo de 50 mg / 100 ml, de un modo especialmente preferido por debajo de 20 mg / 100 ml. Por lo general, se prefieren aquellas soluciones para inhalación en las que el contenido de edetato de sodio está situado entre 0 y 10 mg / 100 ml. A las soluciones para inhalación exentas de un gas propulsor se les pueden añadir disolventes conjuntos y/u otras sustancias auxiliares. Disolventes conjuntos preferidos son los que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol-isopropílico, glicoles - en particular propilen-glicol, polietilen-glicol, polipropilen-glicol, éteres de glicoles, glicerol, pol(oxietilen)-alcoholes y pol(oxietilen)-ésteres de ácidos grasos. Por materiales auxiliares y aditivos se entiende en este contexto cualquier material farmacológicamente compatible que no sea ninguna sustancia activa, pero que se pueda formular en común con la (o las) sustancia(s) activa(s) en el disolvente farmacológicamente apropiado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancias activas. De un modo preferido, estas sustancias no desarrollan ningún efecto farmacológico o, en el contexto con la terapia pretendida,

- ningún efecto farmacológico digno de mención o por lo menos ningún efecto farmacológico indeseado. Entre los materiales auxiliares y aditivos se cuentan p.ej. sustancias activas superficialmente (tensioactivas), tales como p.ej. lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, poli(vinil-pirrolidona), otros
- 5 estabilizadores, compuestos formadores de complejos, antioxidantes y/o agentes conservantes, que garantizan o prolongan la duración de la utilización de la formulación acabada de medicamentos, sustancias saboreantes, vitaminas y/u otros materiales aditivos conocidos por el estado de la técnica. Entre los materiales aditivos se cuentan también sales farmacológicamente inocuas, tales como por ejemplo cloruro
- 10 de sodio como agentes isotonzantes.
- Entre los materiales auxiliares preferidos se cuentan agentes antioxidantes, tales como por ejemplo ácido ascórbico, siempre y cuando que no se utilice ya para el ajuste del valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares que se presenten en el organismo humano.
- 15 Las sustancias conservantes se pueden emplear a fin de proteger a la formulación con respecto a la contaminación con gérmenes. Como sustancias conservantes se adecuan las conocidas por el estado de la técnica, en particular cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o bien benzoatos, tales como benzoato de sodio, en la concentración conocida por el estado de la técnica. Las
- 20 sustancias conservantes precedentemente mencionadas están contenidas de un modo preferido en concentraciones de hasta 50 mg / 100 ml, de un modo especialmente preferido entre 5 y 20 mg / 100 ml.
- Las formulaciones preferidas contienen, aparte del disolvente agua y la sustancia activa 1, solamente cloruro de benzalconio y edetato de sodio.
- 25 En otra forma preferida de realización se prescinde del edetato de sodio.
- La dosificación de los compuestos conformes al invento es dependiente naturalmente en gran manera del modo de aplicación y de la enfermedad que se ha de someter a terapia. En el caso de una aplicación por inhalación, los compuestos de la
- 30 Fórmula 1 se distinguen por una alta actividad ya con unas dosis en el margen de los µg (microgramos). También por encima del margen de los µg se pueden emplear convenientemente los compuestos de la Fórmula 1. La dosificación puede encontrarse entonces por ejemplo también en el margen de los gramos (g). En particular en el caso de una aplicación que no sea por inhalación, los compuestos conformes al invento se pueden aplicar con una dosificación más alta (por ejemplo, pero no de manera
- 35 limitadora, en el intervalo de 1 a 1.000 mg).

Los siguientes Ejemplos de formulación ilustran el presente invento, pero sin limitarlo en su extensión:

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A)	<u>Tabletas</u>	<u>por tableta</u>
	Sustancia activa <u>1</u>	100 mg
	Lactosa	140 mg
	Almidón de maíz	240 mg
	Poli(vinil-pirrolidona)	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
		500 mg

5

La sustancia activa finamente molida, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, después de lo cual se humedece con una solución de poli(vinil-pirrolidona) en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto de almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se prensa para formar tabletas con una forma y un tamaño apropiados.

10

B)	<u>Tabletas</u>	<u>por tableta</u>
	Sustancia activa <u>1</u>	80 mg
	Lactosa	55 mg
	Almidón de maíz	190 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
	Poli(vinil-pirrolidona)	15 mg
	Carboximetil-almidón de sodio	23 mg
	Estearato de magnesio	2 mg
		400 mg

La sustancia activa finamente molida, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la poli(vinil-pirrolidona) se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y junto con el resto del almidón de maíz y agua, se transforman en un granulado, que se seca y se tamiza. Para ello se mezclan el carboximetil-almidón

15

de sodio y el estearato de magnesio, y la mezcla se comprime para formar tabletas con un tamaño apropiado.

C) Solución para ampollas

Sustancia activa <u>1</u>	50 mg
Cloruro de sodio	50 mg
Agua para inyección	5 ml

- 5 La sustancia activa se disuelve en agua con el valor propio del pH o eventualmente con un pH de 5,5 a 6,5 y se mezcla con cloruro de sodio como agente isotonzante. La solución obtenida se filtra hasta quedar exenta de pirógenos y el material filtrado se envasa en condiciones asépticas dentro de ampollas, que a continuación se esterilizan y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25
- 10 mg y 50 mg de sustancia activa, respectivamente.

D Aerosol dosificable

Sustancia activa <u>1</u>	0,005
Trioleato de sorbitán	0,1
Mezcla de monofluoro-tricloro-metano y difluoro-dicloro-metano 2:3	hasta 100

- La suspensión se envasa en un recipiente usual para aerosoles con válvula dosificadora. Por cada maniobra se entregan preferiblemente 50 µl de una suspensión.
- 15 La sustancia activa, en caso deseado, se puede dosificar también en cantidades más altas (p.ej. de 0,02 %-en-peso) -----

E) Soluciones (en mg / 100 ml)

Sustancia activa <u>1</u>	333,3 mg
Fumarato de formoterol	333,3 mg
Cloruro de benzalconio	10,0 mg
EDTA	50,0 mg
HCl (1 N)	hasta pH 3,4

Esta solución se puede preparar de un modo usual.

F) Polvo para Inhalación

Sustancia activa <u>1</u>	6 µg
Fumarato de formoterol	6 µg
Monohidrato de lactosa	hasta 25 mg

5

La producción del polvo para Inhalación se efectúa de un modo usual mediante
mezclamiento de los ingredientes individuales

G) Polvo para inhalación

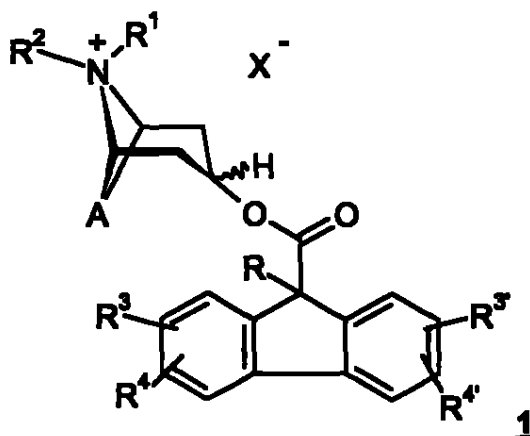
Sustancia activa <u>1</u>	10 µg
Monohidrato de lactosa	hasta 5 mg

10

La producción del polvo para Inhalación se efectúa de un modo usual. por
mezclamiento de los ingredientes individuales.

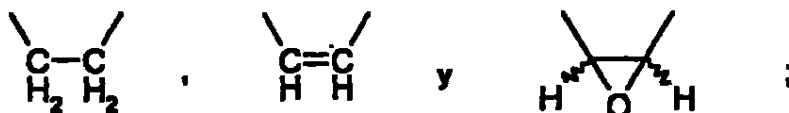
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la Fórmula general 1



5 en los que

A representa un radical con dos enlaces seleccionado entre el conjunto que consta de



X significa un anión con una carga negativa;

10 **R** significa hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, -CF₃, -CHF₂ o fluoro;

R¹ y R² iguales o diferentes, significan alquilo C₁-C₆, que eventualmente puede estar sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno,
o

R¹ y R² significan en común un puente de alqueno C₃-C₆;

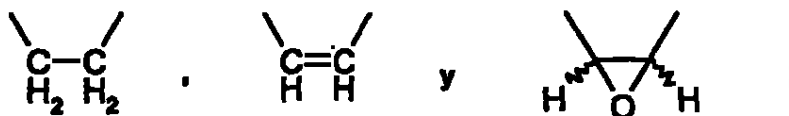
15 **R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}**, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno.

2. Compuestos de la Fórmula general 1 según la reivindicación 1,

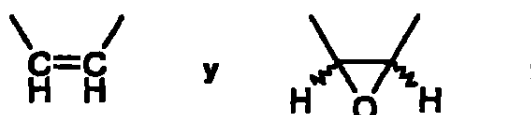
en los que

A representa un radical con dos enlaces seleccionado entre el conjunto que consta de

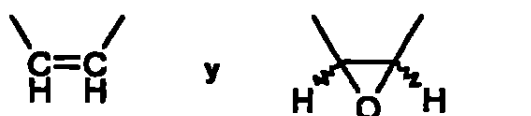
20



- X** significa un anión con una carga negativa, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro, 4-tolueno-sulfonato y metano-sulfonato, de un modo preferido bromuro;
- 5 **R** significa hidroxil, metilo o fluoro;
- R¹ y R²** iguales o diferentes, significan metilo, etilo o fluoro-etilo;
- R³, R⁴, R⁵ y R⁶**, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, metiloxi, hidroxil, -CF₃, -CHF₂ o fluoro.
3. Compuestos de la Fórmula general 1 según la reivindicación 1 ó 2, en
- 10 los que
- A** significa un radical con dos enlaces seleccionado entre el conjunto que consta de



- X** significa un anión con una carga negativa, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro y metano-sulfonato, de un modo preferido bromuro;
- 15 **R** significa hidroxil, metilo o fluoro, de un modo preferido metilo o hidroxil;
- R¹ y R²** iguales o diferentes, significan metilo o etilo, de un modo preferido metilo;
- 20 **R³, R⁴, R⁵ y R⁶**, iguales o diferentes, significan hidrógeno, -CF₃, -CHF₂ o fluoro, de un modo preferido hidrógeno o fluoro.
4. Compuestos de la Fórmula general 1 según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en los que
- A** significa un radical con dos enlaces seleccionado entre el conjunto que
- 25 consta de



- X** significa bromuro;
- R** significa hidroxil o metilo, de un modo preferido metilo;
- R¹ y R²** iguales o diferentes, significan metilo o etilo, de un modo preferido metilo;
- 30

R^3 , R^4 , R^3 y R^4 , iguales o diferentes, significan hidrógeno o fluoro.

5. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos.

5 6. Utilización de un compuesto de la Fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5 como medicamento.

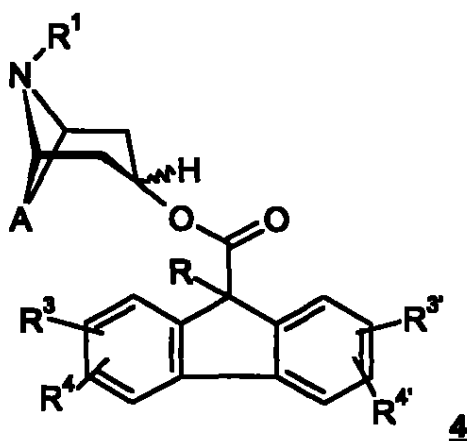
7. Utilización de un compuesto de la Fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, en las que los agentes anticolinérgicos desarrollan una utilidad terapéutica.

8. Utilización de un compuesto de la Fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de asma, COPD, bradicardias sinusoidales debidas al nervio vago, trastornos del ritmo de latidos del corazón, espasmos en el tracto gastrointestinal, espasmos en las vías eferentes de orina y molestias por menstruación.

9. Formulaciones farmacéuticas, que como sustancia activa contienen o varios compuestos de la Fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5 o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente en combinación con materiales auxiliares y/o de vehículo usuales.

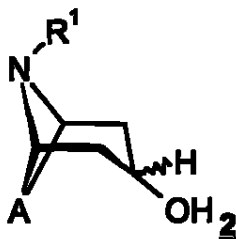
10. Formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 9, caracterizadas porque éstas, junto a uno o varios de los compuestos de la Fórmula 1 contienen además por lo menos otra sustancia activa adicional, que se selecciona entre el conjunto de los agentes betamiméticos, antialérgicos, antagonistas del PAF, inhibidores de la PDE IV, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la cinasa de p38, inhibidores de la cinasa de EGFR y corticoesteroides.

11. Productos intermedios de la Fórmula general 4



en los que los radicales A, R, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos.

12. Utilización de compuestos de la Fórmula general 2



5

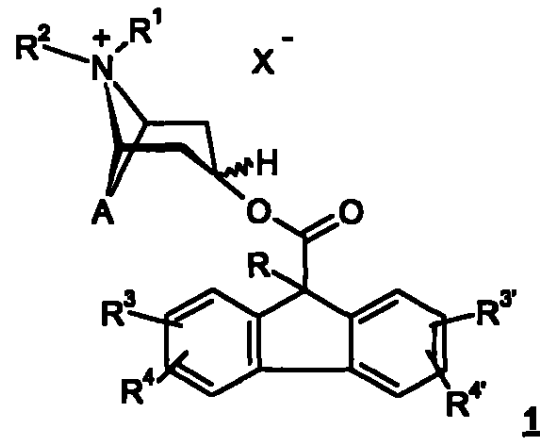
en los que los radicales A y R¹ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 bis 4, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, para la preparación de compuestos de la Fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5.

10

RESUMEN

El presente invento se refiere a nuevos ésteres de ácidos fluoreno-carboxílicos de la fórmula general 1

5



en los que X^- y los grupos A, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 y R^4' pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, procedimientos para su preparación, así como su utilización en calidad de

10 medicamentos.

22 de Enero de 2004

CAPÍTULO II

Solicitud de Patente Internacional n° PCT/EP03/00534
Solicitante: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG
Nuestra referencia: 1/1292-PCT

En relación con el Informe según la Regla 66 PCT del 27 de Octubre de 2003:

La solicitante presenta en anejo para el expediente nuevas reivindicaciones 1 a 12, que deben constituir la base, como propuesta de formulación, al procedimiento de examen ulterior.

Como modificación se suprimió únicamente en la reivindicación 1 el significado de "hidrógeno" para el radical "R". No se realizaron otras modificaciones.

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

La novedad de las reivindicaciones 1 a 10 y 12 ha sido reconocida en el Informe arriba mencionado. No obstante, debido a D2 (compuesto 24 de la página 226), se formularon objeciones contra la novedad de la reivindicación 11.

En la medida en que la reivindicación 11, en lo referente a los significados de los sustituyentes en los compuestos de la fórmula 4, está subordinada a las reivindicaciones 1 a 4, la reivindicación 11 cumple, después de la supresión del significado "R = hidrógeno", también en relación con D2, los requisitos del Artículo 33(2) PCT.

Actividad inventiva (Artículo 33(3) PCT)

Además de ello, las reivindicaciones de la presente invención cumplen los requisitos de la actividad inventiva en el sentido del Artículo 33(3) PCT. La solicitante fundamenta su opinión al respecto como sigue.

Los compuestos de acuerdo con la invención

- metobromuro del éster de tropenol con ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico (ejemplo 5), y
- metobromuro del éster de escopina con ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico (ejemplo 6)

fueron comparados, en relación con su afinidad hacia el receptor hM3, con los compuestos de D1 estructuralmente más próximos.

Hoja 2

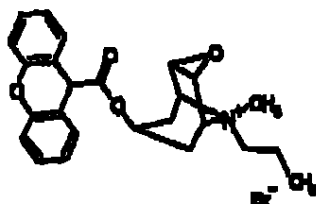
En este caso, para los compuestos de acuerdo con el invento se alcanzaron, respecto a la afinidad por el receptor, los siguientes resultados (valores CI50):

Ejemplo 5: 0,2 nM

Ejemplo 6: 0,13 nM

Para los compuestos de D1 estructuralmente más similares se determinaron los siguientes valores CI50:

Técnica anterior A:



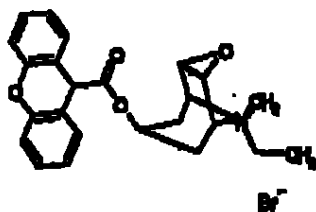
(= Tabla IV, compuesto 1): 3,56 nM

Técnica anterior B:



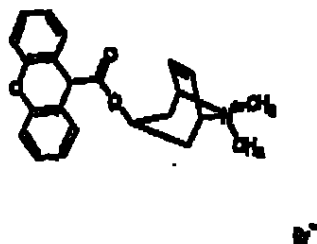
(= Tabla IV, compuesto 2): 1,01 nM

Técnica anterior C:



(= Tabla IV, compuesto 3): 0,17 nM

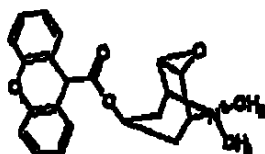
Técnica anterior D:



(= Tabla IV, compuesto 10): 0,09 nM

Hoja 3

Técnica anterior E:



(Ejemplo 4, página 22): 0,1 nM

A partir de los datos precedentemente mencionados, se puede concluir que los compuestos de acuerdo con el invento presentan, en comparación con los compuestos del estado conocido de la técnica (D1), una afinidad equiparable por el receptor, de lo cual no se podía todavía deducir la presencia de una actividad inventiva en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

Además de ello, los compuestos precedentemente mencionados se investigaron ampliamente en relación con su estabilidad. En la medida en que los compuestos de acuerdo con el invento pueden pasar a emplearse de manera particularmente preferida como principios activos a aplicar por inhalación (por ejemplo, en formulaciones adecuadas de disolución), el grado de la capacidad de descomposición hidrolítica es una medida adecuada con respecto a la estabilidad.

Por este motivo, tanto los compuestos de acuerdo con el invento como también los del estado conocido de la técnica se investigaron con más detalle en soluciones acuosas y a un pH de 7,4 en relación con su estabilidad hidrolítica. En este caso, al cabo de tres días se determinó el grado de la disociación hidrolítica.

Los compuestos de acuerdo con el invento (ejemplos 5 y 6) mostraron en este caso sólo una escasa medida de disociación hidrolítica:

Ejemplo 5 = 0,2;

Ejemplo 6 = 0,5.

Bajo las mismas condiciones de ensayo, los compuestos de D1 estructuralmente más similares se manifestaron por el contrario esencialmente más lábiles:

Técnica anterior A: 9,6

Técnica anterior B: 10,8

Técnica anterior C: 9,9

Técnica anterior D: 4,5

Técnica anterior E: 15

El hecho de que los compuestos de acuerdo con el invento, a diferencia de los compuestos de D1 con una afinidad equiparable hacia el receptor hM3, se distingan por un grado esencialmente mayor de estabilidad, no pudo reconocerse ni intuirse para el experto en la materia ni por el estudio de D1 ni teniendo en cuenta las otras anterioridades D2 a D6.

Por consiguiente, las presentes reivindicaciones cumplen, en opinión de la solicitante, también el requisito del Artículo 33(3) PCT.

Se solicita proseguir el examen de la presente solicitud de patente en base a las reivindicaciones que se presentan con este escrito y teniendo en cuenta los hallazgos experimentales y argumentos expuestos.

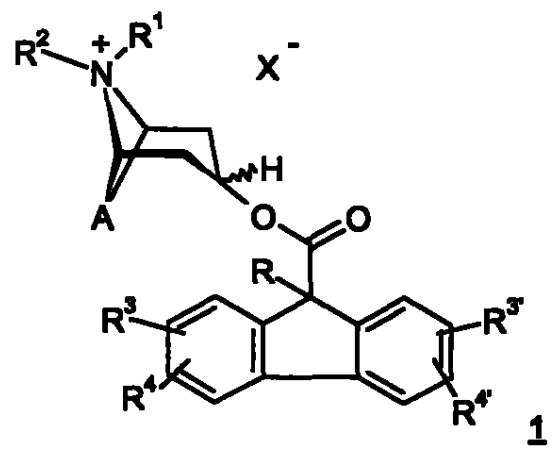
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

Anejos: Reivindicaciones 1-12

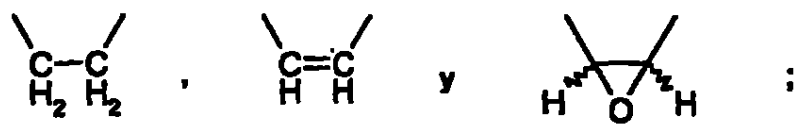
145

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la Fórmula general 1

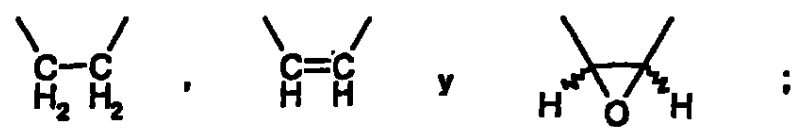


5 en los que
A representa un radical con dos enlaces seleccionado entre el conjunto que consta de

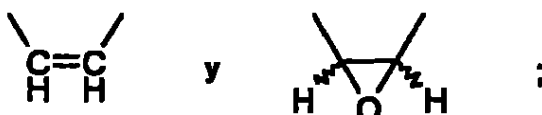


X significa un anión con una carga negativa;
10 R significa hidroxil, metilo, etilo, -CF₃, -CHF₂ o fluoro;
R¹ y R² iguales o diferentes, significan alquilo C₁-C₅, que eventualmente puede estar sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, hidroxil o halógeno,
o
R¹ y R² significan en común un puente de alqueno C₃-C₅;
15 R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'}, iguales o diferentes, significan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, hidroxil, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno.

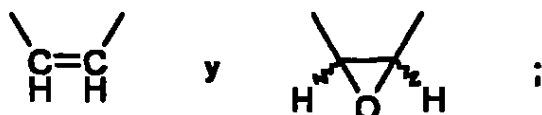
2. Compuestos de la Fórmula general 1 según la reivindicación 1,
en los que
A representa un radical con dos enlaces seleccionado entre el conjunto
20 que consta de



- X** significa un anión con una carga negativa, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro, 4-tolueno-sulfonato y metano-sulfonato, de un modo preferido bromuro;
- 5 **R** significa hidroxil, metilo o fluoro;
R¹ y R² iguales o diferentes, significan metilo, etilo o fluoro-etilo;
R³, R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, significan hidrógeno, metilo, metiloxil, hidroxil, -CF₃, -CHF₂ o fluoro.
3. Compuestos de la Fórmula general 1 según la reivindicación 1 ó 2,
- 10 en los que
- A** significa un radical con dos enlaces seleccionado entre el conjunto que consta de



- X** significa un anión con una carga negativa, seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro y metano-sulfonato, de un modo preferido bromuro;
- 15 **R** significa hidroxil, metilo o fluoro, de un modo preferido metilo o hidroxil;
R¹ y R² iguales o diferentes, significan metilo o etilo, de un modo preferido metilo;
- 20 **R³, R⁴, R⁵ y R⁶**, iguales o diferentes, significan hidrógeno, -CF₃, -CHF₂ o fluoro, de un modo preferido hidrógeno o fluoro.
4. Compuestos de la Fórmula general 1 según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en los que
- A** significa un radical con dos enlaces seleccionado entre el conjunto que consta de
- 25



- X** significa bromuro;
- R** significa hidroxil o metilo, de un modo preferido metilo;
- R¹ y R²** iguales o diferentes, significan metilo o etilo, de un modo preferido metilo;
- 30

R^3 , R^4 , R^3 y R^4 , iguales o diferentes, significan hidrógeno o fluoro.

5. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, eventualmente en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales o de racematos.

5 6. Utilización de un compuesto de la Fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5 como medicamento.

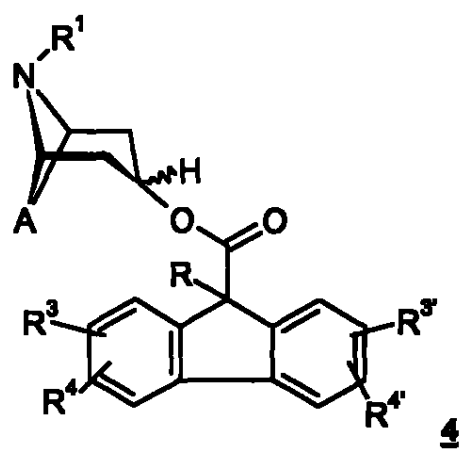
7. Utilización de un compuesto de la Fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, en las que los agentes anticolinérgicos desarrollan una utilidad terapéutica.

8. Utilización de un compuesto de la Fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de asma, COPD, bradicardias sinusoidales debidas al nervio vago, trastornos del ritmo de latidos del corazón, espasmos en el tracto gastrointestinal, espasmos en las vías eferentes de orina y molestias por menstruación.

9. Formulaciones farmacéuticas, que como sustancia activa contienen o varios compuestos de la Fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5 o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente en combinación con materiales auxiliares y/o de vehículo usuales.

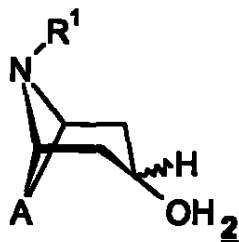
10. Formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 9, caracterizadas porque éstas, junto a uno o varios de los compuestos de la Fórmula 1 contienen además por lo menos otra sustancia activa adicional, que se selecciona entre el grupo de los agentes betamiméticos, antialérgicos, antagonistas del PAF, inhibidores de la PDE IV, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la cinasa de p38, inhibidores de la cinasa de EGFR y corticoesteroides.

11. Productos intermedios de la Fórmula general 4



en los que los radicales A, R, R¹, R², R³, R⁴ y R^{4'} pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos.

12. Utilización de compuestos de la Fórmula general 2



5

en los que los radicales A y R¹ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 bis 4, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, para la preparación de compuestos de la Fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5.

10

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Integración de Soluciones Digitales

149

Expediente No		No de Folio
Item	No de unidades	
1	CD	✓
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA X	2
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: Ork final.		

11/292-00
5
150

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 72-33
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Sabine PESTEL

domiciliado (s) en Thueringenstrasse 43
88400 Biberach, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

Nuevos ésteres de ácidos fluorados -
carboxílicos, procedimientos para su
preparación así como su utilización como
medicamentos

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Sabine PESTEL

of Thueringenstrasse 43
88400 Biberach, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"Novel fluorene carboxylic acid esters, methods for
the production thereof, and use of the same as
pharmaceuticals"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

Firma

Signature

© CAVELIER ABOGADOS
WFFODERE-343

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de _____ de 200 ____
ante mí, Notario Público de _____
compareció (eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this ____ day of _____ 200 ____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

Notary Public

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Country:	This public document
2. has been signed by	
3. acting in the capacity of	
4. bears the seal/stamp of	
Certified	
5. at	6. the
7. by	
8. No.	
9. Seal/stamp	10. Signature
.....	

Notariat I Zeppelinring 56, 88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

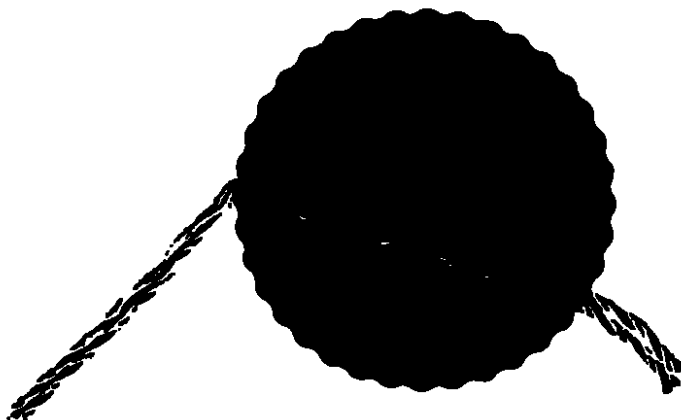
Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Frau Dr. Sabine Pestel, geb. am 01.05.1969,
wohnhaft in Thüringenstr. 43, 88400 Biberach,
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 24.06.2004
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar

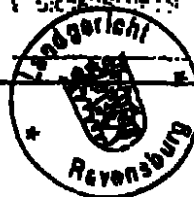


Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2 ist unterschrieben von Notar Ferde-
Schwarz
3 in seiner Eigenschaft als öffentlicher
Notar
4 sie ist versehen mit dem Biegelstempel
des (der) Notariats Biberach

Bestätigt

5 in Ravensburg 6 am 7. Juli 2004
7 durch den Präsidenten des Landgerichts
8 unter Nr. S. 2 a - 222/04
9 Siegelstempel 10 Unterschrift
Stinle
Stinle



TRADUCCION OFICIAL No. 10297

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 a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Sabine PESTEL, domiciliada en Thueringenstrasse 43, 88400 Biberach, Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la Invención "Nuevos ésteres de ácido fluoreno-carboxílico, procedimientos para su preparación así como su utilización como medicamento" y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

Protocolo notarial | Nr. 355/2004

Notaría | Zeppelingerstr. 56. 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por la

Señora Dra. Sabine Pestel, nacida el 01.05.1969,
domiciliado en Thüringenstrasse 43, 88400 Biberach, Alemania
- a quien conozco en persona -

Biberach, 24.08.2004

Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz

(sello redondo en tinta)

Notario

Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

154

APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1981)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchaschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 7 de julio 2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a - 222/04

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

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

Bogotá, 30 de julio de 2004.

c. 2208

LUZ ARRIAGA DE HERSES
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herses
Resolución No. 568 de 1997

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

Luz Arriaga de
Harber

CON LA FIRMA REGISTRADA POR

SANTA FE DE BOGOTA

03 AGO 2006



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 AUG -3 P 2:36

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

012 00000000

52367

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DECEMBER 14
LAS FUENTES LEGALES

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

CESSION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Richard REICHL

domiciliado (s) en Im Hippel 55
55435 Gau-Algesheim, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y
verdadero(s) inventor(es) de la invención:

~~Novel esters of carboxylic acids~~
~~carboxylic acids, procedures, for the~~
~~production and use of the same as~~
~~pharmaceuticals~~

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y
transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la
sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las
leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Richard REICHL

of Im Hippel 55
55435 Gau-Algesheim, Germany

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention:

~~"Novel fluorene carboxylic acid esters, methods for~~
~~the production thereof, and use of the same as~~
~~pharmaceuticals"~~

state as well, that assign, without reservations
or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in
conformity with the laws of
GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that
the above mentioned company hereby is
enabled to apply, in its name, for
the corresponding patent in the Republic
of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

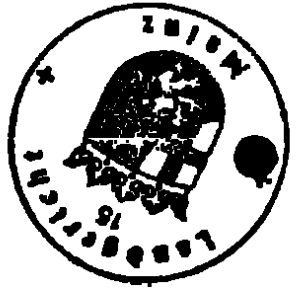
Ingelheim June 14, 2004

en/in

Richard Reichl

Firma

Signature

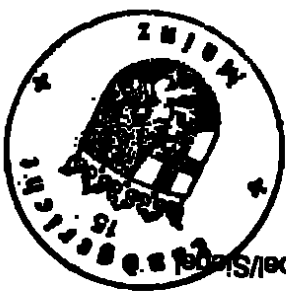


Justizsekretärin z.A.

[Signature]

Mainz, 15.08.04

Kostenrechnung:
Gebühr für die Erteilung der Legalisation
Wert: 20.000,00 €
JVKost v. 26.7.1957 i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 18,00 €



(Dr. Rolf Hölzl)

[Signature]

10. Unterschrift

8. unter Nr. 546/2004

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

5. in Mainz am 15. Juni 2004

Bestätigt

- 2. ist unterschrieben von Alfred Fuchs
- 3. in seiner Eigenschaft als Notar
- 4. als ist versehen mit dem Dienststempel
Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Diese öffentliche Urkunde

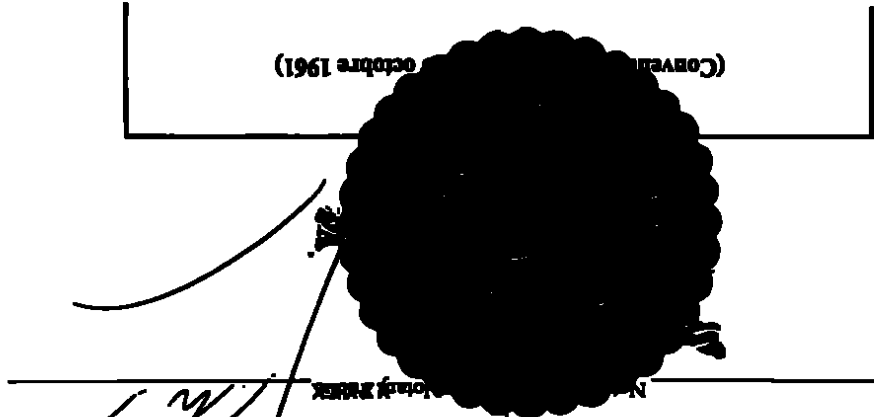
1. Land:

Bundesrepublik Deutschland

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)



AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de 200____
ante mí, Notario Público de _____
compareció (eron) personalmente _____
a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this 14th day of June 2004
before me, a Notary Public of Ingelheim am Rhein
personally appeared Mr. Richard Reichl-----
to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
(made) legal capacity to execute it.

UR.Nr. 1038/2004

156

TRADUCCION OFICIAL No. 10298

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 a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Richard REICHL, domiciliado en Im Hippel 55, 55435 Gau-Algesheim, Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la invención "Nuevos ésteres de ácido fluoreno-carboxílico, procedimientos para su preparación así como su utilización como medicamento" y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

Sigue autenticación notarial (individual) en inglés, de la firma antecedente por el notario de Ingelheim am Rhein, el 14 de junio de 2004 bajo el número 1038/2004.
(hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario Alfred Fuchs - notario de Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Mainz

6. el 15 junio 2004

7. por la Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 548/2004

9. Sello

Tribunal Regional de Mainz

10. Firma

Fdo.: ilegible

(Dr. Rolf Höfel)

COSTAS

Derechos de legalización

Valor: EUROS20.000

JvKostO del 26.7.57

En comb. c. Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 15.08.04

Fdo.: ileg. Secretaria judicial

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

Bogotá, 30 de julio de 2004.

c. 2073

LUZ ARRIAGA DE HERSES
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Hereses
Resolución No.599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Luz Arriaga de
Harber
CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EN ESTA NOTARIA
SANTAFE
03 AGO 2004

NO SE ACHIE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 AUG - 8 P 2:37
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
an 2 min 10
52368
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INCLUIDAS

CAVELIER

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

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Helmut MEISSNER

domiciliado (s) en Hallgartenerstrasse 9
55218 Ingelheim, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y
verdadero(s) inventor(es) de la invención:

Nuevos ésteres de ácidos fluorescentes -
coadyuvantes, procedi múltiples, para su
preparación y como su utilización como
medicamentos

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y
transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la
sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las
leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Helmut MEISSNER

of Hallgartenerstrasse 9
55218 Ingelheim, Germany

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention:

"Novel fluorene carboxylic acid esters, methods for
the production thereof, and use of the same as
pharmaceuticals"

state as well, that assign, without reservations
or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in
conformity with the laws of
GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that
the above mentioned company hereby is
enabled to apply, in its name, for
the corresponding patent in the Republic
of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

Ingelheim June 15. 2004

en/in

Firma

Helmut Meissner

Signature

CAVELIER ABOGADOS
WFOODERE-343

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de _____ de 200 ____
ante mí, Notario Público de _____
compareció (eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que preceda, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this 15th day of June 200 4
before me, a Notary Public of Ingelheim am Rhein
personally appeared Mr. Helmut Meissner---

to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
~~(has)~~ legal capacity to execute it.

Notary Public

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

.....



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/stempel Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erstellung
der Legalisation

Wert: 20.000,00 €

JVKostO v. 28.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 18,00 €

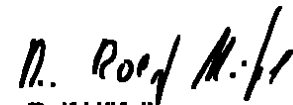
Mainz, 17.06.04


Justizsekretärin z.A.

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 17. Juni 2004
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 558/2004
9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift




(Dr. Rolf Höfel)

161

TRADUCCION OFICIAL No. 10299

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 a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Helmut MEISSNER, domiciliado en Hallgartenerstrasse 9, 55216 Ingelheim, Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la invención "Nuevos ésteres de ácido fluoreno-carboxílico, procedimientos para su preparación así como su utilización como medicamento" y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

Sigue autenticación notarial (Individual) en inglés, de la firma antecedente por el notario de Ingelheim am Rhein, el 15 de junio de 2004 bajo el número 1080/2004.
(hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario Alfred Fuchs - notario de Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Mainz

6. el 17 junio 2004

7. por la Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 558/2004

9. Sello

Tribunal Regional de Mainz

10. Firma

Fdo.: ilegible

(Dr. Rolf Höfel)

COSTAS

Derechos de legalización

Valor: EUROS20.000

JvKostO del 28.7.57

En comb. c. Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 17.08.04

Fdo.: ileg. Secretaria judicial

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

Bogotá, 30 de julio de 2004.

C. 2079

L. Z. AMIAGA L. JESSEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Unjusticia

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

Luz Prieta de

Herber

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR ELLOS EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 2004



NO DE ARJOME
RESPONSABILIDAD DEL FILIO

2004 AUG -3 P 2:37

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

02-2 52369

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION .

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Gerald POHL

domiciliado (s) en Akazienweg 12
88400 Biberach, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y
verdadero(s) inventor(es) de la invención:

~~Novel esteres de acidos Fluoreno-~~
~~Carboxilicos, procedimientos para su~~
~~preparacion así como su obtencion como~~
~~medicamentos~~

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y
transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la
sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las
leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Gerald POHL

of Akazienweg 12
88400 Biberach, Germany

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention:

~~"Novel fluorene carboxylic acid esters, methods for~~
~~the production thereof, and use of the same as~~
~~pharmaceuticals"~~

state as well, that assign, without reservations
or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in
conformity with the laws of
GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that
the above mentioned company hereby is
enabled to apply, in its name, for
the corresponding patent in the Republic
of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

Firma

Signature

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de _____ de 200 ____
ante mí, Notario Público de _____
compareció (eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this ____ day of _____ 200 ____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

Notary Public

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

.....

165

Notariat I Zeppelinring 56, 88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

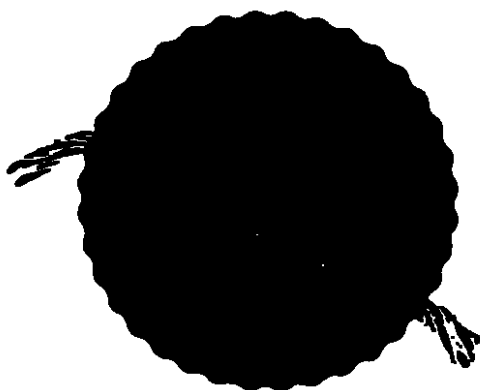
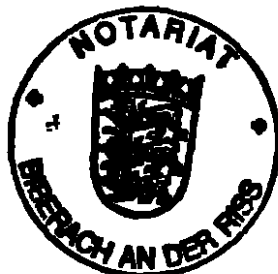
Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Gerald Pohl, Diplom-Chemiker, geb. am 16.05.1963,
wohnhaft in Akazienweg 12, 88400 Biberach,
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 24.06.2004
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar



Apostille	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1 Land	Republik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde	
2 ist unterzeichnet von	Notar Fuchsschwanz
3. In seiner Eigenschaft als	Notar
4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)	Notariats Biberach
Bestätigt	
5. In	Ravensburg
6 am	7. Juli 2004
7. durch	Präsidenten des Landgerichts
8. unter	Dr. G. Pohl - 2271001
9. Siegel/Stempel	10. Unterschrift
	Dr. Steinle



TRADUCCION OFICIAL No. 10296

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 a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Gerald POHL, domiciliado en Akazienweg 12, 88400 Biberach, Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la invención "Nuevos ésteres de ácido fluoreno-carboxílico, procedimientos para su preparación así como su utilización como medicamento" y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

Protocolo notarial I Nr. 356/2004

Notaría I Zeppelingerweg 56, 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el

Señor Dr. Gerald Pohl, Dipl. Químico, nacido el 16.05.1963,
domiciliado en Akazienweg 12, 88400 Biberach, Alemania
- a quien conozco en persona -

Biberach, 24.06.2004

Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz

(sello redondo en tinta)

162

Notario

Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 7 de julio 2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a - 222/04

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

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

Bogotá, 30 de julio de 2004.

c. 2200

LUZ ARRIAGA DE HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Heredia
Resolución No. 599 Minutaria

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

*Rodrigo Arriaga de
Herber*

COINCIDE (II) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
(II) (SILLOS) EN ESTA BOGOTA 3 AGO 2004



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 AUG -31 P 2:36

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

an-juan
652366

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

168 3

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Michael P. PIEPER

domiciliado (s) en Geschwister-Scholl-Str. 45
88400 Biberach, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

NUEVOS Ésteres de ácidos Fluoreno-
CARBOXÍlicos, precursores, para su
PREPARACION ASÍ COMO SU UTILIZACIÓN
COMO MEDICAMENTOS

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Michael P. PIEPER

of Geschwister-Scholl-Str. 45
88400 Biberach, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"Novel fluorene carboxylic acid esters, methods for the production thereof, and use of the same as pharmaceuticals"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

Firma


Signature

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de 200____
ante mí, Notario Público de _____
compareció (eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____ 200____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

Notary Public

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

.....

Notariat I Zeppelinring 56, 88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

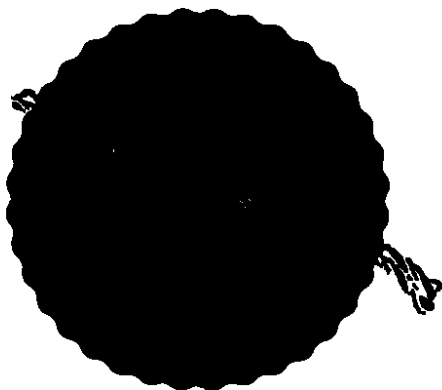
Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Michael-Paul Pieper, geb. am 07.03.1966,
wohnhaft in Geschwister-Scholl-Str. 45, 88400 Biberach,
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 24.06.2004
Notariat Biberach

Fuchschwanz
Notar



Apostille	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1	Land: <u>Republik Deutschland</u>
2	Art: <u>öffentliche Urkunde</u>
3	ist unterschrieben von <u>Notar Fuchschwanz</u>
4	in seiner Eigenschaft als <u>Öffentlicher Notar</u>
5	ist versehen mit dem Siegel/Stempel des <u>Notariats Biberach</u>
Zustimmt	
6	In <u>Biberach</u> am <u>7. Juli 2004</u>
7	durch <u>Stellv. des Landgerichts</u>
8	unter Nr. <u>9100-222/04</u>
9	Siegel
10	Unterschrift <u>[Signature]</u>



J21

TRADUCCION OFICIAL No. 10295

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

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Michael-P. PIEPER, domiciliado en Geschwister-Scholl-Str. 45, 88400 Biberach, Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la Invención "Nuevos ésteres de ácido fluoreno-carboxílico, procedimientos para su preparación así como su utilización como medicamento" y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

Protocolo notarial I Nr. 357/2004

Notaría I Zeppelingerstr. 56. 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el

Señor Dr. Michael-Paul Pieper, nacido el 07.03.1966,
domiciliado en Geschwister-Scholl-Str. 45, 88400 Biberach, Alemania
- a quien conozco en persona -

Biberach, 24.08.2004

Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible

Fuchschwanz

(sello redondo en tinta)

Notario

Notaría - Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

122

APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 7 de julio 2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a - 222/04

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

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

Bogotá, 30 de julio de 2004.

c. 2229

LUZ ARRIAGA DE HONDER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Honder
Resolución No. 509 de 2004

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

Luz Arriaga de
Herber

CONFEZCO LA FIRMA REGISTRADA POR EN ESTA NOTARIA

03 AGO 2004



NO SE APLICA
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 AUG - 3 P 2:36

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAGO DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

en su momento
652365

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CALLE 4ª Nº 72-29
BOGOTÁ - COLOMBIA

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Sabine GERMEYER

of Hugo-Haering-Strasse 4
88400 Biberach, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"Novel fluorine carboxylic acid esters, methods for the production thereof, and use of the same as pharmaceuticals"

state as well, that assign, without reservations
or limitations in favour of _____

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in
conformity with the laws of _____

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

15th day of June, 2004

Figure 1

Sabine GERMEYER

Signature

1/1292 CO

124

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by **JEANNE E. ROGERS**

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

4. in the State of Connecticut for the term of **November 26, 2001 to November 30, 2006**

CERTIFIED

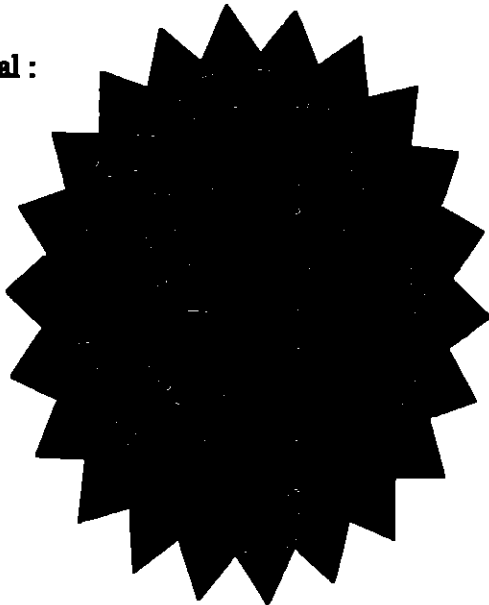
5. at Hartford, Connecticut

6. on **June 28, 2004**

7. by **SUSAN BYSIEWICZ** Secretary of the State of Connecticut

8. Number : **2004-7067**

9. Seal :



10. Signature

Secretary of the State

175

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de _____ de 200 ____
ante mí, Notario Público de _____
compareció (enon) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this 15 day of June 200 4
before me, a Notary Public of the State of Connecticut USA
personally appeared _____

Sabine GERMEYER
to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

Notary Public

Jeanne E. ROGERS
Notary Public
My Commission Expires: Nov. 30, 2008

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

126

TRADUCCIÓN OFICIAL No 28.07/04b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión escrito en inglés y español por medio del cual Sabine GERMEYER, domiciliado en el Hugo-Haering-Stresse 4, 88400 Biberach, Alemania, declara bajo juramento ser único y verdadero inventor de: *Nuevos ésteres de ácidos fluoreno-carboxílicos, procedimientos para su preparación así como su utilización como medicamentos* y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en Colombia.

Dado y firmado el 15 de Junio de 2004 en Ridgefield, Connecticut, Estados Unidos de América.

Firma Ilegible
Sabine GERMEYER

(Anexo) CERTIFICACIÓN NOTARIAL del 15 de Junio de 2004 expedida por un Notario Público del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América certificando la autenticidad de la firma de Sabine GERMEYER en el anterior documento.

Notario Público *Firma ilegible*

Jeanne E. ROGERS
NOTARIO PÚBLICO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

ESTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. ha sido firmado por JEANNE E. ROGERS

3. actuando en calidad de NOTARIO PÚBLICO

4. en el Estado de Connecticut para el período del 26 de noviembre
de 2001 al 30 de noviembre de 2006

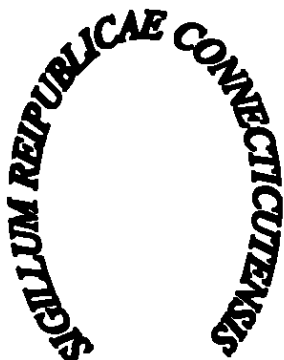
CERTIFICADO

5. en Hartford, Connecticut 6. el 28 de Junio de 2004

7. por SUSAN BYSIEWICZ, Secretario del Estado de Connecticut

8. No. 2004-7067 ✓

9. Sello/estampilla :



10. Firma:

Firma ilegible

Secretario del Estado

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación.

DVZ/ID-5838/WPCL002G/COLO 13736-841-030-4

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

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

Diego Vargas

CON LA FIRMA REGISTRADA POR EN ESTA NOTARIA

03 AGO 2004



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 AGO - 3 P 12:11

Diego Vargas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA DC

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

247488
Diego Vargas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

128

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Georg SPECK

domiciliado (s) en In der Bitz 10
55218 Ingelheim, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y
verdadero(s) inventor(es) de la invención:

Novel esters of fluorene-carboxylic acids,
processes for their preparation and
their use as pharmaceuticals

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y
transfiero(emos), sin limitación, a favor de la
sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las
leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y
que la citada Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Georg SPECK

of In der Bitz 10
55218 Ingelheim, Germany

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention:

"Novel fluorene-carboxylic acid esters, methods for
the production thereof, and use of the same as
pharmaceuticals"

state as well, that assign, without reservations
or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in
conformity with the laws of
GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that
the above mentioned company hereby is
enabled to apply, in its name, for
the corresponding patent in the Republic
of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

Firma

Signature

CAVELIER ABOGADOS
WFODERE-343

129

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de _____ de 200____
ante mí, Notario Público de _____
compareció (eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this ____ day of _____ 200____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

Notary Public

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

Notariat I Zeppelinring 56, 88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

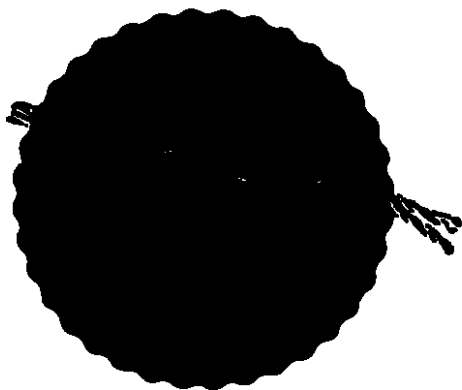
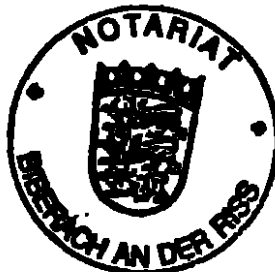
Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Georg Speck, Diplom-Chemiker, geb. am 03.07.1945,
wohnhaft in In der Bitz 10, 55218 Ingelheim am Rhein,
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 24.06.2004
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar



Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2 ist unterschrieben von Notar Fuchsschwanz
3 in seiner Eigenschaft als Notar
4 ist versehen mit dem offiziellen Stempel
des Notariats Biberach

Bestätigt
in Ravensburg am 7. Juli 2004
durch den Präsidenten des Landgerichts
unter Nr. 222/04
u. Stempel: 1981 10. Stempel: Dr. Stöck

181

TRADUCCION OFICIAL No. 10293

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 a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Georg SPECK , domiciliado en In der Bitz, 10, 55218 Ingelheim, Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la invención "Nuevos ésteres de ácido fluoreno-carboxílico, procedimientos para su preparación así como su utilización como medicamento" y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

Protocolo notarial I Nr. 358/2004

Notaría I Zeppelingerstr. 56. 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el

Señor Dr. Georg Speck, Dipl. Químico, nacido el 03.07.1945
domiciliado en In der Bitz 10, 55218 Ingelheim am Rhein
- a quien conozco en persona -

Biberach, 24.08.2004

Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible

Fuchsschwanz

(sello redondo en tinta)

Notario

Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

182

APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchsschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 7 de julio 2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a - 222/04

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

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

Bogotá, 30 de julio de 2004.

C. 2198

LUZ ARRIAGA DE HERSEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Hersen
Resolución No. 1111/03

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

Luz Perriaga de Herber

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

SANTAFE DE BOGOTA, 03 AGO 2004



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 AUG - 3 P 2:36

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

de 2 mm. en 2

52364

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES 1557/11.5

CAVELIER

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

CESION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

Gerd MORSCHHAEUSER

domiciliado (s) en Rissegger Steige 97
88400 Biberach, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

Novel estereoisómeros de fluoreno-carboxilatos,
procedimientos para su preparación así
como su utilización como medicamentos

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(emos), sin limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

ALEMANIA

domiciliada en 55216 Ingelheim,
Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Gerd MORSCHHAEUSER

of Rissegger Steige 97
88400 Biberach, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

"Novel fluorene carboxylic acid esters, methods for the production thereof, and use of the same as pharmaceuticals"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
GERMANY

domiciled in 55216 Ingelheim,
Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

Firma

Signature

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de _____ de 200 ____
ante mí, Notario Público de _____
compareció (eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this ____ day of _____ 200 ____
before me, a Notary Public of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who has
(have) legal capacity to execute it.

Notary Public

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document

2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature
.....

185

Notariat I Zeppelinring 56, 88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

Unterschriftsbeglaubigung:

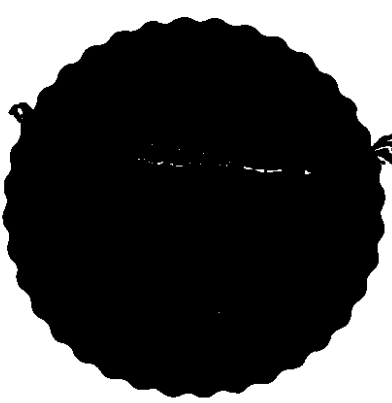
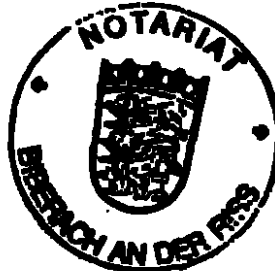
Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Gerd Morschhäuser, Chemielaborant, geb. am 23.09.1966,
wohnhaft in Rißegger Steige 97, 88400 Biberach,
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 24.06.2004
Notariat Biberach

Fuchsschwanz
Notar



Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2 ist unterschrieben von Notar Gerd Morschhäuser
3 in seiner Eigenschaft als öffentlicher Notar
4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
des (der) Notariats Biberach

5 in Ravensburg am 2. Juli 2004
7 durch den Präsidenten des Landgerichts
8 unter Nr. 410a-222/04
9 Siegel Landgericht Ravensburg 10 unterschrieben Dr. Steinle

186
TRADUCCION OFICIAL No. 10294

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 a continuación de un documento de Ceslón, escrito en español e inglés, por medio del cual Gerd MORSCHHAEUSER, domiciliado en Rissegger Steige 97, 88400 Biberach, Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la invención "Nuevos ésteres de ácido fluoreno-carboxílico, procedimientos para su preparación así como su utilización como medicamento" y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

Protocolo notarial I Nr. 359/2004

Notaría I Zeppelinring 56. 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-80

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el

Señor Gerd Morschhaeuser, ayudante de laboratorio, nacido el 23.09.1966
domiciliado en Rissegger Steige 97, 88400 Biberach,
- a quien conozco en persona -

Biberach, 24.08.2004

Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible

Fuchschwanz

(sello redondo en tinta)

Notario

Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

187

APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Fuchschwanz

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 7 de julio 2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a - 222/04

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg

Fdo.: ilegible

Dr. Steinle

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

Bogotá, 30 de julio de 2004.

c. 2221

LIZ ARRIAGA DE HERBES
TRADUCCION Y INTERPRETE OFICIAL
Liz Arriaga de Herbes
Resolución No.598 Minjusticia

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
MI OFICIO EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE ... 03 AGO 2004

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 AUG -31 P

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

que aparece en

52363

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES

188
189

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04073735 00000000 Folios: 189
Fecha (AMB): 2004-08-04 17:01:15
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MPCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 55,421
FECHA : JULIO 13 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23490001	13/07/2004	34,837,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 13736-841-030-4

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

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

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica o 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:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04075735 00000000

Folios: 189

Fecha (AMD): 2004-08-04 17:01:15

Trámite : 011 ACT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Fecha:

2020
Bogotá DC

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

REFERENCIA:	Radicación No.	04-75735
	Solicitud Internacional	PCT/EP03/00534
	Fecha inicio fase nacional	31-08-2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1446
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

6-8 SET. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202047