



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-19918

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

METANOSULFONATO DEL ESTER DEL ACIDO 3-"2-(4-(HEXILOXI-CARBONILAMINO

IMINO-METIL)-FENILAMINO)-METIL)-1-METIL-1H-BENCI-MIDAZOL-5-CARBONIL-

PIRIDIN-2-IL-AMINO)-PROPIONICO Y SU UTILIZACION COMO MEDICAMENTO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D401/12, A61K31/4439, A61P3/02.

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

(24)


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06019916 00000000

Folios: 431

Fecha (AMD): 2006-02-20 17:21:35

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 29-03-2006
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de Alemania.

 Dirección: **Binger Strasse 173
Ingelheim am Rhein 55216
República Federal de Alemania**

 Domicilio: **Ingelheim am Rhein
República Federal de Alemania**
IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@camvp.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**
IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

 Número **438.019** T.P **31.929**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Rainer SOBOTTA**
Ludwig-Richter-Str. 6
Ingelheim 55216,
República Federal de Alemania

 3. **Rolf SCHMID**
Talstrasse 37
Baltringen 88487
República Federal de Alemania

 2. **Peter SIEGER**
Klingenacker 7
Mittelbiberach 88441
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. **PCT/EP2004/009432**

 Fecha: **24 de agosto de 2004**

 Publicación Internacional No. **WO 2005/028468 A1**

 Fecha: **31 de marzo de 2005**

6

Título (54)

**METANOSULFONATO DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3-(12-IT4-(HEXILOXI-CARBONILAMINO-IMINO-
METIL)-FENILAMINO)-METIL-1-METIL-1H-BENZIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO-
PROPIÓNICO Y SU UTILIZACIÓN COMO MEDICAMENTO**

7

Clasificación Internacional (51) CO7D 401/12, A61K 3/4439, A61P 3/02

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

 SI ☒ NO ☐
DE
29 de agosto de 2003
103 39 862.7

9

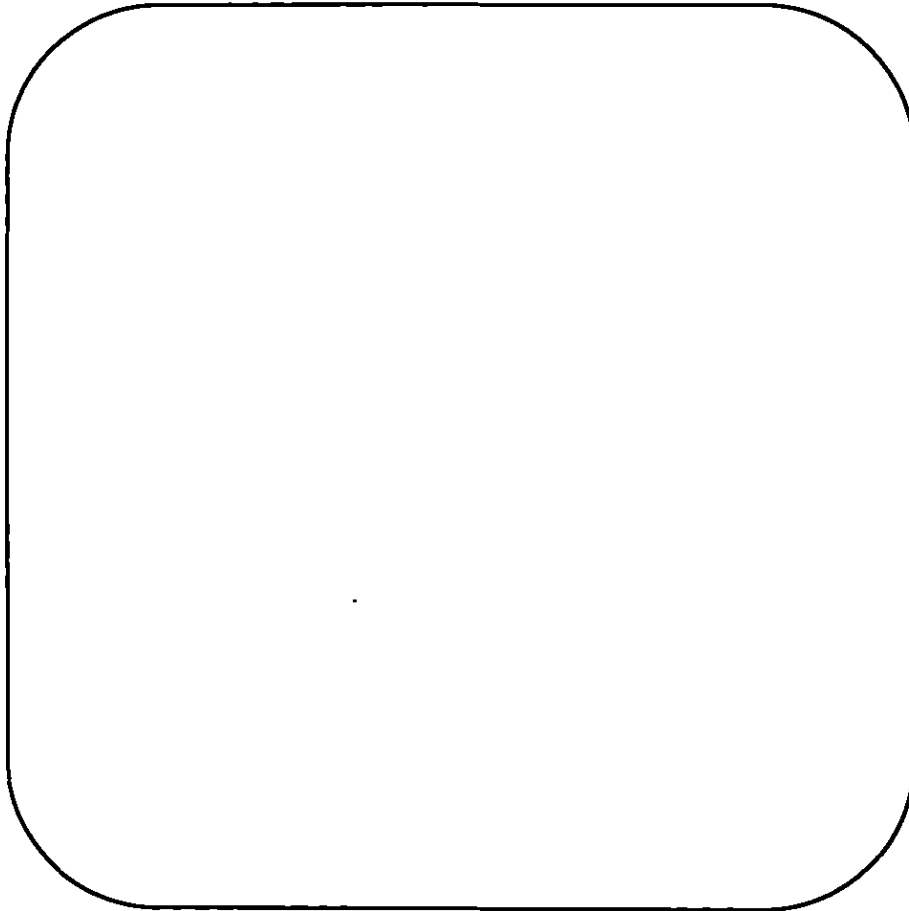
Comprobante de pago No.: 06-14.049
Fecha: 20 de febrero de 2006

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ 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 acredita 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/028468 A1**

Descripción:

Páginas 16 en el idioma original

Páginas 18 en español

Reivindicaciones: Número (s) 14

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
4. ☒ **Extracto de publicación.**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg ----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDON y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

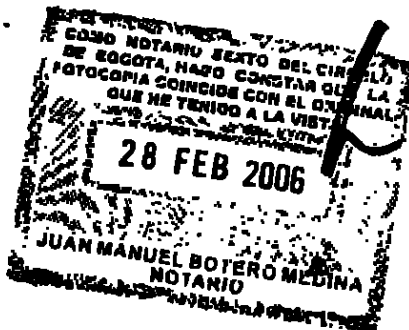
Munich, 18 de Diciembre de 1995

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$	6.-
Fondo Rotatorio	US \$	100.-
Tasa consular	US \$ 1 x DM	1,60 = DM 169.60

PAGADO



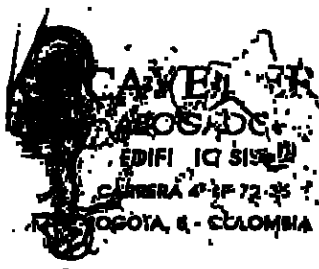


MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
[Signature]
SECRETARIO DE ESTADO
ASUNTO: ASUNTOS INMIGRACIONALES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
MBO ENE - 11 A 11:44
OFICINA DE LEGALIZACIONES
ANIAFF DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEATO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 FEB 2006
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

LUZ AGUIRRE
INSTRUCION 2
1-2045133-1027
Bogotá, 28 de Feb. de 2006



For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY 9255 0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, 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 promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative-appeal, judicial, as well as before Arbitration Courts, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, 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, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

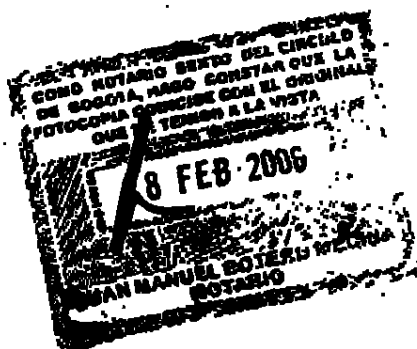
BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH
In/en ppa. ppa.
Dr. Dieter Laudien Dr. Gerhard Huber
Signature Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate, on the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

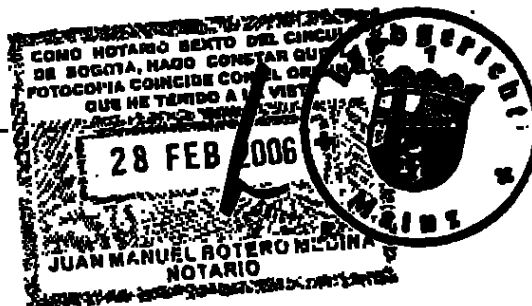
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün


Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Harris Paul Tüttenberg)

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

(Wert: DM 5.000,-)

JVKostO. v. 28.7.1957

BGBI. I S. 881

DM 20,-

Mainz, den 11. DEZ. 1995

7

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

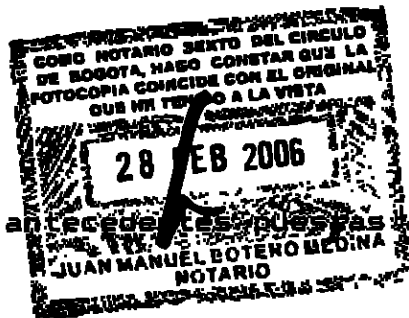
(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
TRANSCRIPTORA
Vasellón No. 509 Minutías

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 y

Certifico la autenticidad de las firmas antece de las que pas ante mí por los señores:



1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,

2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

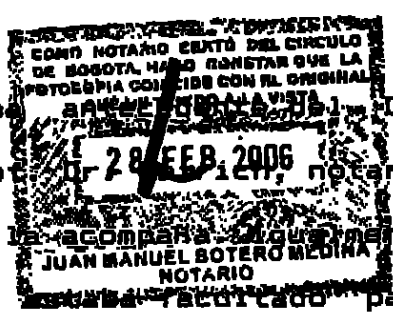
del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que se certifica que el mencionado notario está facultado para realizar ese acto oficial.



Mainz, trece de diciembre de mil novecientos noventa y cinco

LUZ AMPLIADA DE 100 WATT
REDUCCION DE 100 WATT
Resolución No. 599 Ministerial

3741WAZ 01 00ADRA03 OTX32 DIRATON DM02
30 15. 11 380 RAT2H03 03AH AT0208 30
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostQ del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 10 de 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAS 8 4565 2888
RADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
Juan Manuel
C. G. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA
09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL FIRMANTE
14 ENE 10 A 11:33
ANTE LAS INSPECCIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
801911
CUYA FIRMADA
CONCORDA CON
LA FOTOCOPIA
DEL DOCUMENTO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 FEB 2006
JUAN MANUEL NOTERO MEDINA
NOTARIO

1
TELEFAX: (57) (1) 3629830
TELEX: 43479 CAVE CO
(2317407375 CAVE. OC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

10
CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER
NOTARIO

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

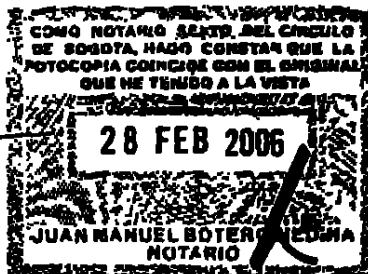
quien(es) exhibió(aron) la(s)

2877924
438014

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

Señalado



Emilio Ferrer



CAVELIER

374

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

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Rainer SOBOTTA
2. Peter SIEGER
3. Rolf SCHMID

Domiciliado(s)

en

1. Ludwig-Richter-Str. 6, 55218 Ingelheim, Alemania
2. Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania
3. Talstr. 37, 88487 Baltringen, Alemania

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

~~Metasulfonato del éster etílico del ácido~~
~~3-[(2-[(4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)~~
~~-fenilamino]-metil)-1-metil-1H-benzimidazol-5-~~
~~carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y su~~
declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), sin
limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania

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

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Rainer SOBOTTA
2. Peter SIEGER
3. Rolf SCHMID

of

1. Ludwig-Richter-Str. 6, 55218 Ingelheim, Germany
2. Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Germany
3. Talstr. 37, 88487 Baltringen, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"3-[(2-[(4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-
phenylamino)-methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-
carbonyl)-pyridine-2-yl-amino]-propionic acid ethyl ester
Methane sulfonate and use thereof as a medicament "

utilización como medicamento
state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of Boehringer Ingelheim International GmbH

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

domiciled in Binger Strasse 173, 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 invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this Dec 08. 2005

en/in

Ingelheim am Rhein
R

Firma/Signature

Rainer Sobotta
Rainer SOBOTTA

Peter SIEGER

Rolf SCHMID

UR.Nr. 2532/2005

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

On this 08th day of December
200 5 before me, a ~~Notary Public~~ Administrator
of the Notary in Ingelheim

compareció(eron) personalmente _____

personally appeared Mr. Rainer Sobotta-----

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

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.

NOTARIO PÚBLICO-~~NOTARY PUBLIC~~



Notary junior judge
Daniela Seltenreich
Administrator of the
Notary's Office for the Notary
Alfred Fuchs in
Ingelheim

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
-

TRADUCCION OFICIAL No. 11137

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 los señores

1. Rainer SOBOTTA
2. Peter SIEGER
3. Rolf SCHMID

domiciliado(s)

1. Ludwig-Richter-Str. 6, 55216 Ingelheim, Alemania
2. Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania
3. Talstr. 37, 88487 Baltringen, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

„Metanosulfonato del éster etílico del ácido

3-[(2-[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil] -1-metil-H-benci-midazol-5-carbonil) -piridin-2-il-amino] -propiónico y su utilización como medicamento“

y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 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 del señor Sobotta. Dado y firmado en Ingelheim am Rhein, el 08 de diciembre de 2005

Luz ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
 Resolución No.599 Minjusticia

4

Sigue certificación notarial (individuo) en ingles firmada el 08 de diciembre de 2005 por la notario junior, juez Daniela Seltenreich, suplente del notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs.
Hilo y oblea notarial.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certificado

- 5. en Mainz
- 7. por el Presidente del Tribunal Regional
- 8. bajo el No. 1440/2005
- 9. Sello
Tribunal Regional de Mainz
(sello redondo No. 15)

- 6. el 12 de diciembre 2005
- 10. Firma
Fdo.: ilegible
(Willi Kestel)

Costas
Derechos de legalización
Valor: 20.000,00 €
JVKostO del 26.7.1957 en
combinación con Art. 45 KostO
Derechos: 18.00 €
Mainz, 15.06.05
Fdo.: firma ilegible
Secretaría judicial z.A.

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

Bogotá, 23 de enero de 2006.
C.2072

LIZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.569 Mijusticia

92 24 P 23 36

THE

**MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

498222
Amag
COTA FIONA APARECE EN
CONCEPCION DESPUES DE
LAS FURBERIES MONTAÑAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BUENOS AIRES, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRM(A)S DE

DETODA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

USE FOR

24 ENE 2006



CAVELIER

AB GADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-38
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

374

Case 1-1557
-1-

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Rainer SOBOTTA
2. Peter SIEGER
3. Rolf SCHMID

Domiciliado(s)

en

1. Ludwig-Richter-Str. 6, 55218 Ingelheim, Alemania
2. Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania
3. Talstr. 37, 88487 Baltringen, Alemania

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

Metanosulfonato del éster etílico del ácido
3- [(2- ([4- (hexiloxi-carbonilamino-imino-
metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino)-
propiónico y su utilización como medicamento
declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature

Rainer SOBOTTA

Peter SIEGER

Rolf SCHMID

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Rainer SOBOTTA
2. Peter SIEGER
3. Rolf SCHMID

of

1. Ludwig-Richter-Str. 6, 55218 Ingelheim, Germany
2. Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Germany
3. Talstr. 37, 88487 Baltringen, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"3-[(2-[(4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-
phenylamino)-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-
carbonyl)-pyridine-2-yl-amino]-propionic acid ethyl ester
Methane sulfonate and use thereof as a medicament "

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of **Boehringer Ingelheim International GmbH**

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

domiciled in Binger Strasse 173, 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 invention, in the Republic of Colombia

CERTIFICACIÓN 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 procede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (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.

NOTARIO PÚBLICO-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
-
-



Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

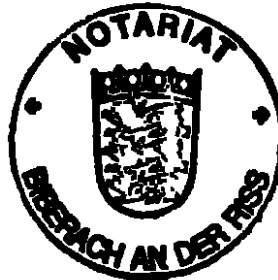
1. **Herrn Dr. Peter Sieger,**
geboren am 09.09.1963,
wohnhaft in 88441 Mittelblberach, Klingenäcker 7,

- ausgewiesen durch Reisepass -
2. **Herrn Rolf Schmid,**
geboren am 10.08.1963,
wohnhaft in 88487 Mietingen, Ortsteil Baltringen, Talstraße 37,

- ausgewiesen durch Personalausweis -

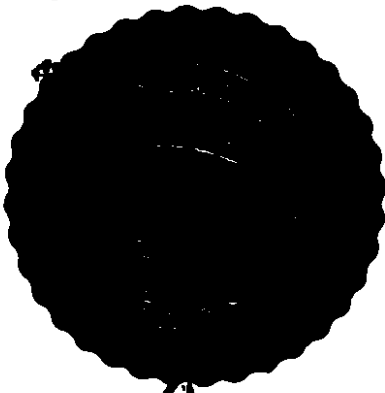
beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 22.12.2005



Amtsverwalter

(Groß)



Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von
Notarvertreter Groß

3. in seiner/ihrer Eigenschaft als
öffentlicher Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel / Stempel des
Notars Gberach

.....

Bestätigt

6. in Ravensburg 8 am 27.12.05

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 910 a - 626105

9. Siegel / Stempel 10. Unterschrift
Dr. Stöck

TRADUCCION OFICIAL No. 11138

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 los señores

4. Rainer SOBOTTA
5. Peter SIEGER
6. Rolf SCHMID

domiciliado(s)

4. Ludwig-Richter-Str. 8, 55218 Ingelheim, Alemania
5. Klingenaecker 7, 88441 Mittelhäusern, Alemania
6. Talstr. 37, 88487 Baltringen, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

„Metanosulfonato del éster etílico del ácido

3-[(2-[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil) -1-metil-H-benzimidazol-5-carbonil) -piridin-2-il-amino] -propiónico y su utilización como medicamento“

y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55218 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 dos firmas ilegibles de los señores Sieger y Schmid.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

Protocolo notarial I UR Nr. 630/2005

1UZ 159 / 2005

Notaría I Biberach a.d. Riß Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-80

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

**1. Dr. Peter Sieger, nacido el 09.09.1963
domiciliado en 88441 Mittelbiberach, Klengenacker 7,**

- identificado con su pasaporte -

**2. Rolf Schmied, nacido el 10.08.1963
domiciliado en 88487 Mietingen, Ortsteil Baltringen, Talstraße 37**

- identificado con su cédula de ciudadanía -

Biberach a.d. Riß, 22.12.2005

(sello redondo)

Notaría – Biberach a.d. Riß

Administrador

Fdo.: firma ilegible

(Groß)

(Hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario suplente Groß

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello oficial de la notaría de Biberach an der Riss

LIZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

Certificado

5. en Ravensburg
6. el 27.12.05
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No 910 a – 626/05
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, 23 de enero de 2005
C. 2183

LUZ ARRIAGA DE HERRERA
TRADUCTORA E INTERPRETE JURASADA
Resolución No.699 Mijusticia

SECRETARIA DE JUSTICIA
BOGOTA

2005 01 23

SECRETARIA DE JUSTICIA
BOGOTA

SECRETARIA DE JUSTICIA
BOGOTA

2005 01 23

SECRETARIA DE JUSTICIA
BOGOTA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

408222

P. A. Aguirre
DADA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ
EL 24 DE ENERO DE 2006
LAS FIRMAS DE LOS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 ENE 24 P 12 36

P. A. Aguirre
DADA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ
EL 24 DE ENERO DE 2006
LAS FIRMAS DE LOS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE
BOGOTÁ HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
P. A. Aguirre
CON LA FIRMA RECONOCIDA POR
LOS EN ESTA NOTARÍA
SANTA FE DE BOGOTÁ
24 ENE 2006



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. März 2005 (31.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/028468 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 401/12,
A61K 31/4439, A61P 7/02

MITTELBIBERACH (DE). SCHMID, Rolf [DE/DE];
Talstrasse 37, 88487 BALTRINGEN (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009432

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173,
55216 INGELHEIM (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. August 2004 (24.08.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 39 862.7 29. August 2003 (29.08.2003) DE

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AU, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY,
CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW): BOEHRINGER
INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE];
Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

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

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 INGELHEIM (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SOBOTTA, Rainer
[DE/DE]; Ludwig-Richter-Str. 6, 55218 INGELHEIM
(DE). SIEGER, Peter [DE/DE]; Klingenkicker 7, 88441

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

(54) Title: 3-[(2-[[4-(HEXYLOXYCARBONYLAMINO-IMINO-METHYL)-PHENYLAMINO]-METHYL]-1-METHYL-1H-
BENZIMIDAZOL-5-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL-AMINO]-PROPIONIC ACID ETHYL ESTER METHANE
SULPHONATE AND USE THEREOF AS A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: 3-[(2-[[4-(HEXYLOXYCARBONYLAMINO-IMINO-METHYL)-PHENYLAMINO]-METHYL]-1-ME-
THYL-1H-BENZIMIDAZOL-5-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL-AMINO]-PROPIONSÄURE-ETHYLESTER -METHANSUL-
FONAT UND DESSEN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to the compound 3-[(2-[[4-(hexyloxy carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-
methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridine-2-yl-amino]-propionic acid-ethyl ester methane sulphonate in crystal modifications
I and II and also as a hemihydrate in addition to the use thereof as a medicament.

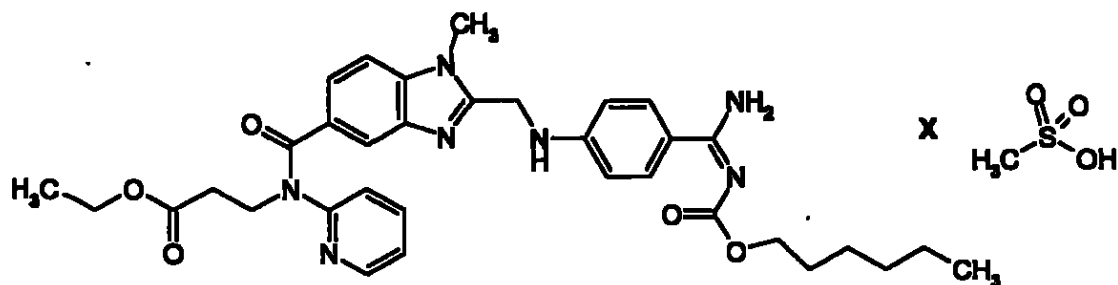
(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung 3-[(2-[[4-(Hexyloxy carbonylamino-imino-
methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethyl ester - Methansul-
fonat in den Kristallmodifikationen I und II sowie als Hemihydrat und deren Verwendung als Arzneimittel.

WO 2005/028468 A1

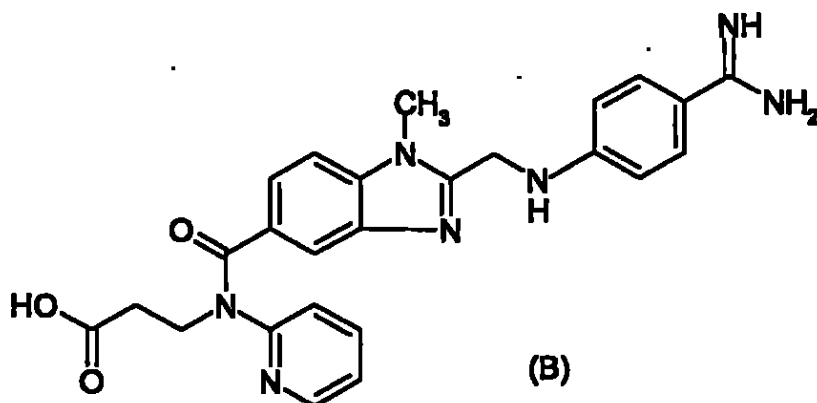
3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester - Methansulfonat und dessen Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester - Methansulfonat der Formel A und deren Verwendung als Arzneimittel.

Formel A:



Die Base der Verbindung der Formel A ist bereits aus der WO 98/37075, in der Verbindungen mit einer Thrombin-hemmenden und die Thrombinzeit verlängernden Wirkung offenbart werden, unter dem Namen 1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-amino-methyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid bekannt. Bei der Verbindung der Formel I handelt es sich um ein Doppel-Prodrug der Verbindung



d.h. die Verbindung der Formel A (BIBR 1048 MS) wird erst im Körper in die eigentlich wirksame Verbindung, nämlich die Verbindung der Formel B, umgewandelt. Hauptindikationsgebiete der Verbindung der chemischen Formel A sind die postoperative Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und die Prophylaxe von Schlaganfällen.

Die vorstehend genannten pharmakologisch wertvollen Eigenschaften der im Stand der Technik offenbarten disubstituierten bicyclischen Heterocyden stellen die Grundvoraussetzung für eine wirksame Verwendung der Verbindungen als Arzneimittel dar. Ein Wirkstoff muß allerdings noch weiteren Anforderungen gerecht werden, um als Arzneimittel zum Einsatz gelangen zu können. Diese Parameter sind zu einem großen Teil mit der physikochemischen Beschaffenheit des Wirkstoffs verbunden.

Ohne Einschränkung darauf sind Beispiele dieser Parameter die Wirkstabilität des Ausgangsstoffes unter verschiedenen Umgebungsbedingungen, die Stabilität im Verlauf der Herstellung der pharmazeutischen Formulierung sowie die Stabilität in den Endzusammensetzungen des Arzneimittels. Der zur Herstellung der Arzneimittelzusammensetzungen verwendete Arzneiwirkstoff sollte daher eine hohe Stabilität aufweisen, die auch unter verschiedenen Umgebungsbedingungen gewährleistet sein muß. Dies ist zwingend erforderlich, um zu verhindern, dass Arzneimittelzusammensetzungen Verwendung finden, in denen neben tatsächlichem Wirkstoff beispielsweise Abbauprodukte desselben enthalten sind. In einem solchen Fall könnte ein in pharmazeutischen Formulierungen vorgefundener Gehalt an Wirkstoff niedriger sein als spezifiziert.

Die Absorption von Feuchtigkeit vermindert den Gehalt an Arzneiwirkstoff wegen der durch die Wasseraufnahme verursachten Gewichtszunahme. Zur Aufnahme von Feuchtigkeit neigende Arzneimittel müssen während der Lagerung vor Feuchtigkeit geschützt werden, beispielsweise durch Zusatz von geeigneten Trockenmitteln oder durch Lagerung des Arzneimittels in einer vor Feuchtigkeit geschützten Umgebung. Zudem kann die Aufnahme von Feuchtigkeit den Gehalt an Arzneiwirkstoff während der Herstellung vermindern, wenn das Arzneimittel der Umgebung ohne jeglichen Schutz vor Feuchtigkeit ausgesetzt wird. Vorzugsweise sollte ein Arzneiwirkstoff daher nur in geringem Maße hygroskopisch sein.

Da die Kristallmodifikation eines Wirkstoffs für den reproduzierbaren Wirkstoffgehalt einer Darreichungsform von Bedeutung ist, besteht die Notwendigkeit, eventuell existierenden Polymorphismus eines kristallin vorliegenden Wirkstoffs bestmöglich aufzuklären. Sofern verschiedene polymorphe Modifikationen eines Wirkstoffs auftreten, sollte gewährleistet sein, dass sich die kristalline Modifikation der Substanz in der späteren Arzneimittelzubereitung nicht verändert. Andernfalls könnte dies die reproduzierbare Wirksamkeit des Medikaments nachteilig beeinflussen. Bevorzugt sind vor diesem Hintergrund Wirkstoffe, die nur durch geringen Polymorphismus gekennzeichnet sind.

Ein weiteres Kriterium, welches je nach Wahl der Formulierung oder nach Wahl des Herstellungsverfahrens der Formulierung von unter Umständen herausragender Bedeutung ist, ist die Löslichkeit des Wirkstoffs. Werden beispielsweise Arzneimittel-lösungen (etwa für Infusionen) bereitgestellt, so ist eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs in physiologisch verträglichen Lösemitteln unverzichtbar. Auch für oral zu applizierende Arzneimittel ist eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs von großer Wichtigkeit.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Arzneimittelwirkstoff bereitzustellen, der nicht nur durch eine hohe pharmakologische Wirksamkeit gekennzeichnet ist, sondern ferner den vorstehend genannten physikochemischen Anforderungen bestmöglich gerecht wird.

25 Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die vorstehend genannte Aufgabe wird durch das Salz 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonat der Formel A gelöst.

30

Überraschend wurde nämlich gefunden, dass nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren die Kristallmodifikation I und nach den in den Beispielen 2 bis 4 beschriebenen Verfahren die Kristallmodifikation II dieses Salzes jeweils selektiv und einheitlich hergestellt werden können.

Darüberhinaus kann unter bestimmten Synthesebedingungen, wie sie beispielsweise in Beispiel 5 beschrieben sind, eine Hydratform erhalten werden, deren Wassergehalt auf ein Hemihydrat schließen läßt.

5

Für die Arzneimittelanwendung ist es erforderlich, dass der darin enthaltene Wirkstoff in einer einheitlichen Kristallmodifikation vorliegt, damit eine zuverlässige Bioverfügbarkeit gewährleistet ist.

10 Das erfindungsgemäße Methansulfonat zeichnet sich in allen drei Kristallmodifikationen durch gute Kristallinität und eine geringe Amorphisierung beim Vermahlen und Verpressen aus. Es ist zudem in allen drei Kristallmodifikationen nicht hygroskopisch und in physiologisch verträglichen sauren wässrigen Medien sehr gut löslich.

15 Die kristallinen Formen des erfindungsgemäßen Methansulfonats der Verbindung 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester sind gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{mp.}} = 180 \pm 3^\circ\text{C}$ (Form I), $T_{\text{mp.}} = 190 \pm 3^\circ\text{C}$ (Form II) bzw. $T_{\text{mp.}} = 120 \pm 5^\circ\text{C}$ (Hemihydrat) (bestimmt über DSC = Differential Scanning Calorimetry; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: $10^\circ\text{C}/\text{min}$). Die
20 aufgeführten Werte wurden mittels eines DSC 821[®] der Firma Mettler Toledo ermittelt.

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die drei oben erwähnten polymorphen Formen des Salzes 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester - Methansulfonat, bevorzugt in kristalliner Form,
25 gekennzeichnet durch Schmelzpunkte von $T_{\text{mp.}} = 180 \pm 3^\circ\text{C}$, $T_{\text{mp.}} = 190 \pm 3^\circ\text{C}$ bzw. $T_{\text{mp.}} = 120 \pm 5^\circ\text{C}$ (bestimmt über DSC; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: $10^\circ\text{C}/\text{min}$). Bevorzugt ist Polymorph I mit einem Schmelzpunkt von $T_{\text{mp.}} = 180 \pm 3^\circ\text{C}$.
30

Ein weiterer Erfindungsgegenstand sind die Verfahren zur selektiven Herstellung der drei polymorphen Formen sowie die nach diesen Verfahren erhältlichen Modifikationen.

Erfindungsgemäß erhält man BIBR 1048 MS Polymorph I, indem man

- 5 a) eine Lösung von BIBR 1048 Base in Aceton bei einer Temperatur von ca. 30 °C bis 36 °C langsam mit einer Lösung von einem geringen Unterschuß (beispielsweise 0,98 Äquivalente) Methansulfonsäure in Aceton versetzt,
- b) bei einer Temperatur von ca. 26 °C bis 33 °C etwa 1 Stunde nachrührt,
- c) auf ca. 17 °C bis 23 °C abkühlt und weitere 40 bis 80 Minuten lang bei dieser Temperatur nachrührt,
- d) die ausgefallenen Kristalle von BIBR 1048 MS Form I absaugt und
- 10 e) das so erhaltene Produkt mindestens 4 Stunden bei maximal 50 °C im Vakuum trocknet.

Erfindungsgemäß erhält man BIBR 1048 MS Polymorph II, indem man

- 15 a) eine Lösung von BIBR 1048 Base in Aceton bei einer Temperatur von ca. 40 °C bis 46 °C langsam mit einer Lösung von einem geringen Unterschuß (beispielsweise 0,98 Äquivalente) Methansulfonsäure in Aceton versetzt,
- b) gegebenenfalls mit BIBR 1048 Polymorph II Kristallen animpft,
- c) bei einer Temperatur von ca. 40 °C bis 46 °C etwa 1 Stunde nachrührt,
- 20 d) auf ca. 17 °C bis 23 °C abkühlt und weitere 40 bis 80 Minuten lang bei dieser Temperatur nachrührt,
- e) die ausgefallenen Kristalle von BIBR 1048 MS Form II absaugt und
- f) das so erhaltene Produkt mindestens 4 Stunden bei maximal 50 °C im Vakuum trocknet;

25

oder indem man

- a) eine Suspension von BIBR 1048 MS Polymorph I in Aceton unter Rühren ca. 4 Stunden lang auf 45 °C bis 50 °C erwärmt,
- 30 b) gegebenenfalls i) mit BIBR 1048 Polymorph II Kristallen animpft, oder ii) mit BIBR 1048 Polymorph II Kristallen animpft und zusätzlich eine geringe Menge BIBR 1048 Base zugibt,
- c) dann auf ca. 15 °C abkühlt,
- d) die ausgefallenen Kristalle von BIBR 1048 MS Form II absaugt und

- e) das so erhaltene Produkt mindestens 4 Stunden bei maximal 50 °C im Vakuum trocknet;

oder indem man

5

- a) BIBR 1048 MS Polymorph I in Aceton vorlegt und
b) gegebenenfalls i) mit einer geringen Menge BIBR 1048 Polymorph II animpft, oder
ii) mit BIBR 1048 Polymorph II Kristallen animpft und
10 zusätzlich eine geringe Menge BIBR 1048 Base zugibt,
c) die so erhaltene Mischung unter Rühren mindestens eine Stunde lang auf 40 °C bis 46 °C erwärmt,
d) dann auf ca. 17 °C bis 23 °C abkühlt und weitere 40 bis 80 Minuten lang bei dieser Temperatur nachrührt,
15 e) die ausgefallenen Kristalle von BIBR 1048 MS Form II abtrennt und
f) das so erhaltene Produkt mindestens 4 Stunden bei maximal 50 °C im Vakuum trocknet.

Erfindungsgemäß erhält man BIBR 1048 MS Hemihydrat, indem man

20

- a) eine Lösung von BIBR 1048 Base in einer Mischung aus 90%-igem wässrigen Ethanol und Essigsäureethylester im Volumen-Verhältnis von ca. 2:5 bei einer Temperatur von ca. 35 °C bis 40 °C langsam mit einer Lösung von einem Äquivalent Methansulfonsäure in Essigsäureethylester versetzt,
25 b) gegebenenfalls bei Beginn der Auskristallisation des Produkts weiteren Essigsäureethylester zu Verdünnung zugibt,
c) noch ca. 30 Minuten lang bei ca. 35 °C bis 40 °C rührt,
d) dann weitere 30 Minuten lang bei Raumtemperatur rührt,
e) den Niederschlag aus BIBR 1048 MS Hemihydrat absaugt und
30 f) bei ca. 40 °C im Umluft-Trockenschrank trocknet.

Die erfindungsgemäßen kristallinen Formen des 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonats wurden mittels Röntgenpulver-

beugung näher untersucht. Die erhaltenen Diagramme sind in Figur 1 dargestellt.

Die nachstehenden Tabellen 1 bis 3 führen die bei dieser Analyse erhaltenen Daten auf:

5

Tabelle 1: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normiert) des 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonats (Form I)

2 θ	d-spacing	Intensität (%)
4,4	20,1	100
8,94	9,90	5
9,23	9,57	4
9,55	9,28	4
10,55	8,38	2
10,95	8,08	11
12,73	6,95	1
13,46	6,57	7
13,95	6,34	3
14,26	6,21	2
15,17	5,84	1
15,93	5,56	1
16,46	5,38	1
17,66	5,02	8
18,07	4,91	13
18,60	4,77	2
19,89	4,46	6

2θ [°]	Reflexwert [A]	Intensität [%]
20,28	4,38	2
20,54	4,32	2
21,12	4,20	4
22,06	4,03	8
22,85	3,89	6
24,12	3,69	1
25,10	3,54	3
25,99	3,43	1
26,52	3,36	2
26,83	3,32	2
27,16	3,28	1
27,64	3,22	2
28,09	3,17	2
29,08	3,07	1
29,26	3,05	1
29,94	2,98	1
31,88	2,80	1
34,37	2,61	1
36,21	2,48	1
38,26	2,35	1
39,47	2,28	1
39,98	2,25	1

Tabelle 2: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normiert) des 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonats (Form II)

2 θ [°]	d _{hkl} -Wert [Å]	Intensität [%]
4,3	20,4	100
8,72	10,1	3
9,88	9,13	1
11,15	7,93	1
12,42	7,12	2
13,59	6,51	1
13,95	6,34	1
15,11	5,86	1
15,97	5,55	1
16,52	5,36	1
17,45	5,08	1
17,86	4,96	2
18,45	4,81	1
19,22	4,61	2
19,89	4,46	2
21,46	4,14	2
21,98	4,04	1
22,48	3,95	1
23,75	3,74	1
25,29	3,52	1
28,17	3,17	1
28,59	3,12	1

Tabelle 3: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normiert) des 3-[(2-[[4-(Hexyloxy-carbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonats (Hemihydrat)

2 θ [°]	d-Wert [Å]	Intensität [%]
3,9	22,8	100
4,4	20,1	10
5,64	15,7	2
7,57	11,8	16
8,25	10,7	17
8,77	10,1	12
9,34	9,46	7
10,69	8,27	13
11,33	7,80	3
11,66	7,58	1
11,96	7,39	1
13,04	6,78	3
14,54	6,09	11
15,16	5,84	1
16,56	5,35	13
17,27	5,13	6
17,78	4,98	12
18,75	4,73	1
19,41	4,57	3
19,95	4,45	24
20,38	4,35	4

2 θ [°]	Intensität [a.u.]	Intensität [%]
20,84	4,26	4
21,21	4,19	12
22,22	4,00	6
22,46	3,96	5
23,05	3,85	3
23,40	3,80	4
23,85	3,73	12
24,44	3,64	7
25,30	3,52	1
25,63	3,47	1
26,22	3,40	2
26,52	3,36	3
27,06	3,29	1
27,45	3,25	2
29,27	3,05	3
30,78	2,90	2
32,32	2,77	2
32,59	2,75	2
34,31	2,61	1
34,91	2,57	1
36,04	2,49	1
37,00	2,43	1
37,84	2,38	1
38,13	2,36	1

In den voranstehenden Tabellen 1 bis 3 steht der Wert " 2θ " für den Beugungswinkel in Grad und der Wert " d_{hw} [Å]" für die bestimmten Abstände in Å zwischen den Gitterebenen.

- 5 Die Röntgenpulverdiagramme wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung mittels eines Bruker D8 Advanced – Diffraktometers, ausgerüstet mit einem ortsempfindlichen Detektor (OED) und einer Cu-Anode als Röntgenquelle ($\text{CuK}\alpha$ - Strahlung, $\lambda = 1.54056$ Å, 40 kV, 40 mA) aufgenommen.
- 10 Das erfindungsgemäße Hydrat der Verbindung 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester –Methansulfonat liegt unter Normbedingungen in Form des Hemihydrats vor, aus dem bei einer Temperatur von etwa 120°C, parallel zum Aufschmelzen dieser Form, Wasser entweicht.
- 15 Figur 2 gibt die Thermoanalyse der drei Formen wieder.

Experimenteller Teil**Beispiel 1**

5 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonat Form I (BIBR 1048 MS Polymorph I)

In einen inertisierten Rührwerksapparat werden 52,6 kg 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Base (die bevorzugterweise zuvor durch Umkristallisation aus Essigsäureethylester gereinigt wurde) vorgelegt und anschließend 293 kg Aceton eingezogen. Der Apparatinhalt wird unter Rühren auf 40 bis 46°C erwärmt. Nachdem eine klare Lösung entstanden ist, wird der Apparatinhalt über ein Linsenfilter in einen zweiten Rührwerksapparat filtriert und anschließend auf 30 bis 36°C abgekühlt. In das Hängegefäß des zweiten Apparates werden nacheinander 33 kg auf 0 bis 5°C vorgekühltes Aceton, 7,9 kg Methansulfonsäure 99,5%lg und zum Nachspülen weitere 9 kg Aceton eingezogen. Der Inhalt des Hängegefäßes wird bei 26 bis 36°C innerhalb von 15 bis 40 Minuten zur Lösung der 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Base zudosiert. Anschließend wird 40 bis 60 Minuten bei 26 bis 33°C nachgerührt. Danach wird auf 17 bis 23°C abgekühlt und weitere 40 bis 80 Minuten gerührt. Die Kristallsuspension wird über einen Filtertrockner abfiltriert und mit insgesamt 270 l Aceton nachgewaschen. Das Produkt wird bei maximal 50°C mindestens 4 Stunden im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 54,5 – 59,4 kg; 90 – 98% d.Th. bez. auf 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Base

30 **Beispiel 2**

BIBR 1048 MS Polymorph II durch Umwandlung aus BIBR 1048 MS Polymorph I

In einen Glaskolben mit Rührer und Rückflusskühler werden 4g BIBR 1048 MS Polymorph I und 35 ml Aceton vorgelegt. Die Suspension wird unter Rühren auf 45 bis

50°C erwärmt und 4 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Anschließend wird auf 15°C abgekühlt und das Kristallisat über einen Büchnertrichter abgesaugt, mit 20 ml Aceton nachgewaschen und bei 45°C im Vakuum getrocknet.

- 5 Anmerkung: Die Synthese kann auch mit Animpfen mit BIBR 1048 MS Polymorph II durchgeführt werden. Bei geringer Umwandlungsgeschwindigkeit kann diese zusätzlich zum Animpfen mit BIBR 1048 MS Polymorph II durch Zugabe einer geringen Menge BIBR 1048 Base (beispielsweise im technischen Maßstab etwa 50 g BIBR 1048 Base auf ungefähr 90 kg BIBR 1048 MS Polymorph I) beschleunigt werden.

10

Beispiel 3

3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-proplonsäure-ethylester – Methansulfonat Form II (BIBR 1048 MS Polymorph II)

15

In einen inertisierten Rührwerksapparat werden 52,6 kg 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-proplonsäure-ethylester – Base (die bevorzugterweise zuvor durch Umkristallisation aus Essigsäureethylester gereinigt wurde) vorgelegt und
20 anschließend 293 kg Aceton eingegeben. Der Apparatinhalt wird unter Rühren auf 40 bis 46°C erwärmt. Nachdem eine klare Lösung entstanden ist, wird der Apparatinhalt über ein Linsenfilter in einen zweiten Rührwerksapparat filtriert. In das Hängegefäß des zweiten Apparates werden nacheinander 33 kg auf 0 bis 5°C vorgekühltes Aceton, 7,9 kg Methansulfonsäure 99,5%lg und zum Nachspülen weitere 9 kg Aceton
25 eingegeben. Der Inhalt des Hängegefäßes wird bei 40 bis 46°C innerhalb von 15 bis 40 Minuten zur Lösung der 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-proplonsäure-ethylester – Base zudosiert und mit 10 g BIBR 1048 MS Polymorph II (z.B. hergestellt gemäß Beispiel 2) angeimpft. Anschließend wird 40 bis 60 Minuten
30 bei 40 bis 46°C nachgerührt. Danach wird auf 17 bis 23°C abgekühlt und weitere 40 bis 80 Minuten gerührt. Die Kristallsuspension wird über einen Filtertrockner abfiltriert und mit insgesamt 270 l Aceton nachgewaschen. Das Produkt wird bei maximal 50°C mindestens 4 Stunden im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 54,5 – 59,4 kg; 90 – 98% d.Th. bez. auf 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Base

- 5 Anmerkung: Die Synthese kann auch ohne Animpfen mit BIBR 1048 MS Polymorph II durchgeführt werden. Bevorzugt ist jedoch das Verfahren mit Animpfen.

Beispiel 4

- 10 BIBR 1048 MS Polymorph II durch Umwandlung aus BIBR 1048 MS Polymorph I
In einen inertisierten Rührwerksapparat werden 30,7 kg BIBR 1048 MS Polymorph I vorgelegt und anschließend 199 kg Aceton eingegeben. Der Apparatinhalt wird mit 10 g BIBR 1048 MS Polymorph II (z.B. hergestellt gemäß Beispiel 2) angeimpft, unter Rühren auf 40 bis 46°C erwärmt, und mindestens 1 Stunde bei dieser Tempe-
15 ratur gehalten. Danach wird auf 17 bis 23°C abgekühlt und mindestens weitere 40 bis 80 Minuten gerührt.
Die Kristallsuspension wird über eine Stölpzentrifuge abgetrennt und mit insgesamt 45 kg Aceton nachgewaschen. Das Produkt wird bei maximal 50°C mindestens 4 Stunden im Vakuumtrockenschrank getrocknet.
20 Ausbeute: 27,7 – 30,1 kg; 90 – 98% d.Th.).

- Anmerkung: Die Synthese kann auch ohne Animpfen mit BIBR 1048 MS Polymorph II durchgeführt werden. Bevorzugt ist jedoch das Verfahren mit Animpfen. Bei geringer Umwandlungsgeschwindigkeit kann zusätzlich zum Animpfen mit BIBR
25 1048 MS Polymorph II eine geringe Menge BIBR 1048 Base (beispielsweise etwa 50 g BIBR 1048 Base auf ungefähr 90 kg BIBR 1048 MS Polymorph I) zugegeben werden.

30 Beispiel 5

3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonat-Hemihydrat

- Zu einer Lösung von 10,0 g (15.93 mMol) 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Base (wie in der WO 98/37075 beschrieben hergestellt) in 16,5 ml 90%igem wässrigem Ethanol und 40 ml Essigsäureethylester wurde
- 5 eine Lösung von 1,53 g (15.93 mMol) Methansulfonsäure in 15 ml Essigsäureethylester unter Rühren bei 35–40°C tropfenweise zugegeben. Nach wenigen Minuten begann das Produkt auszukristallisieren und es wurde mit 30 ml Essigsäureethylester verdünnt. Es wurde noch 30 Minuten lang bei 35–40°C und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann der Niederschlag abgesaugt, mit ca. 20 ml Essigsäureethylester gewaschen und bei 40°C im Umluft-Trockenschrank getrocknet.
- 10 Ausbeute: 99% der Theorie

Kurzbeschreibung der Abbildungen.

- 15 Figur 1 zeigt die Röntgenpulverdiffraktogramme der drei kristallinen Formen von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonat.
- 20 Figur 2 zeigt die Thermoanalyse und Schmelzpunktbestimmung (DSC) für die drei kristallinen Formen von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonat.

Patentansprüche

1. 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester-Methansulfonat in kristalliner Form, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{mp.}} = 180 \pm 3^\circ\text{C}$ (Form I) (bestimmt über DSC; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
5
2. 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester-Methansulfonat in kristalliner Form, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{mp.}} = 190 \pm 3^\circ\text{C}$ (Form II) (Hemihydrat) (bestimmt über DSC; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
10
3. 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester-Methansulfonat in kristalliner Form, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{mp.}} = 120 \pm 5^\circ\text{C}$ (Hemihydrat) (bestimmt über DSC; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
15
20
4. Arzneimittel, enthaltend das Salz 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester-Methansulfonat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3
25 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
5. Verwendung von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester-Methansulfonat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung
30 eines Arzneimittels, welches zur postoperativen Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und zur Prophylaxe von Schlaganfällen geeignet ist.
6. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 4, dadurch ge-

kennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege das Salz 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester-Methansulfonat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

7. Verfahren zur Herstellung von BIBR 1048 MS Polymorph I, dadurch gekennzeichnet, daß man

10

- a) eine Lösung von BIBR 1048 Base in Aceton bei einer Temperatur von ca. 30 °C bis 36 °C langsam mit einer Lösung von einem geringen Unterschuß Methansulfonsäure in Aceton versetzt,
- b) bei einer Temperatur von ca. 26 °C bis 33 °C etwa 1 Stunde nachrührt,
- 15 c) auf ca. 17 °C bis 23 °C abkühlt und weitere 40 bis 80 Minuten lang bei dieser Temperatur nachrührt,
- d) die ausgefallenen Kristalle von BIBR 1048 MS Form I absaugt und
- e) das so erhaltene Produkt mindestens 4 Stunden bei maximal 50 °C im Vakuum trocknet.

20

8. Verfahren zur Herstellung von BIBR 1048 MS Polymorph II, dadurch gekennzeichnet, daß man

25

- a) eine Lösung von BIBR 1048 Base in Aceton bei einer Temperatur von ca. 40 °C bis 46 °C langsam mit einer Lösung von einem geringen Unterschuß Methansulfonsäure in Aceton versetzt,
- b) gegebenenfalls mit BIBR 1048 Polymorph II Kristallen animpft,
- c) bei einer Temperatur von ca. 40 °C bis 46 °C etwa 1 Stunde nachrührt,
- 30 d) auf ca. 17 °C bis 23 °C abkühlt und weitere 40 bis 80 Minuten lang bei dieser Temperatur nachrührt,
- e) die ausgefallenen Kristalle von BIBR 1048 MS Form II absaugt und
- f) das so erhaltene Produkt mindestens 4 Stunden bei maximal 50 °C im Vakuum trocknet.

9. Verfahren zur Herstellung von BIBR 1048 MS Polymorph II, dadurch gekennzeichnet, daß man

5

a) eine Suspension von BIBR 1048 MS Polymorph I in Aceton unter Rühren ca. 4 Stunden lang auf 45 °C bis 50 °C erwärmt,

b) gegebenenfalls i) mit BIBR 1048 Polymorph II Kristallen animpft, oder
ii) mit BIBR 1048 Polymorph II Kristallen animpft und

10

zusätzlich eine geringe Menge BIBR 1048 Base zugibt,

c) dann auf ca. 15 °C abkühlt,

d) die ausgefallenen Kristalle von BIBR 1048 MS Form II absaugt und

e) das so erhaltene Produkt mindestens 4 Stunden bei maximal 50 °C im Vakuum trocknet.

15

10. Verfahren zur Herstellung von BIBR 1048 MS Polymorph II, dadurch gekennzeichnet, daß man

20

a) BIBR 1048 MS Polymorph I in Aceton vorlegt und

b) gegebenenfalls i) mit einer geringen Menge BIBR 1048 Polymorph II animpft, oder

ii) mit BIBR 1048 Polymorph II Kristallen animpft und
zusätzlich eine geringe Menge BIBR 1048 Base zugibt,

25

c) die so erhaltene Mischung unter Rühren mindestens eine Stunde lang auf 40 °C bis 46 °C erwärmt,

d) dann auf ca. 17 °C bis 23 °C abkühlt und weitere 40 bis 80 Minuten lang bei dieser Temperatur nachrührt,

e) die ausgefallenen Kristalle von BIBR 1048 MS Form II abtrennt und

30

f) das so erhaltene Produkt mindestens 4 Stunden bei maximal 50 °C im Vakuum trocknet.

11. Verfahren zur Herstellung von BIBR 1048 MS Hemihydrat, dadurch gekennzeichnet, dass man

- 5 a) eine Lösung von BIBR 1048 Base in einer Mischung aus 90%-igem wässrigen Ethanol und Essigsäureethylester im Volumen-Verhältnis von ca. 2:5 bei einer Temperatur von ca. 35 °C bis 40 °C langsam mit einer Lösung von einem Äquivalent Methansulfonsäure in Essigsäureethylester versetzt,
- b) gegebenenfalls bei Beginn der Auskristallisation des Produkts weiteren Essigsäureethylester zu Verdünnung zugibt,
- 10 c) noch ca. 30 Minuten lang bei ca. 35 °C bis 40 °C rührt,
- d) dann weitere 30 Minuten lang bei Raumtemperatur rührt,
- e) den Niederschlag aus BIBR 1048 MS Hemihydrat absaugt und
- f) bei ca. 40 °C im Umluft-Trockenschrank trocknet.

15

12. BIBR 1048 MS Polymorph I erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 7.

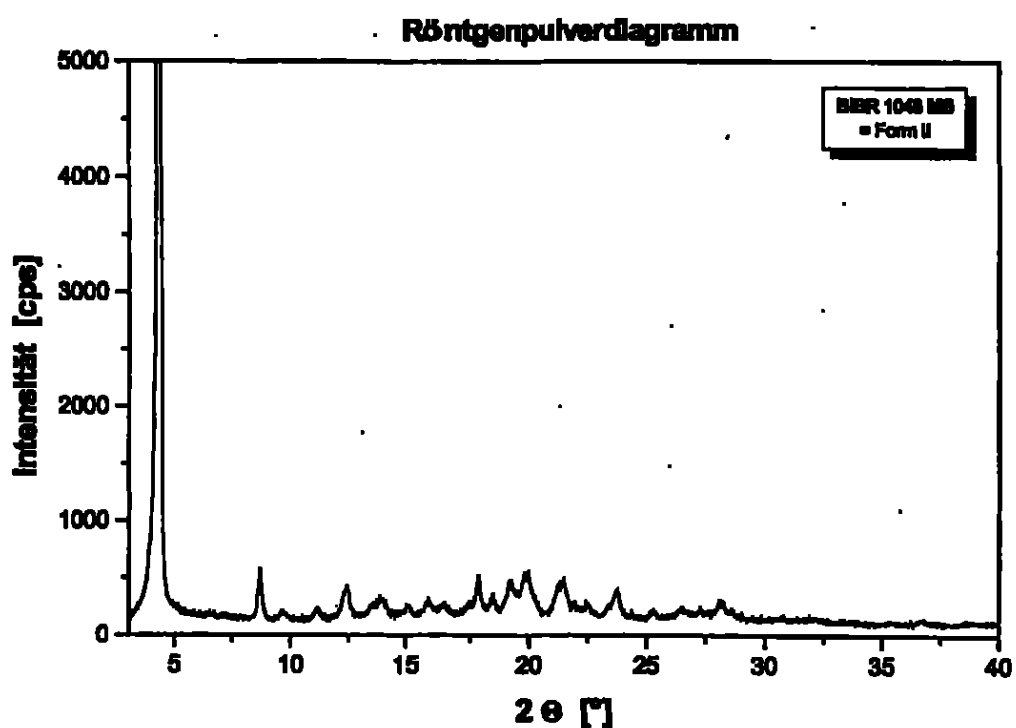
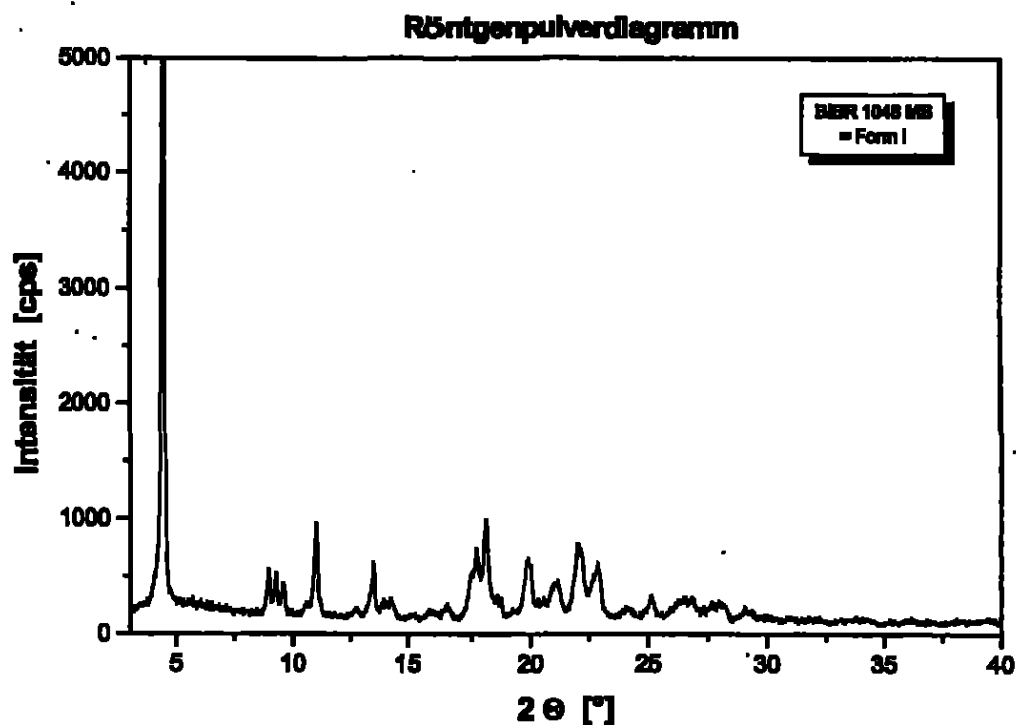
13. BIBR 1048 MS Polymorph II erhältlich nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 8, 9 oder 10.

20

14. BIBR 1048 MS Hemihydrat erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 11.

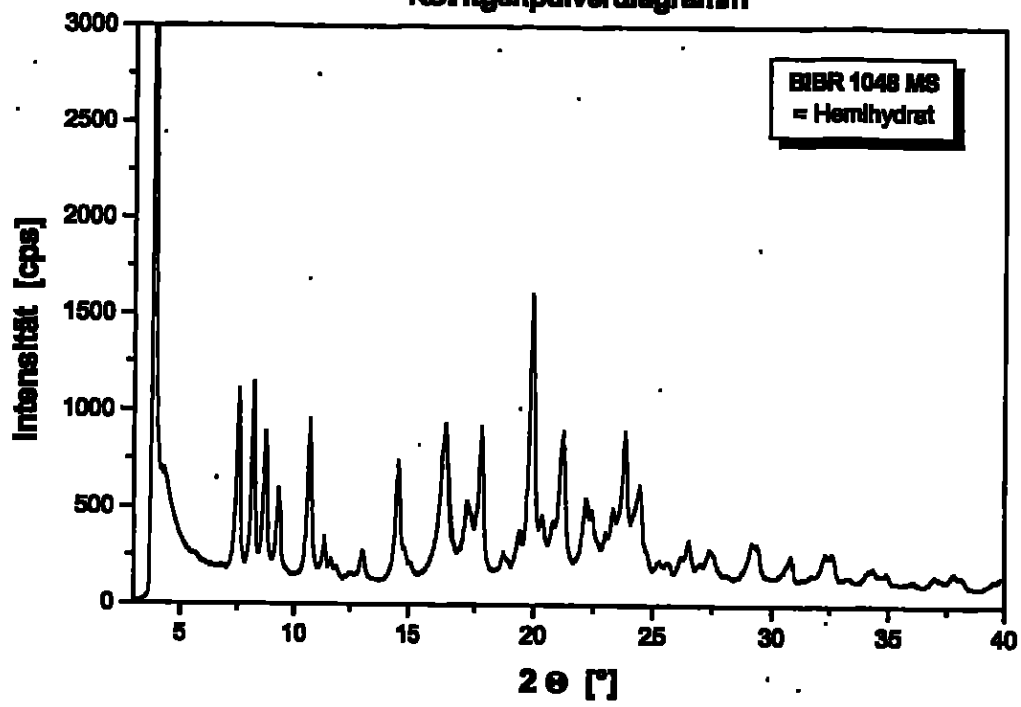
Figur 1: Röntgenpulverdiffraktogramme der 2 kristallinen Formen von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonat

5

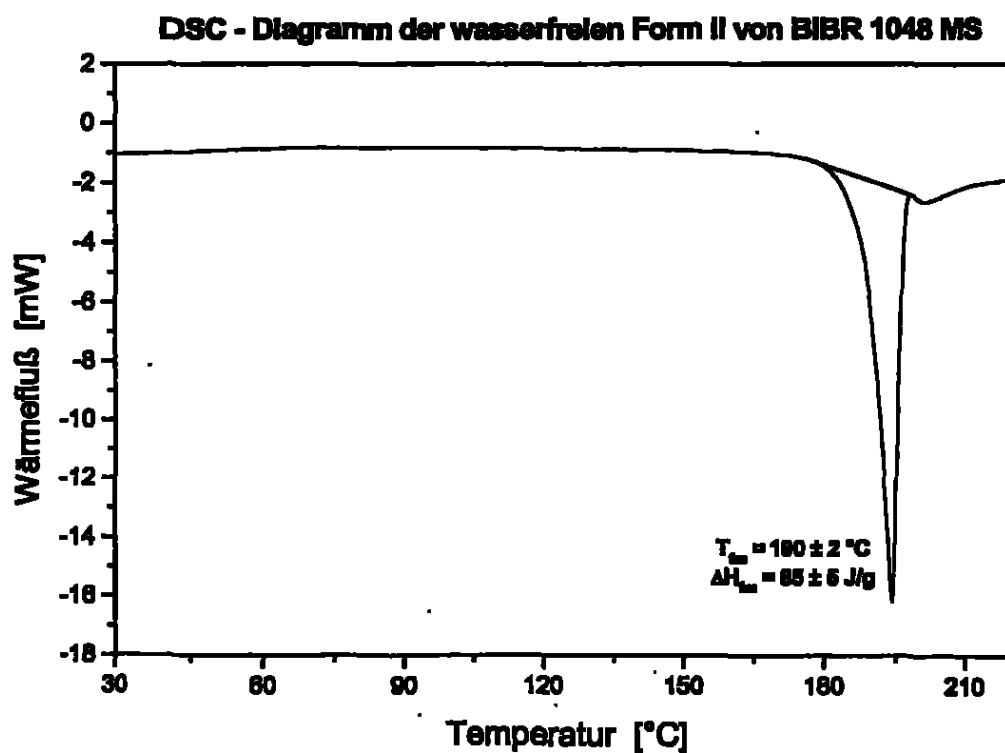
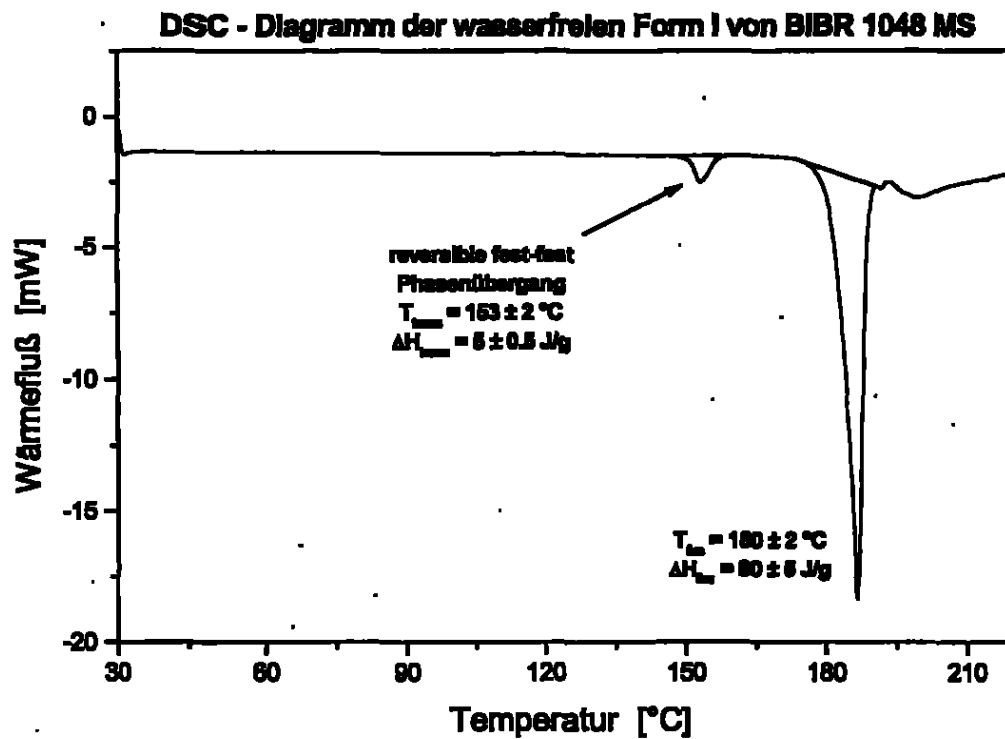


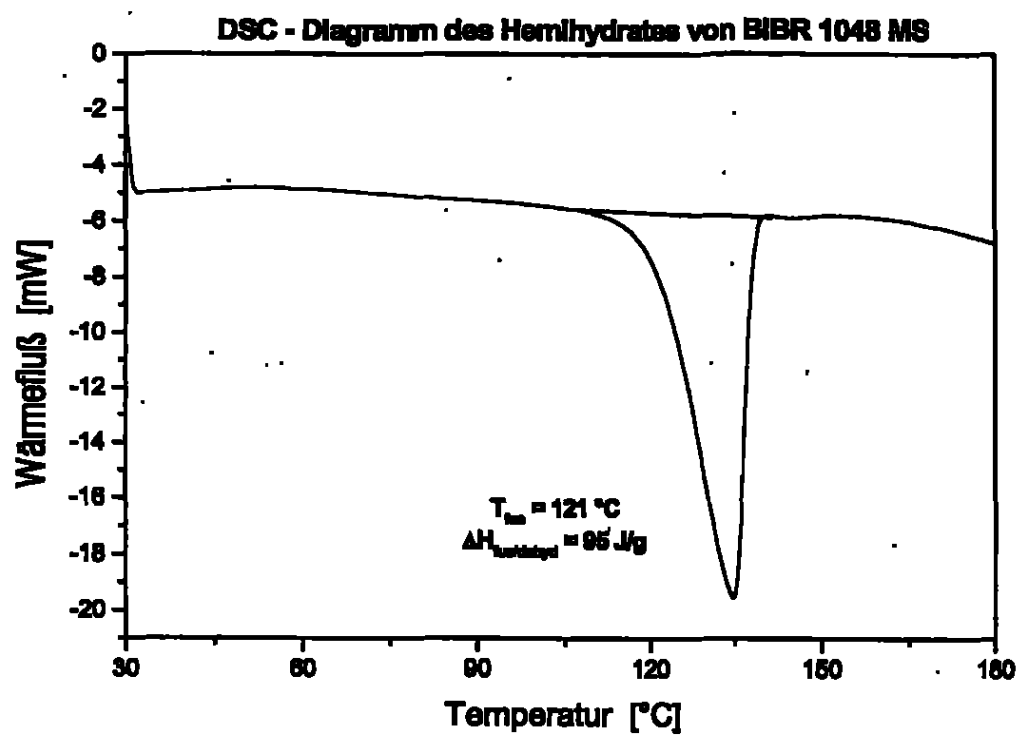
2/4

Röntgenpulverdiagramm



Figur 2: Thermoanalyse und Schmelzpunktbestimmung (DSC) für die 3 kristallinen Formen von 3-[(2-[[4-(Hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionsäure-ethylester – Methansulfonat





5

10

1



20



es decir que el compuesto de la fórmula A (BIBR 1048 MS) sólo en el cuerpo se transforma en el propio compuesto activo, a saber el compuesto de la fórmula B. Campos de indicación principales del compuesto de la fórmula química A es la profilaxis
5 posoperativa de trombosis venosas profundas y la profilaxis de los ataques de apoplejía.

Las valiosas propiedades farmacológicas citadas anteriormente de los heterociclos bicíclicos disustituidos, dados a conocer en el estado actual de la técnica, representan la
10 premisa fundamental para una utilización eficaz de los compuestos como medicamentos. Sin embargo, un principio activo debe cumplir, además, otras exigencias para poder ser empleado como medicamento. Estos parámetros están relacionados en su mayor parte con la constitución fisicoquímica del principio
15 activo.

Sin limitación a ello, son ejemplos de estos parámetros la estabilidad de eficacia de la sustancia de partida bajo diferentes condiciones medioambientales, la estabilidad en el transcurso de la preparación de la formulación farmacéutica, así
20 como la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. Por lo tanto, el principio activo medicamentoso utilizado para la preparación de las composiciones medicamentosas debería presentar una elevada estabilidad, la cual también tiene que estar garantizada bajo diferentes condiciones medioambientales.
25 Esto es imprescindiblemente necesario para evitar que se puedan utilizar composiciones medicamentosas, en las cuales junto al verdadero principio activo estén contenidos, por ejemplo, productos de la degradación del mismo. En un caso así, en las formulaciones farmacéuticas el contenido en principio activo
30 preestablecido podría ser menor que el especificado.

La absorción de humedad reduce el contenido en principio activo medicamentoso debido al aumento de peso provocado por la absorción de agua. Los medicamentos que tienden a la absorción de humedad tienen que ser protegidos contra la humedad durante
35 el almacenamiento, por ejemplo por adición de agentes secantes adecuados o por almacenamiento del medicamento en un ambiente

protegido contra la humedad. Además, la absorción de humedad puede reducir el contenido en principio activo medicamentoso durante su preparación, si el medicamento se expone al medio ambiente sin protección alguna frente a la humedad. Por lo tanto, preferentemente, un principio activo medicamentoso sólo debería ser higroscópico en escasa medida.

Puesto que la modificación cristalina de un principio activo es importante para la reproducibilidad del contenido en principio activo de una forma de administración, existe la necesidad de aclarar lo mejor posible los polimorfismos eventualmente existentes de un principio activo que se presenta en forma cristalina. Siempre que se presenten diferentes modificaciones polimorfas de un principio activo, se debería garantizar que la modificación cristalina de la sustancia no se modifica en el posterior preparado medicamentoso. De otro modo, esto podría influir desfavorablemente sobre la eficacia reproducible del medicamento. Ante este aspecto, son preferidos principios activos que sólo se caractericen por un escaso polimorfismo.

Otro criterio, el cual, según la elección de la formulación o según la elección del procedimiento de preparación de la formulación, es circunstancialmente de notable importancia, es la solubilidad del principio activo. Si, por ejemplo, se ponen a disposición soluciones medicamentosas (por ejemplo para infusiones), entonces es imprescindible una suficiente solubilidad del principio activo en disolventes fisiológicamente tolerables. También para medicamentos de administración por vía oral es de gran importancia una suficiente solubilidad del principio activo.

El presente invento se fundamenta en la misión de poner a disposición un principio activo medicamentoso, el cual no sólo se caracterice por una elevada eficacia farmacológica, sino que, además, cumpla lo mejor posible las exigencias fisicoquímicas anteriormente mencionadas.

35

Descripción detallada del invento

La misión anteriormente citada se soluciona por la sal metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benci-midazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico de la fórmula

5 A.

A saber, sorprendentemente se encontró que la modificación cristalina I preparada según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y la modificación cristalina II de esta sal preparada según el procedimiento descrito en los Ejemplos 2 a 4, se podía

10 realizar en cada caso de manera selectiva y uniforme.

Además de esto, bajo ciertas condiciones de síntesis, como las que se describen, por ejemplo, en el Ejemplo 5, se podía obtener una forma de hidrato, cuyo contenido en agua permite pensar en un semihidrato.

15 Para la administración del medicamento es necesario que el principio activo en él contenido se presente en una modificación cristalina uniforme para que esté garantizada una biodisponibilidad fiable.

El metanosulfonato conforme al invento se caracteriza en

20 todas sus tres modificaciones cristalinas por una buena cristalinidad y una escasa tendencia a volverse amorfo al molerlo y prensarlo. Además, en las tres modificaciones cristalinas no es higroscópico y es excelentemente soluble en medios acuosos de carácter ácido, fisiológicamente tolerables.

25 Las formas cristalinas del metanosulfonato del compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico conforme al invento se caracterizan por un punto de fusión de $T_{p.f.} = 180 \pm 3^\circ\text{C}$

30 (forma I), $T_{p.f.} = 190 \pm 3^\circ\text{C}$ (forma II) y, respectivamente, $T_{p.f.} = 120 \pm 5^\circ\text{C}$ (semihidrato) (determinado por DSC = Differential Scanning Calorimetry (calorimetría diferencial de barrido); evaluación por pico máximo; tasa de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$)). Los valores expuestos se obtuvieron mediante un DSC 821° de la

35 razón social Mettler Toledo.

Por lo tanto, un primer objeto del presente invento son las

tres formas polimorfas de la sal metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, antes mencionadas, preferentemente en
5 forma cristalina, caracterizadas por los puntos de fusión $T_{p.f.} = 180 \pm 3^\circ\text{C}$, $T_{p.f.} = 190 \pm 3^\circ\text{C}$ y, respectivamente, $T_{p.f.} = 120 \pm 5^\circ\text{C}$ (determinados por DSC; evaluación por pico máximo; tasa de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$). Preferida es la forma polimorfa I con un punto de fusión $T_{p.f.} = 180 \pm 3^\circ\text{C}$.

10 Otro objeto del invento son los procedimientos para la preparación selectiva de las tres formas polimorfas, así como de las modificaciones obtenibles según estos procedimientos.

Conforme al invento se obtiene BIBR 1048 polimorfo I

- 15 a) mezclando lentamente una solución de la base de BIBR 1048 en acetona a una temperatura de aproximadamente 30°C hasta 36°C con una solución de metanosulfonato, en ligero defecto, en acetona (por ejemplo 0,98 equivalentes),
b) agitando posteriormente durante aproximadamente 1 hora a
20 una temperatura de aproximadamente 26°C a 33°C ,
c) enfriando a aproximadamente 17°C hasta 23°C y prosiguiendo la agitación durante 40 a 80 minutos a esta temperatura,
d) filtrando con succión los cristales de BIBR 1048 MS forma I, precipitados, y
25 e) secando al vacío el producto, así obtenido, al menos durante 4 horas a un máximo de 50°C .

Conforme al invento se obtiene BIBR 1048 polimorfo II,

- a) mezclando lentamente una solución de la base de BIBR 1048
30 en acetona a una temperatura de aproximadamente 40°C hasta 46°C con una solución de metanosulfonato, en ligero defecto, en acetona (por ejemplo 0,98 equivalentes),
b) inoculando eventualmente con cristales de BIBR 1048 polimorfo II,
35 c) agitando posteriormente durante aproximadamente 1 hora a una temperatura de casi 40°C hasta 46°C ,

- d) enfriando a aproximadamente 17°C hasta 23°C, y prosiguiendo la agitación durante 40 a 80 minutos a esta temperatura,
- e) filtrando con succión los cristales de BIBR 1048 MS forma II, precipitados, y
- 5 f) secando al vacío el producto, así obtenido, al menos durante 4 horas a un máximo de 50°C;
- o
- a) calentando una suspensión de BIBR 1048 MS polimorfo I en acetona, bajo agitación, durante aproximadamente 4 horas a 45°C hasta 50°C,
- 10 b) eventualmente i) inoculando con cristales de BIBR 1048 polimorfo II, o
- ii) inoculando con cristales de BIBR 1048 polimorfo II y añadiendo, además, una
- 15 pequeña cantidad de la base de BIBR 1048,
- c) enfriando después a aproximadamente 15°C,
- d) filtrando con succión los cristales de BIBR 1048 MS de forma II, precipitados, y
- 20 e) secando al vacío el producto, así obtenido, al menos durante 4 horas a un máximo de 50°C;
- o
- a) disponiendo previamente BIBR 1048 polimorfo I en acetona,
- 25 y
- b) eventualmente i) inoculando con una pequeña cantidad de BIBR 1048 polimorfo II, o
- ii) inoculando con cristales de BIBR 1048 polimorfo II y añadiendo, además, una
- 30 pequeña cantidad de la base de BIBR 1048,
- c) calentando bajo agitación la mezcla, así obtenida, al menos durante una hora a 40°C hasta 46°C,
- d) enfriando después a aproximadamente 17°C hasta 23°C y prosiguiendo la agitación durante 40 a 80 minutos a esta
- 35 temperatura,

- e) separando los cristales de BIBR 1048 MS forma II precipitados, y
- f) secando al vacío el producto, así obtenido, al menos durante 4 horas a un máximo de 50°C;

5

Conforme al invento se obtiene BIBR 1048 MS semihidrato

- a) mezclando lentamente una solución de la base de BIBR 1048 en una mezcla de etanol acuoso al 90% y éster etílico del ácido acético en una relación en volumen de aproximadamente 2:5, a una temperatura de aproximadamente 35 hasta 40°C, con una solución de un equivalente de ácido metanosulfónico en éster etílico del ácido acético,
- b) añadiendo eventualmente al comienzo de la cristalización del producto más éster etílico del ácido acético para su dilución,
- c) agitando aún durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 35°C hasta 40°C,
- d) agitando después durante 30 minutos más a la temperatura ambiente,
- e) filtrando con succión el precipitado de BIBR 1048 MS semihidrato, y
- f) secando a aproximadamente 40°C en la estufa de secado con aire ambiental.

Las formas cristalinas conformes al invento del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico se examinó con más detalle por difracción de polvo por rayos X. Los diagramas obtenidos se han representado en la Figura 1.

La siguientes Tablas 1 a 3 exponen los datos obtenidos en este análisis:

Tabla 1: Reflejos de polvo por rayos X e intensidades (normalizadas) del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-

-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-
propiónico (forma I).

2 θ [°]	Valor d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
4,4	20,1	100
8,94	9,90	5
9,23	9,57	4
9,55	9,26	4
10,55	8,38	2
10,95	8,08	11
12,73	6,95	1
13,46	6,57	7
13,95	6,34	3
14,26	6,21	2
15,17	5,84	1
15,93	5,56	1
16,46	5,38	1
17,66	5,02	8
18,07	4,91	13
18,60	4,77	2
19,89	4,46	6
20,28	4,38	2
20,54	4,32	2
21,12	4,20	4
22,06	4,03	8
22,85	3,89	6
24,12	3,69	1

2 [°]	Valor d _{hkl} [Å]	Intensidad [%]
25,10	3,54	3
25,99	3,43	1
26,52	3,36	2
26,83	3,32	2
27,16	3,28	1
27,64	3,22	2
28,09	3,17	2
29,08	3,07	1
29,26	3,05	1
29,94	2,98	1
31,88	2,80	1
34,37	2,61	1
36,21	2,48	1
38,26	2,35	1
39,47	2,28	1
39,98	2,25	1

5

10

Tabla 2: Reflejos de polvo por rayos X e intensidades (normalizadas) del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (forma II).

2 θ [°]	Valor d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
4,3	20,4	100
8,72	10,1	3
9,68	9,13	1
11,15	7,93	1
12,42	7,12	2
13,59	6,51	1
13,95	6,34	1
15,11	5,86	1
15,97	5,55	1
16,52	5,36	1
17,45	5,08	1
17,86	4,96	2
18,45	4,81	1
19,22	4,61	2
19,89	4,46	2
21,46	4,14	2
21,98	4,04	1
22,48	3,95	1
23,75	3,74	1
25,29	3,52	1
28,17	3,17	1
28,59	3,12	1

Tabla 3: Reflejos de polvo por rayos X e intensidades (normalizadas) del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexil-oxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimida-zol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (semihidrato)

5

2 θ [°]	Valor d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
3,9	22,8	100
4,4	20,1	10
5,64	15,7	2
7,57	11,8	16
8,25	10,7	17
8,77	10,1	12
9,34	9,46	7
10,69	8,27	13
11,33	7,80	3
11,66	7,58	1
11,96	7,39	1
13,04	6,78	3
14,54	6,09	11
15,16	5,84	1
16,56	5,35	13
17,27	5,13	6
17,78	4,98	12
18,75	4,73	1
19,41	4,57	3
19,95	4,45	24
20,38	4,35	4

2 [°]	Valor d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
20,84	4,26	4
21,21	4,19	12
22,22	4,00	6
22,46	3,96	5
23,05	3,85	3
23,40	3,80	4
23,85	3,73	12
24,44	3,64	7
25,30	3,52	1
25,63	3,47	1
26,22	3,40	2
26,52	3,36	3
27,06	3,29	1
27,45	3,25	2
29,27	3,05	3
30,78	2,90	2
32,32	2,77	2
32,59	2,75	2
34,31	2,61	1
34,91	2,57	1
36,04	2,49	1
37,00	2,43	1
37,84	2,38	1
38,13	2,36	1

En las Tablas 1 a 3 anteriores se encuentra el valor "2 $[\circ]$ " para el ángulo de difracción en grados, y el valor " d_{hkl} [Å]" para las distancias en Å determinadas entre los niveles reticulares.

5 En el marco del presente invento, los diagramas de polvo por rayos X fueron tomados mediante un difractómetro Bruker D8 Advanced, equipado con un detector con sensibilidad local (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación CuK_α , $\lambda = 1,54056 \text{ Å}$, 40 kV, 40 mA).

10 El hidrato conforme al invento del compuesto metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benci-
midazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico se encuentra, bajo condiciones normales, en forma del semihidrato, del cual a
15 una temperatura de aproximadamente 120°C se evade agua, paralelamente a la fusión de esta forma.

La Fig. 2 reproduce el termoanálisis de las tres formas.

Parte experimental

20

Ejemplo 1

Metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benci-
25 midazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, forma I
(BIBR 1048 MS polimorfo I)

En un aparato inerte con mecanismo agitador se disponen previamente 52,6 kg de la base del éster etílico del ácido
30 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-
-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-
-propiónico (la cual preferentemente se purificó previamente por
recristalización en éster etílico del ácido acético) y, a
continuación, se incorporaron por aspiración 293 kg de acetona.
35 El contenido del aparato se calentó bajo agitación a 40 hasta
 46°C . Después de que se haya formado una solución transparente,

el contenido del aparato se filtra a través de un filtro lenticular a un segundo aparato con mecanismo agitador y, a continuación, se enfría a 30 hasta 36°C. Al recipiente en suspensión del segundo aparato se incorporan por aspiración
5 sucesivamente 33 kg de acetona enfriada previamente a 0 hasta 5°C, 7,9 kg de ácido metanosulfónico al 99,5% y, para el lavado posterior, otros 9 kg de acetona. En el espacio de 15 a 40 minutos el contenido del recipiente en suspensión se añade dosificado, a 26 hasta 36°C, a la solución de la base del éster
10 etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico. A continuación se sigue agitando durante 40 hasta 60 minutos a 26 hasta 33°C. Después, se enfría a 17 hasta 23°C y se sigue agitando durante 40 a 80 minutos más.
15 La suspensión cristalina se separa por filtración sobre una secadora de filtro y se lava ulteriormente con un total de 270 l de acetona. El producto se seca al vacío a un máximo de 50°C, al menos durante 4 horas.

Rendimiento: 54,5 - 59,4 kg; 90 - 98% del valor teórico
20 referido a la base del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

Ejemplo 2

25

BIBR 1048 MS polimorfo II por transformación de BIBR 1048 MS polimorfo I

En un matraz de vidrio con agitador y refrigerante de reflujo se disponen previamente 4 g de BIBR 1048 MS polimorfo I
30 y 35 ml de acetona. La suspensión se calienta bajo agitación a 45 hasta 50°C y se mantiene durante 4 horas a esta temperatura. A continuación se enfría a 15°C y el cristalizado se filtra con succión a través de un embudo de Büchner, se lava ulteriormente con 20 ml de acetona y se seca al vacío a 45°C.

35 Advertencia: la síntesis también se puede llevar a cabo por inoculación con BIBR 1048 MS polimorfo II. En el caso de una

baja velocidad de transformación, ésta se puede acelerar adicionalmente para la inoculación con BIBR 1048 MS polimorfo II por adición de una pequeña cantidad de base de BIBR 1048 (por ejemplo, a escala técnica, aproximadamente 50 g de base de BIBR 1048 para aproximadamente 90 kg de BIBR 1048 MS polimorfo I).

Ejemplo 3

Metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benci-
midazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, forma II
(BIBR 1048 MS polimorfo II)

En un aparato inerte con mecanismo agitador se disponen
previamente 52,6 kg de base del éster etílico del ácido 3-[(2-{
-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-
-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propió-
nico (la cual de preferencia se purificó previamente por
recristalización en éster etílico de ácido acético) y, a
continuación, se incorporaron por absorción 293 kg de acetona.
El contenido del aparato se calentó bajo agitación a 40 hasta
46°C. Después de que se haya formado una solución transparente,
el contenido del aparato se filtra a través de un filtro
lenticular a un segundo aparato con mecanismo agitador. Al
recipiente en suspensión del segundo aparato se incorporan por
aspiración sucesivamente 33 kg de acetona enfriada previamente a
0 hasta 5°C, 7,9 kg de ácido metanosulfónico al 99,5% y, para el
lavado posterior, otros 9 kg de acetona. En el espacio de 15 a
40 minutos el contenido del recipiente en suspensión se añade
dosificado, a 40 hasta 46°C, a la solución de la base del éster
etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-
-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-
-2-il-amino]-propiónico y se inocula con 10 g de BIBR 1048 MS
polimorfo II (preparado, por ejemplo, conforme al Ejemplo 2). A
continuación se sigue agitando durante 40 hasta 60 minutos a 40
hasta 46°C. Después, se enfría a 17 hasta 23°C y se sigue

agitando durante 40 a 80 minutos más. La suspensión cristalina se separa por filtración sobre una secadora de filtro y se lava ulteriormente con un total de 270 l de acetona. El producto se seca al vacío a un máximo de 50°C, al menos durante 4 horas.

- 5 Rendimiento: 54,5 - 59,4 kg; 90 - 98% del valor teórico referido a la base del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

Advertencia: la síntesis también se puede llevar a cabo sin
10 inoculación con BIBR 1048 MS polimorfo II. Sin embargo, es preferido el procedimiento con inoculación.

Ejemplo 4

- 15 BIBR 1048 MS polimorfo II por transformación de BIBR 1048 MS polimorfo I

En un aparato inerte con mecanismo agitador se disponen previamente 30,7 kg de BIBR 1048 MS polimorfo I y, a continuación, se incorporan por aspiración 199 kg de acetona. El
20 contenido del aparato se inocula con 10 g de BIBR 1048 polimorfo II (preparado, por ejemplo, conforme al Ejemplo 2), se calienta bajo agitación a 40 hasta 46°C y, al menos durante 1 hora, se mantiene a esta temperatura. Después, se enfría a 17 hasta 23°C y se sigue agitando al menos durante 40 a 80 minutos más.

- 25 La suspensión cristalina se separa mediante una centrífuga de inversión y se lava ulteriormente con un total de 45 kg de acetona. El producto se seca en la estufa de secado de vacío a un máximo de 50°C, al menos durante 4 horas.

Rendimiento: 27,7 - 30,1 kg; 90 - 98% del valor teórico.

- 30 Advertencia: la síntesis también se puede llevar a cabo sin inoculación con BIBR 1048 MS polimorfo II. Sin embargo, es preferido el procedimiento con inoculación. En el caso de una baja velocidad de transformación se puede añadir adicionalmente para la inoculación con BIBR 1048 MS polimorfo II una pequeña
35 cantidad de base de BIBR 1048 (por ejemplo, a escala técnica, aproximadamente 50 g de base de BIBR 1048 para aproximadamente

90 kg de BIBR 1048 MS polimorfo I).

Ejemplo 5

- 5 Metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-benci-
midazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, semihidrato
-

A una solución de 10,0 g (15,93 mmol) de base del éster
10 etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-
-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-
-2-il-amino]-propiónico (preparado como se describe en el
documento WO 98/37075) en 16,5 ml de etanol acuoso al 90%, y 40
ml de éster etílico del ácido acético se añadió gota a gota, a
15 35-40°C, una solución de 1,53 g (15,93 mmol) de ácido metano-
sulfónico en 15 ml de éster etílico del ácido acético. Al cabo
de unos pocos minutos el producto empezó a cristalizar, y se
diluyó con 30 ml de éster etílico del ácido acético. Se siguió
agitando durante 30 minutos a 35-40°C y 30 minutos más a la
20 temperatura ambiente, después el precipitado se filtró con
succión, se lavó con aproximadamente 20 ml de éster etílico del
ácido acético y se secó a 40°C en la estufa de secado con aire
ambiental. Rendimiento: 99% del valor teórico.

25 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los difractogramas de polvo por rayos X
de las tres formas cristalinas del metanosulfonato del éster
etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-
30 -fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-
-2-il-amino]-propiónico.

La Figura 2 muestra el termoanálisis y la determinación del
punto de fusión (DSC) de las tres formas cristalinas del
metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxi-
35 carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-benci-
midazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

Reivindicaciones

1. Metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico en
5 forma cristalina, caracterizado por un punto de fusión de $T_{p.f.} = 180 \pm 3^\circ\text{C}$ (forma I), (determinado por DSC; evaluación por pico máximo; tasa de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
2. Metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico en
10 forma cristalina, caracterizado por un punto de fusión de $T_{p.f.} = 190 \pm 3^\circ\text{C}$ (forma II), (determinado por DSC; evaluación por pico máximo; tasa de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
3. Metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico en
15 forma cristalina, caracterizado por un punto de fusión de $T_{p.f.} = 120 \pm 5^\circ\text{C}$ (semihidrato), (determinado por DSC; evaluación por pico máximo; tasa de calentamiento: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).
- 20 4. Medicamento que contiene la sal metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3, eventualmente junto a una o varias sustancias de
25 soporte y/o diluyentes inertes.
5. Utilización del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3 para la
30 preparación de un medicamento, el cual es adecuado para la profilaxis posoperativa de trombosis venosas profundas y para la profilaxis de ataques de apoplejía.
6. Procedimiento para la preparación de un medicamento conforme a la reivindicación 4, caracterizado porque por vías no
35 químicas la sal metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenil-amino]-

45
65

-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-
-amino]-propiónico conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3
se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o dilu-
yentes inertes.

5 7. Procedimiento para la preparación de BIBR 1048 MS
polimorfo I, caracterizado porque

- a) una solución de la base de BIBR 1048 en acetona a una
temperatura de aproximadamente 30°C hasta 36°C se mezcla
lentamente con una solución de metanosulfonato, en ligero
10 defecto, en acetona
- b) se agita posteriormente durante aproximadamente 1 hora a una
temperatura de casi 26°C hasta 33°C,
- c) se enfría a casi 17°C hasta 23°C y se prosigue la agitación
durante 40 a 80 minutos a esta temperatura,
- 15 d) los cristales precipitados de BIBR 1048 MS forma I se
filtran con succión, y
- e) el producto, así obtenido, se seca al vacío al menos durante
4 horas a un máximo de 50°C.

20 8. Procedimiento para la preparación de BIBR 1048 MS
polimorfo II, caracterizado porque

- a) una solución de la base de BIBR 1048 en acetona a una
temperatura de aproximadamente 40°C hasta 46°C se mezcla
lentamente con una solución de metanosulfonato, en ligero
defecto, en acetona,
- 25 b) se inocula eventualmente con cristales de BIBR 1048 poli-
morfo II,
- c) se agita posteriormente durante aproximadamente 1 hora a una
temperatura de aproximadamente 40°C hasta 46°C,
- d) se enfría a aproximadamente 17°C hasta 23°C y se prosigue la
agitación durante 40 a 80 minutos a esta temperatura,
- 30 e) los cristales precipitados de BIBR 1048 MS forma II se
filtran con succión, y
- f) el producto, así obtenido, se seca al vacío al menos durante
4 horas a un máximo de 50°C.

35 9. Procedimiento para la preparación de BIBR 1048 MS
polimorfo II, caracterizado porque

- a) una suspensión de BIBR 1048 MS polimorfo I en acetona se calienta bajo agitación durante aproximadamente 4 horas a una temperatura de 45°C hasta 50°C,
- b) eventualmente i) se inocula con cristales de BIBR 1048 polimorfo II, o
5 ii) se inocula con cristales de BIBR 1048 polimorfo II y se añade, además, una pequeña cantidad de la base de BIBR 1048,
- c) se enfría después a aproximadamente 15°C,
- 10 d) los cristales precipitados de BIBR 1048 MS forma II se filtran con succión, y
- e) el producto, así obtenido, se seca al vacío al menos durante 4 horas a un máximo de 50°C;
10. Procedimiento para la preparación de BIBR 1048 MS polimorfo II, caracterizado porque
- 15 a) se dispone previamente BIBR 1048 MS polimorfo I en acetona, y
- b) eventualmente i) se inocula con una pequeña cantidad de BIBR 1048 polimorfo II, o
20 ii) se inocula con cristales de BIBR 1048 polimorfo II y se añade, además, una pequeña cantidad de la base de BIBR 1048,
- c) la mezcla, así obtenida, se calienta bajo agitación al menos durante una hora a 40 hasta 46°C,
- 25 d) después se enfría a aproximadamente 17 hasta 23°C y se prosigue la agitación durante 40 a 80 minutos más a esta temperatura,
- e) los cristales precipitados de BIBR 1048 MS forma II se separan, y
- 30 f) el producto, así obtenido, se seca al vacío al menos durante 4 horas a un máximo de 50°C;
11. Procedimiento para la preparación de BIBR 1048 MS semihidrato, caracterizado porque
- a) se mezcla lentamente una solución de la base de BIBR 1048 en
35 una mezcla de etanol acuoso al 90% y éster etílico del ácido acético en una relación en volumen de aproximadamente

2:5, a una temperatura de aproximadamente 35 hasta 40°C, con una solución de un equivalente de ácido metanosulfónico en éster etílico del ácido acético,

- b) al comienzo de la cristalización del producto se añade eventualmente más éster etílico del ácido acético para su dilución,
- c) se agita aún durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 35°C hasta 40°C,
- d) se agita después durante 30 minutos más a la temperatura ambiente,
- e) el precipitado de BIBR 1048 MS semihidrato se filtra con succión, y
- f) se seca en la estufa de secado con aire ambiental a aproximadamente 40°C.

15 12. BIBR 1048 MS polimorfo I obtenible según el procedimiento conforme a la reivindicación 7.

13. BIBR 1048 MS polimorfo II obtenible según el procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 8, 9 o 10.

20 14. BIBR 1048 MS semihidrato obtenible según el procedimiento conforme a la reivindicación 11.

COLO 09255 841 034 3

JDF/ID428

Figura 1: Difractogramas de polvo por rayos x de las 3 formas cristalinas del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico.

5

10

15

20

25

Diagrama de polvo por rayos X

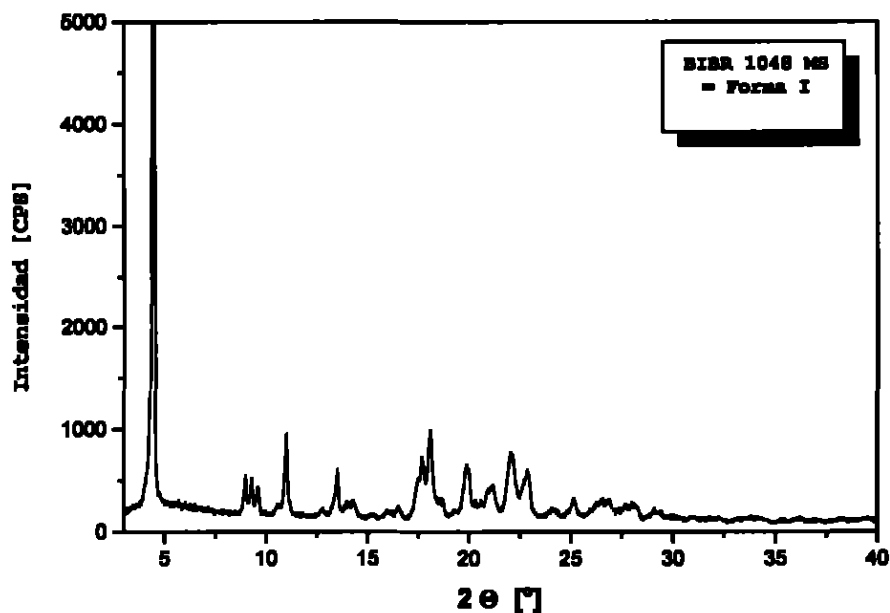
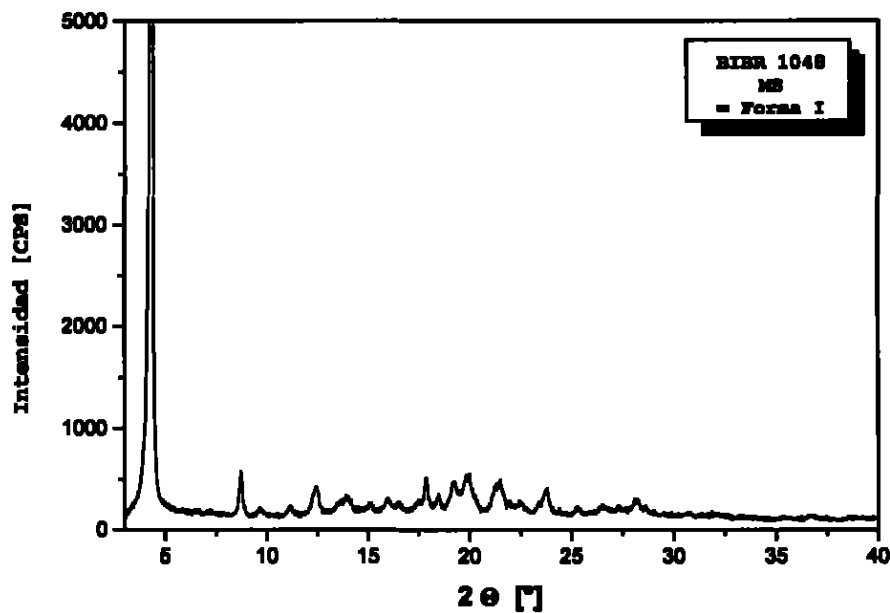


Diagrama de polvo por rayos X



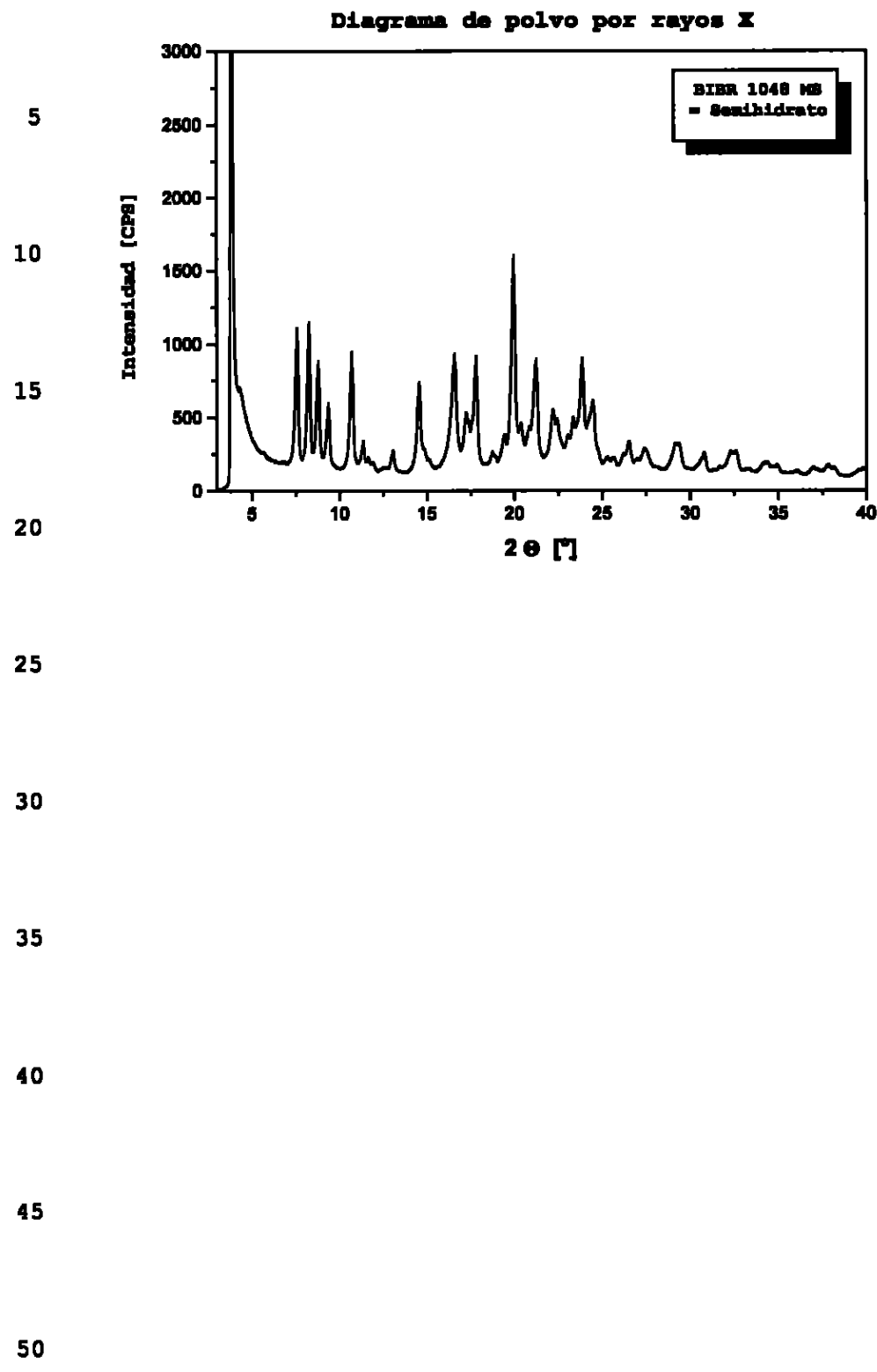
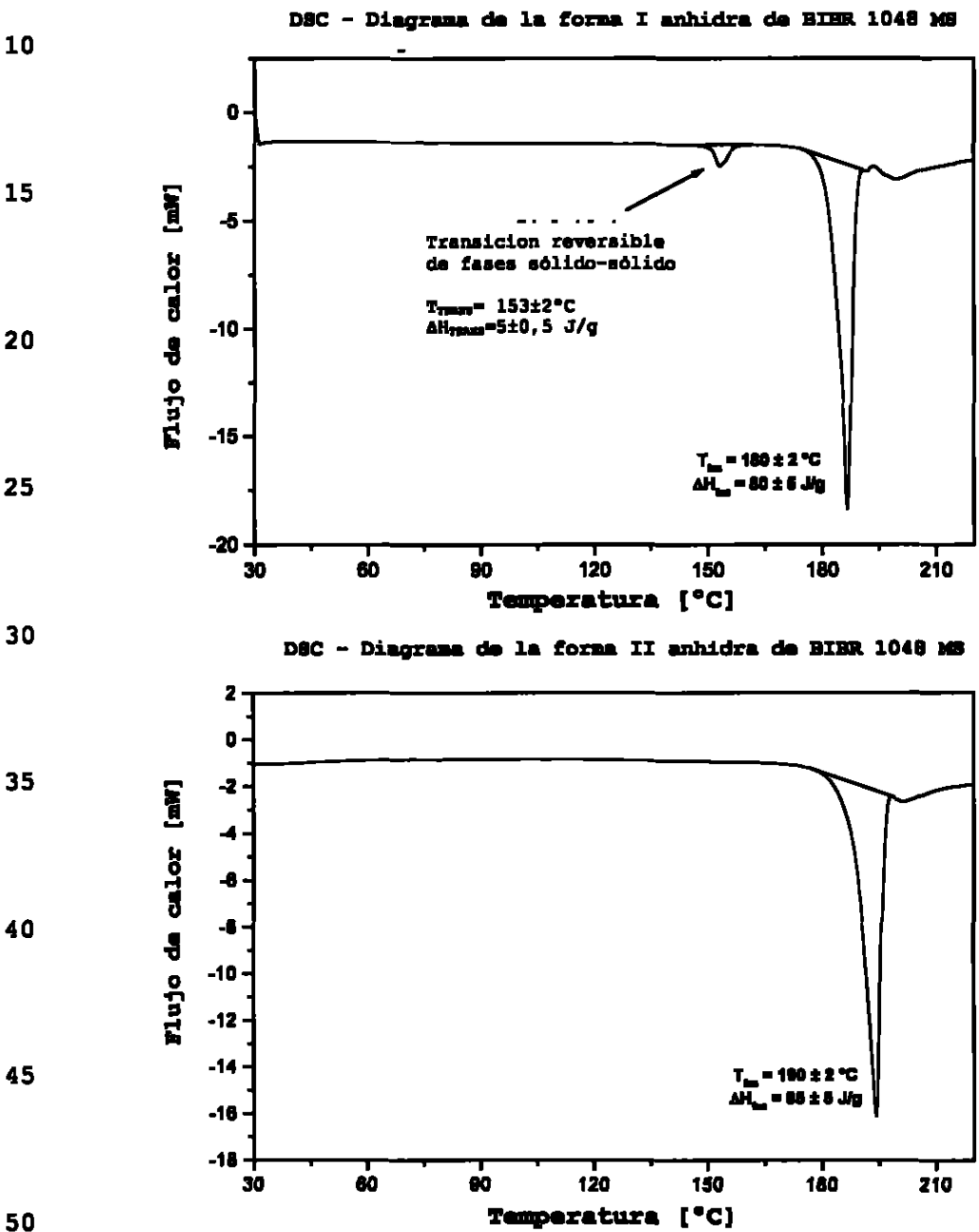
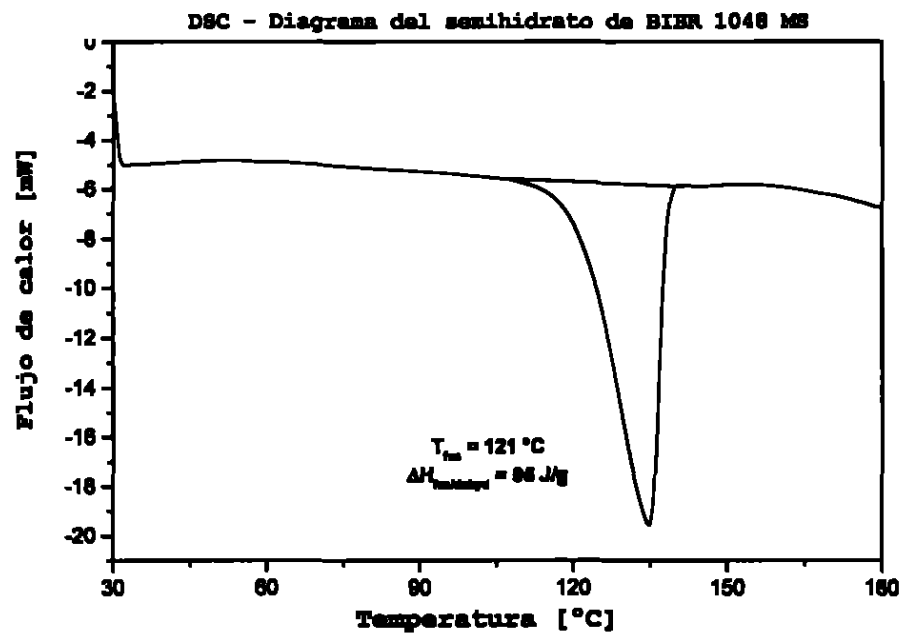


Figura 2: Termoanálisis y determinación del punto de fusión (DSC) de las 3 formas cristalinas del metanoato del éster etílico del ácido 3-[(2-([4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil)-1-metil-1-*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico



5



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/12 A61K31/4439 A61P7/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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, INSPEC, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HAUEL N H ET AL: "STRUCTURE-BASED DESIGN OF NOVEL POTENT NONPEPTIDE THROMBIN INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 45, no. 9, 2002, pages 1757-1766, XP001098844 ISSN: 0022-2623 page 1760; figure 5; example 31 page 1762, column 2, paragraph 1 page 1765; example 31	1-14
P, X	DE 102 45 624 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 8 April 2004 (2004-04-08) abstract example 3 -/--	1-14
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 November 2004		Date of mailing of the international search report 09/12/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5516 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Papathoma, S

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& WO 03/074056 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; BRAUNS ULRICH (DE)) 12 September 2003 (2003-09-12) _____ MUNGALL D: "BIBR-1048 BOEHRINGER INGELHEIM" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, vol. 3, no. 6, June 2002 (2002-06), pages 905-907, XP001147306 ISSN: 1472-4472 the whole document _____	1-14
	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 the whole document _____	1-14

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10245624	A	08-04-2004	DE 10245624 A1	08-04-2004
			CA 2476054 A1	12-09-2003
			WO 03074056 A1	12-09-2003
			US 2003181488 A1	25-09-2003
WO 03074056	A	12-09-2003	DE 10209985 A1	25-09-2003
			DE 10245624 A1	08-04-2004
			CA 2476054 A1	12-09-2003
			WO 03074056 A1	12-09-2003
			US 2003181488 A1	25-09-2003

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D401/12 A61K31/4439 A61P7/02		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HAUER N H ET AL: "STRUCTURE-BASED DESIGN OF NOVEL POTENT NONPEPTIDE THROMBIN INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 45, Nr. 9, 2002, Seiten 1757-1766, XP001098844 ISSN: 0022-2623 Seite 1760; Abbildung 5; Beispiel 31 Seite 1762, Spalte 2, Absatz 1 Seite 1765; Beispiel 31	1-14
P, X	DE 102 45 624 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 8. April 2004 (2004-04-08) Zusammenfassung Beispiel 3 -/-	1-14
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf 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 naheliegend ist "A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 29. November 2004		Abendedatum des internationalen Recherchenberichts 09/12/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5518 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3018		Bevollmächtigter Beauftragter Papathoma, S

76

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
A	& WO 03/074056 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; BRAUNS ULRICH (DE)) 12. September 2003 (2003-09-12) MUNGALL D: "BIBR-1048 BOEHRINGER INGELHEIM" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, Bd. 3, Nr. 6, Juni 2002 (2002-06), Seiten 905-907, XP001147306 ISSN: 1472-4472 das ganze Dokument	1-14
A	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 198, 1998, Seiten 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 das ganze Dokument	1-14

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10245624	A	08-04-2004	DE 10245624 A1	08-04-2004
			CA 2476054 A1	12-09-2003
			WO 03074056 A1	12-09-2003
			US 2003181488 A1	25-09-2003
WO 03074056	A	12-09-2003	DE 10209985 A1	25-09-2003
			DE 10245624 A1	08-04-2004
			CA 2476054 A1	12-09-2003
			WO 03074056 A1	12-09-2003
			US 2003181488 A1	25-09-2003

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

**SCHRIFTLICHER BESCHIED DER
INTERNATIONALEN
RECHERCHENBEHÖRDE
(Regel 43bis.1 PCT)**

Absenddatum

(Tag/Monat/Jahr) siehe Formular PCT/ISA/210 (Blatt 2)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN
siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/009432

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
24.08.2004

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
29.08.2003

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
C07D401/12, A61K31/4439, A61P7/02

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☒ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☒ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☒ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☒ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☒ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem internationalen Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, daß schriftliche Bescheide dieser internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so wird der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der mit der internationalen
Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt
D-80288 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Papathoma, S

Tel. +49 89 2399-7536



Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der Sprache ist der Bescheid auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache erstellt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
☐ Der Bescheid ist auf der Grundlage einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache erstellt worden, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (gemäß Regeln 12.3 und 23.1 b)).
2. Hinsichtlich der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials
☐ Sequenzprotokoll
☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials
☐ in schriftlicher Form
☐ in computerlesbarer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung
☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht
3. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
4. Zusätzliche Bemerkungen:

Feld Nr. II Priorität

1. ☒ Das folgende Dokument ist noch nicht eingereicht worden:

- ☒ Abschrift der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 43bis.1 und 66.7(a)). *ist die frühere Anmeldung* //
- ☐ Übersetzung der früheren Anmeldung, deren Priorität beansprucht worden ist (Regel 43bis.1 und 66.7(b)).

Daher war es nicht möglich, die Gültigkeit des Prioritätsanspruchs zu prüfen. Der Bescheid wurde trotzdem in der Annahme erstellt, daß das beanspruchte Prioritätsdatum das maßgebliche Datum ist.

2. ☐ Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung der beanspruchten Priorität erstellt worden, da sich der Prioritätsanspruch als ungültig erwiesen hat (Regeln 43bis.1 und 64.1). Für die Zwecke dieses Bescheids gilt daher das vorstehend genannte internationale Anmeldedatum als das maßgebliche Datum.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. ☐ Auf die Aufforderung zur Zahlung zusätzlicher Gebühren (Formblatt PCT/SA206) hat der Anmelder:
- ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - ☐ keine zusätzlichen Gebühren entrichtet.
2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat beschlossen, den Anmelder nicht zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Meinung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung gemäß Regel 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist.
 - ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt
4. Daher ist der Bescheid für die folgenden Teile der internationalen Anmeldung erstellt worden:
- ☒ alle Teile
 - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche mit folgenden Nummern beziehen:

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche 1-14 Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 1-14
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: 1-14 Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regeln 43bis.1 und 70.10)

und /oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regeln 43bis.1 und 70.9)

siehe Formular 210

Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

1

RETIRO FOLIO 92 PARA PUBLICAR.

83
82

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06019918 60000000 Folios: 43
Fecha (RND): 2006-02-20 17:21:35
Tramite : 811 PCT-PATENT 378 FASE NDCI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14,049
FECHA : FEBRERO 20 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49935717	20/02/2006	44,066,360.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 09255-841-0843



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN 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 ()

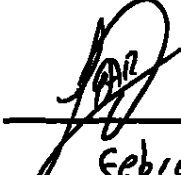
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:


Febrero 28 de 2006

84

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 85

2020
Bogotá D.C.,

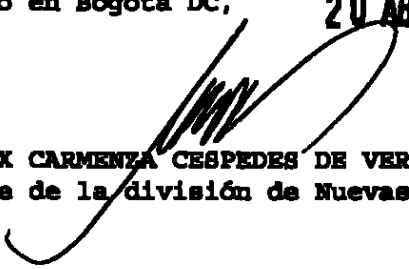
Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	06 19918
	Solicitud internacional	EP2004/009432
	Fecha inicio fase nacional	29/03/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	398
	Folios	1

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,

20 ABR. 2006


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

jramos